

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Posgrados

**“PERFIL DE INFECCIONES, BACTERIEMIAS, RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y MORTALIDAD TEMPRANA EN
NEUTROPENIA FEBRIL, UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL PERIODO 2013-2015”**

Andrés Orquera Carranco

**José Páez Espín, Dr.
Director**

Trabajo de Titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención del
título de Especialista en Hematología

Quito, mayo del 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Postgrados

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Andrés Orquera Carranco

Firmas

**Luis Eguiguren Leon, Dr.,
Director de Especialidades Médicas
Vicedecano del Colegio de Ciencias de la Salud**

**José Páez Espín, Dr.,
Director del Postgrado de Hematología**

**Hugo Burgos Yánez, Ph.D.,
Decano del Colegio de Posgrados**

Quito, mayo del 2018

© Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma: _____

Nombre: Andrés Orquera Carranco

Código: 00107320

CC: 1002802773

Fecha: Quito, febrero del 2018

DEDICATORIA

A mis padres y hermanas por ser el apoyo incondicional de mi vida, que con su sacrificio me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi carácter, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos. A los pacientes que han luchado y luchan por vencer a la muerte y que son la fuente de inspiración diaria para tratar de ser más y poder servirles mejor y a mis maestros quienes depositaron día a día su esperanza en mí.

AGRADECIMIENTOS

- I. Al personal de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín, por el apoyo prestado y generar el ambiente ideal para mi crecimiento personal y profesional
- II. Al Dr. José Páez Espín quien a lo largo de estos años se convirtió en un maestro que supo guiar mis pasos en el manejo de mi especialidad médica
- III. Al Dr. Manuel Granja compañero, amigo y familiar que escogí, por su apoyo en el día a día.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
TABLA DECONTENIDOS.....	6
A.- Publicaciones.....	8
B.- Exposiciones en Congresos.....	8
RESUMEN DE TRABAJOS REALIZADOS.....	10
a) Publicaciones.....	10
PERFIL DE INFECCIONES, BACTERIEMIAS, RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y MORTALIDAD TEMPRANA EN NEUTROPENIA FEBRIL, UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL PERIODO 2013-2015.....	10
UTILIDAD DE PROCALCITONINA EN PREDICCIÓN DE BACTEREMIA EN NEUTROPÉNICOS.....	10
PÚRPURA TROMBÓTICA.....	11
TROMBOCITOPÉNICA.....	11
b) Exposiciones en congresos.....	12
NUEVOS MARCADORES PARA DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE ANEMIA.	12
ATENCIÓN DEL PACIENTE CON LEUCOCITOSIS.....	12
EVALUACION DE LA ERITROPOYESIS (Hematopoyesis).....	12
EVALACION DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA.....	13
ACERCAMIENTO AL PACIENTE CON TROMBOFILIAS.....	13
HEMATOPOYESIS GENERALIDADES.....	13
JUSTIFICACIÓN DE LOS TRABAJOS REALIZADOS.....	14
a) Publicaciones.....	14
PERFIL DE INFECCIONES, BACTERIEMIAS, RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y MORTALIDAD TEMPRANA EN NEUTROPENIA FEBRIL, UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL PERIODO 2013-2015.....	14
UTILIDAD DE PROCALCITONINA EN PREDICCIÓN DE BACTEREMIA EN NEUTROPÉNICOS.....	14
PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA.....	15
b) Exposiciones en congresos.....	16
NUEVOS MARCADORES PARA DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE ANEMIA	16
ATENCIÓN DEL PACIENTE CON LEUCOCITOSIS.....	16
EVALUACION DE LA ERITROPOYESIS (Hematopoyesis).....	16
EVALACION DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA.....	16
ACERCAMIENTO AL PACIENTE CON TROMBOFILIAS.....	17

HEMATOPOYESIS GENERALIDADES.....	17
ANEXOS	
PUBLICACIONES.....	18
1. PERFIL DE INFECCIONES, BACTERIEMIAS, RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y MORTALIDAD TEMPRANA EN NEUTROPENIA FEBRIL, UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL PERIODO 2013-2015.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	40
2. UTILIDAD DE PROCALCITONINA EN PREDICCIÓN DE BACTEREMIA EN NEUTROPÉNICOS.....	45
BIBLIOGRAFIA.....	48
3. PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA.....	49
BIBLIOGRAFIA.....	53
EXPOSICIONES EN CONGRESOS.....	54
1. NUEVOS MARCADORES PARA DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE ANEMIA	55
2. ATENCION DEL PACIENTE CON LEUCOCITOSIS.....	59
3. EVUALUACION DE LA ERITROPOYESIS (Hematopoyesis).....	63
4. EVALUACION DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA.....	63
5. ACERCAMIENTO AL PACIENTE CON TROMBOFILIAS.....	68
6. HEMATOPOYESIS GENERALIDADES.....	68

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Postgrados

A. LIBROS O PUBLICACIONES EN REVISTA MÉDICA

1. Orquera A, Granja M, Bedón S, Carranza Jh, Banderas P. Perfil de infecciones, bacteriemias, resistencia antibiótica y mortalidad temprana en neutropenia febril, un análisis retrospectivo del periodo 2013-2015. Revista Médica Reflexiones, 2018. (In press)
2. Granja M, Orquera A. Utilidad de la procalcitonina en la predicción de bacteriemia y utilización de antibióticos en pacientes neutropénicos febriles del servicio de hematología del Hospital Carlos Andrade Marín en el período abril 2013- abril 2014. Revista Cambios 2015. 14(25):15-17
3. Granja M, Orquera A, Guaico L. Púrpura trombocitopénica trombótica: presentación de tres casos. Revista Cambios 2015. 14(25):72-75

B. EXPOSICIONES EN CONGRESOS

1. NUEVOS MARCADORES PARA DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE ANEMIA. I Congreso Nacional en Tecnología Médica. 14 al 17 de Mayo 2014.Santo Domingo de los Tsáchilas–Ecuador
2. ATENCION DEL PACIENTE CON LEUCOCITOSIS. IV Curso de lineamientos de gestión y atención médica y de enfermería en urgencias.10 al 15 de Marzo del 2014 Noviembre. Quito- Ecuador
3. EVUALUACION DE LA ERITROPOYESIS (Hematopoyesis). II Congreso Nacional en Tecnología Médica. 3 al 5 de Junio del 2015.Santo Domingo de los Tsáchilas–Ecuador

4. EVALUACION DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA. II Congreso Nacional en Tecnología Médica. 3 al 5 de Junio del 2015.Santo Domingo de los Tsáchilas–Ecuador
5. ACERCAMIENTO AL PACIENTE CON TROMBOFILIAS. I Congreso Internacional, de actualización del Laboratorio Clínico. 10 al 13 de Mayo del 2017. Quito-Ecuador.
6. HEMATOPOYESIS GENERALIDADES. I Congreso Internacional, de actualización del Laboratorio Clínico. 10 al 13 de Mayo del 2017. Quito-Ecuador.

Andrés Orquera Carranco

Trabajo de Titulación presentada como requisito para la obtención del título de
Especialista en Hematología
Quito, mayo del 2018

RESUMEN DE TRABAJOS REALIZADOS

a) Publicaciones

TEMA: PERFIL DE INFECCIONES, BACTERIEMIAS, RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y MORTALIDAD TEMPRANA EN NEUTROPENIA FEBRIL, UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL PERIODO 2013-2015

Este trabajo evaluó la mortalidad de la neutropenia febril, de forma global, por subgrupos de pacientes, su relación con el tipo de infección documentada, necesidad de UTI, tipo de quimioterapia recibida, presencia de neutropenia severa y aislamiento de bacterias multirresistentes. Fue un estudio epidemiológico observacional retrospectivo realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín en pacientes con neutropenia febril en el periodo enero 2013 a diciembre 2015. La mortalidad global a 30 días fue 24,8%; la mortalidad de pacientes no paliativos con diagnóstico hematológico en quimioterapia fue del 21,7%, los que presentaron neutropenia mayor a 7 días fallecieron 20,7%, los que ingresaron a UTI fallecieron 82,7% de los casos. Se aislaron bacterias en 134 hemocultivos, en 36 casos se aisló bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas de los cuales fallecieron el 83,3%; En este contexto, las infecciones por gérmenes Multidrogoresistentes, especialmente aquellos resistentes a carbapenémicos afectan de forma considerable la consecución de mejores resultados terapéuticos, dada su elevada tasa de mortalidad en pacientes con neutropenia febril.

TEMA: UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA EN LA PREDICCIÓN DE BACTERIEMIA Y UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERÍODO ABRIL 2013- ABRIL 2014.

La neutropenia febril es una de las complicaciones más frecuentes y fatales del tratamiento de las neoplasias hematológicas. Es necesario el tratamiento antibiótico de amplio espectro de forma inmediata, sin embargo, no se puede aislar el germen causal en la mayoría de casos. La utilización de biomarcadores de infección como la procalcitonina ha demostrado su utilidad en la predicción de bacteriemia en pacientes neutropénicos febriles que han recibido quimioterapia. Se estudiaron 106 episodios de neutropenia febril en 66 pacientes, obteniéndose una sensibilidad de 84%, especificidad de 55.1%, VPP 29%, VPN 94% de procalcitonina para diagnóstico de bacteriemia en comparación con el goldstandard hemocultivo.

TEMA: PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA: PRESENTACIÓN DE TRES CASOS EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN.

La púrpura trombocitopénica trombótica es un tipo raro de anemia hemolítica microangiopática ocasionada por un déficit de proteína ADAMTS 13 cuya mortalidad sin tratamiento es del 90%. En nuestro hospital no tenemos disponible la cuantificación de esta proteína. Debe tenerse una alta sospecha diagnóstica ante la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia y esquistocitos en sangre periférica. Se presentan 3 casos clínicos, el primero de una paciente de 52 años con una PTT idiopática adquirida que requirió plasmaféresis y corticoterapia sin buena respuesta. Dada la refractariedad fue necesario administración de Rituximab, Ciclofosfamida y Vincristina. El segundo caso una paciente femenina de 42 años con positividad de anticuerpos Anti DNA, desarrolló una PTT con deterioro del estado de conciencia, hemiparesia y crisis convulsivas que requirió manejo en terapia intensiva, luego de 5 sesiones de plasmaféresis y corticoterapia tuvo una evolución favorable. El tercer caso, paciente masculino de 45 años con insuficiencia respiratoria, signos de falla derecha, se documentó PTT por la presencia de abundantes esquistocitos en sangre periférica; el paciente falleció observándose en la autopsia infarto masivo de ventrículo derecho. Consideramos como un aporte a la bibliografía esta descripción de casos especialmente por la heterogeneidad de la presentación y respuesta al tratamiento.

b) Exposiciones en congresos

TEMA: NUEVOS MARCADORES PARA DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE ANEMIA

La anemia por deficiencia de hierro es la más frecuente de todas las anemias. En los últimos 10 años se han producido avances en la fisiopatología del metabolismo del hierro lo que he hecho que se identifiquen marcadores para el diagnóstico más específicos como son la hemoglobina reticulocitaria y la relación del *Receptor* soluble de *Transferrina/logaritmo de Ferritina Sérica*, marcadores que son menos afectados que la ferritina sérica por procesos inflamatorios sistémicos, lo que hace que sean considerados a sustituir a la ferritina sérica como marcadores de primera línea a la hora de hablar de anemia ferropénica y anemia de la enfermedad crónica

TEMA: ATENCION DEL PACIENTE CON LEUCOCITOSIS

La leucocitosis, o recuento de glóbulos blancos elevado, es un hallazgo de laboratorio encontrado comúnmente. La distinción de la leucocitosis maligna de la benigna es un paso crítico en el cuidado de un paciente. La confirmación del conteo completo de células sanguíneas y el frotis de sangre periférica son esenciales y pasos insustituibles. Lo siguiente será discernir la leucocitosis en un proceso mielóide versus un proceso linfóide. Distinguir una proliferación linfóide reactiva de un trastorno linfoproliferativo requiere un examen de la morfología de los linfocitos para los linfocitos pleomórficos frente a una población monomórfica, y este último favorecerá una neoplasia linfoproliferativa. Las muestras sospechosas de trastornos linfoproliferativos se pueden confirmar y caracterizar mediante citometría de flujo, con estudios moleculares en casos seleccionados; las neoplasias linfoides de precursores (linfoblastos) deben descartarse con un examen medula ósea. La leucocitosis mielóide nos centrará en un diagnóstico diferencial de reacciones leucemoides mieloides frente a neoplasias malignas mieloides. La confirmación y caracterización de tumores malignos mieloides se debe realizar también con un examen medula. También se discutió sobre las diferentes causas de leucocitosis mieloides reactivas.

TEMA: EVUALUACION DE LA ERITROPOYESIS (Hematopoyesis)

Las células madre hematopoyéticas son funcionalmente heterogéneas incluso cuando se aíslan como poblaciones fenotípicamente homogéneas. Cómo se genera esta heterogeneidad los distintos modelos de hematopoyesis se entienden de manera incompleta. Se han formulado varios modelos para explicar la generación de diversidad y se ha tratado de evaluarlos en modelos en ratones y cultivos celulares y recientemente in vivo. Todos estos suponen la existencia de un único tipo de célula madre hematopoyética que genera células madre hijas heterogéneas en respuesta a señales extrínsecas o intrínsecas (estocásticas). Esta visión ha alentado la idea de que las células madre pueden ser instruidas para adaptar su función. Los datos más nuevos, sin embargo, desafían este concepto. Se resumió estos hallazgos y discutimos su implicación en la práctica clínica

TEMA: EVALUACION DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA

El tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) se encuentran entre las pruebas de coagulación más comunes que se realizan diariamente en el mundo. Las indicaciones más comunes para ordenar estas pruebas incluyen la monitorización de anticoagulantes, la evaluación inicial de hemorragia y la evaluación preoperatoria de rutina. Los resultados anormales de estas pruebas (TP y TTPa prolongados), especialmente a partir de las pruebas realizadas para la evaluación inicial de la hemorragia o para la detección preoperatoria, pueden plantear un dilema de diagnóstico, por lo que se revisó los factores esenciales que afectan los resultados de las pruebas; proporcionar un enfoque práctico para la evaluación de alteraciones en los mismos ofreciendo sugerencias sobre qué pruebas reflexivas son apropiadas y cuándo considerar una consulta de subespecialidad.

TEMA: ACERCAMIENTO AL PACIENTE CON TROMBOFILIAS

Nos enfocamos en realzar el tromboembolismo venoso, que involucra que trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) como un problema de salud pública, se describió los factores de riesgo genéticos y su papel, enfocándonos en la génesis de enfermedades como la trombosis venosa profunda ya que existe una gran variabilidad gen-gen y gen-ambiente. Se debatió sobre si es útil o no realizar estudios genéticos para detectar poblaciones de riesgo y a cuando limitar su uso.

Se enfatizo en el único método confiable para el diagnóstico de las mutaciones en trombofilia por medio de la biología molecular, prueba costosa por lo que efectuar un análisis de tamizaje de trombofilia deberá seleccionarse a pacientes que van a obtener un beneficio al someterse a este tipo de estudios.

TEMA: HEMATOPOYESIS GENERALIDADES

Se discutió sobre producción de células sanguíneas es un proceso complejo a través del cual las células troncales hematopoyéticas proliferan y se diferencian, dando lugar a los distintos tipos de células maduras circulantes (eritrocitos, granulocitos, linfocitos, monocitos y plaquetas). Se hablo del lugar en la médula ósea, en donde una intrincada red de células estromales y sus productos, regulan cada una de las etapas que conducen a la generación de células primitivas, intermedias y maduras. Alteraciones en la hematopoyesis pueden conducir a situaciones de sobreproducción de células hematopoyéticas (como las leucemias), o a una producción deficiente de las mismas (como en la anemia aplásica). El estudio de la hematopoyesis tiene implicaciones, no solo de tipo biológico, sino en el campo de la hematología clínica y la medicina regenerativa. Adicionalmente Se discutió sobre le nuevo modelo de la hematopoyesis propuesto por Notta.

JUSTIFICACIÓN DE LOS TRABAJOS REALIZADOS

a) Publicaciones

PERFIL DE INFECCIONES, BACTERIEMIAS, RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y MORTALIDAD TEMPRANA EN NEUTROPENIA FEBRIL, UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO DEL PERIODO 2013-2015

Los pacientes con neoplasias malignas hematológicas presentan un mayor riesgo de infecciones, no sólo por su enfermedad subyacente, sino también por la neutropenia inducida por la quimioterapia intensiva necesaria para el tratamiento. El espectro de microorganismos implicados en los pacientes con Neutropenia Febril (NF) es dinámico, de forma general en el mundo, el espectro de organismos asociados con infecciones en pacientes neutropénicos ha mostrado un cambio con tasas cada vez más altas y alarmantes de patógenos multidrogoresistentes. El riesgo de infección de pacientes hematológicos se basa en el score MASSC, catalogando a pacientes con alto riesgo (neutropenia prolongada > 7 días, neutrófilos < o igual a 100 / mm³, comorbilidades concurrentes) y bajo riesgo, siendo los pacientes con neoplasias hematológicas, considerados en su mayoría de alto riesgo, dado que recibirán quimioterapias mieloablaltivas que generan neutropenias prologadas. Todos estos hechos remarcan la estrecha relación que existe, entre la tasa de supervivencia y la prevención y manejo de las complicaciones infecciosas en pacientes con NF, por lo que la optimización en la prevención, vigilancia y tratamiento (inicio de antibióticoterapia empírica) de las infecciones, son esenciales para mejorar los resultados en pacientes con NF, por lo que es fundamental tener conocimiento de la epidemiología, microbiología y patrones de resistencia antibiótica locales que fue la justificación para realzar este trabajo. De igual manera nos objetivo de nuestro estudio fue describir la mortalidad global asociada a NF, remarcando los pacientes que son sometidos a quimioterapia estándar, dado que son el mayor porcentaje de pacientes que presentan este problema. Consideramos también importante establecer de forma general, el perfil microbiológico, la mortalidad asociada a las infecciones más frecuentes, patrones de resistencia antibiótica y necesidad de ingreso a una unidad de terapia Intensiva en los pacientes hospitalizados en la sala de Hematología con NF de nuestra institucion.

UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA EN LA PREDICCIÓN DE BACTERIEMIA Y UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERÍODO ABRIL 2013- ABRIL 2014

El cáncer en general y las neoplasias hematológicas en particular representan una causa considerable de morbilidad y mortalidad en la población ecuatoriana. El tratamiento de las leucemias y linfomas implica la administración de quimioterapia a altas dosis teniendo como uno de los efectos adversos más temidos a la neutropenia febril, la sepsis y el choque séptico. En el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín se utilizan antibióticos de amplio espectro ante la presencia de fiebre en un paciente con neutropenia severa sin embargo la confirmación de bacteremia es en ocasiones difícil dado el tiempo necesario para el desarrollo de los loshemocultivos. La procalcitonina ha demostrado ser un marcador de utilidad para la predicción de bacteremia en un período de 2 a 4 horas en pacientes inmunocompetentes. El objetivo de este ese trabajo de investigación fue valorar la

sensibilidad y especificidad de la procalcitonina en individuos neutropénicos que recibieron quimioterapia en comparación con el goldstandard (hemocultivo). El contar con una prueba que permita confirmar la presencia de infección bacteriana de forma temprana es de suma utilidad para implementar medidas urgentes de tratamiento. Otro objetivo de este trabajo fue valorar la posibilidad de reducir el espectro de los antibióticos en caso de obtener un resultado negativo del test, lo que permitiría un uso más racional de estos fármacos disminuyendo su uso en caso de no haber sospecha de una infección bacteriana y evitando la aparición de gérmenes multiresistentes.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA: PRESENTACIÓN DE TRES CASOS

La púrpura trombocitopénica trombótica es una enfermedad poco frecuente, presentándose 4 a 11 casos por millón de habitantes en países como Estados Unidos y El Reino Unido. No se disponen de datos publicados en nuestro país sobre la epidemiología de esta entidad. Está clasificada dentro del grupo de las anemias hemolíticas microangiopáticas y se produce por un déficit congénito o adquirido de la proteína ADAMTS 13 que es la encargada de fraccionar los multímeros del factor de Von Willebrand, teniendo como consecuencia la aparición de microtrombos. La importancia del diagnóstico oportuno es que sin el tratamiento de elección, la plasmaféresis, la mortalidad llega al 90%. Consideramos un aporte a la literatura médica la presentación de esta serie de casos con presentación heterogénea, especialmente para tomar en cuenta esta patología en el diagnóstico diferencial de una bicitopenia, situación muy frecuente en la práctica clínica.

b) Exposiciones en congresos

NUEVOS MARCADORES PARA DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE ANEMIA

La deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia a nivel mundial. En nuestro país continúa siendo un problema de salud pública en grupos susceptibles como lactantes y adolescentes embarazadas, en este último con una prevalencia hasta del 60%. El diagnóstico y tratamiento oportuno mejora el desarrollo neurocognitivo en niños y mejora la capacidad laboral en adultos. En los últimos años se ha descrito una asociación directa entre la anemia ferropénica y el desarrollo de neoplasias. Es importante la capacitación continua del personal de salud sobre todo para dar a conocer los avances en la comprensión del metabolismo férrico y en las guías de buena práctica clínica, así como en nuevas técnicas para el estudio de la anemia.

TEMA: ATENCION DEL PACIENTE CON LEUCOCITOSIS

La leucocitosis es un hallazgo común en la práctica clínica diaria de un médico, por lo que adquirir las competencias necesarias para abordar la misma son de suma importancia. Se debe entender que la determinación de una leucocitosis de origen reactivo (inflamatorio o infeccioso) es un diagnóstico de exclusión y por lo tanto siempre pasara primero por descartar un origen neoplásico de la misma, solo con el único fin de evitar dejar pasar enfermedades hematológicas primarias graves, que mientras mas rápido se logre establecer el diagnóstico, mejorara la supervivencia global de estas enfermedades

TEMA: EVUALUACION DE LA ERITROPOYESIS (Hematopoyesis)

Es necesario conocer los distintos modelos para evaluar la hematopoyesis, sea en ratones, en cultivos y ahora in vivo tanto en el adulto como en el feto, dado que con el tiempo han permitido poco a poco que el modelo clásico general en árbol siga teniendo cada vez más variantes y especificaciones, dejándonos ver la hermosa heterogeneidad de la diferenciación y maduración de las células hematopoyéticas. Como es lógico esto permitirá adicionalmente explicar también la heterogeneidad de la patología hematológica en hora de una luz de tratamientos cada vez mas específicos. Por esta razón es de suma importancia que el personal de salud este inmerso en los avances relacionados con la hematopoyesis.

TEMA: EVALUACION DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA

Varios trastornos dan como resultado la prolongación del TP y el TTP. Algunos de estos trastornos aumentan el riesgo de hemorragia y otros el riesgo de trombosis (Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos). La correlación con la historia clínica y hemostasia del paciente es crítica, y las pruebas de laboratorio deben llevarse a cabo especialmente en ausencia de una explicación obvia para la prolongación de la TP o TTPa. El uso óptimo de un laboratorio se realiza mediante un enfoque coherente, en el que las pruebas iniciales son seguidas por pruebas reflexivas si los hallazgos iniciales lo justifican. Los resultados de un perfil de tiempo de coagulación prolongado pueden ayudar a llegar a un diagnóstico que facilitará la evaluación adicional en conjunto con los otros signos clínicos que presente el

paciente y de aquí parte la importancia de adquirir conocimientos que nos ayuden a abordar los problemas relacionados con la hemostasia secundaria.

TEMA: ACERCAMIENTO AL PACIENTE CON TROMBOFILIAS

Entendiendo que el riesgo trombótico inherente de un paciente es la suma de su predisposición genética mas los factores ambientales y gatillantes, es importante comprender las trombofilias hereditarias como causa estados protrombóticos y de trombosis en contextos de pacientes jóvenes, con episodios de trombosis espontaneas y en sitios no usuales (trombosis venosa cerebral, trombosis del sistema esplácnico), contextos que son necesarios conocerlos para la realización de un adecuado tamizaje de estos estados protromoboticos raros, cuyo tamizaje basado en pruebas moleculares es caro, por lo que un sesudo acercamiento a estos pacientes nos evitara el solicitar exámenes de forma innecesario, de aquí parte la justificación del porque discutir sobre este tema.

TEMA: HEMATOPOYESIS GENERALIDADES

La hematopoyesis es un proceso extraordinariamente complejo en el que intervienen una gran variedad de tipos celulares y el cual es regulado por diversos factores. Gracias al avance en inmunología, genética molecular, cultivo celular, la microscopia electrónica, y la bioquímica, se ha logrado obtener un panorama muy amplio y detallado de este proceso, por lo que la comprensión de la misma es de suma importancia para poder comprender las distintas alteraciones en la hematopoyesis que pueden conducir situaciones de sobreproducción de células hematopoyéticas (como las leucemias), o a una producción deficiente de las mismas (como en la anemia aplástica). En este contexto, el estudio de la hematopoyesis tendrá implicaciones, no solo de tipo biológico, sino en el campo de la hematología clínica y la medicina regenerativa.

Anexos:

**Artículos publicados y certificados de
conferencias dictadas**

TRABAJO ORIGINAL

Perfil de infecciones, bacteriemias, resistencia antibiótica y mortalidad temprana en neutropenia febril, un análisis retrospectivo del periodo 2013-2015.

Revista Médica Reflexiones, 2018. (In press)

**PERFIL DE INFECCIONES, BACTERIEMIAS, RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y
MORTALIDAD TEMPRANA EN NEUTROPENIA FEBRIL, UN ANÁLISIS
RETROSPECTIVO DEL PERIODO 2013-2015**

AUTORES

Andrés Orquera-Carranco MD (1), Manuel Granja Morán MD (2), Stalin Bedón Albuja MD (3), Jhonny Carranza Jara MD (4), Pablo Banderas Poveda MD (5)

Institución de origen: (1) Médico residente de postgrado de Hematología Universidad San Francisco de Quito, Hospital Carlos Andrade Marín Quito, Ecuador. (2) Médico Tratante del Servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín Quito, Ecuador. (3) Médico residente asistencial del servicio de hematología del hospital Carlos Andrade Marín (4) Médico especialista en medicina interna; Servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín Quito, Ecuador. (5) Médico Tratante del Servicio de Urgencias Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Riobamba, Ecuador

Correspondencia: Andrés Orquera Carranco

Dirección: Eustorgio Salgado 19-223 y Armero. Quito- Ecuador. Código postal: 170118

Teléfono 593 022543396

Correo electrónico: andres_orquera@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la mortalidad de la neutropenia febril, de forma global, por subgrupos de pacientes, su relación con el tipo de infección documentada, necesidad de UTI, tipo de quimioterapia recibida,

presencia de neutropenia severa y aislamiento de bacterias multirresistentes. **Metodología:** Estudio epidemiológico observacional retrospectivo realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín en pacientes con neutropenia febril en el periodo enero 2013 a diciembre 2015. **Resultados:** Se obtuvieron 431 eventos de neutropenia febril en 206 pacientes. La mortalidad global a 30 días fue 24,8%; la mortalidad de pacientes no paliativos con diagnóstico hematológico en quimioterapia fue del 21,7%, los que presentaron neutropenia mayor a 7 días fallecieron 20,7%, (OR: 10,27[95% IC 3,31-31,86]), los que ingresaron a UTI fallecieron 82,7% de los casos (OR: 19,6[IC 95% 10,94-35,43]). La mortalidad de pacientes paliativos con diagnóstico hematológico con neutropenia febril fue 66,7% y 20,7% en pacientes con diagnóstico hematológico benigno. Se aislaron bacterias en 134 hemocultivos de las muestras obtenidas (15,5%). El 79,5% fueron Gram negativas; en 36 casos se aisló bacterias Gram negativas productoras de carbapenemasas de los cuales fallecieron el 83,3% (OR: 2,78 [95% IC 1,92-3,80]); en 34 casos se aisló bacterias Gram negativas productoras de BLEE de los cuales fallecieron el 35,3%(OR: 0,714 [95% IC 0,43-1,17]). **Conclusión.** Las infecciones por gérmenes Multidrogoresistentes, especialmente aquellos resistentes a carbapenémicos afectan de forma considerable la consecución de mejores resultados terapéuticos, dada su elevada tasa de mortalidad en pacientes con neutropenia febril.

Palabras claves: *neutropenia febril, mortalidad relacionada al tratamiento, bacterias multirresistentes, neoplasia hematológica.*

ABSTRACT

Objective: To assess the mortality of febrile neutropenia, overall, by subgroups of patients and their relationship to the type of documented infection, need for ICUs, type of chemotherapy received, presence of severe neutropenia and isolation of multiresistant bacteria. **Methods:** Retrospective observational epidemiological study performed at Carlos Andrade Marín Hospital in patients with febrile neutropenia from January 2013 to December 2015. **Results:** A total of 431 events of febrile

neutropenia were obtained in 206 patients. Overall mortality at 30 days was 24.8%; The mortality of non-palliative patients with a hematologic diagnosis in chemotherapy was 21.7%, those with neutropenia greater than 7 days died in 20.7% (OR: 10.27 [95% CI, 3.31-31, 86]), those admitted to ICU died in 82.7% of the cases (OR: 19.6 [95% CI 10.94-35.43]). Mortality of palliative patients with hematologic diagnosis with febrile neutropenia was 66.7% and 20.7% in patients with benign hematologic diagnosis. Bacteria were isolated in 134 blood cultures from the samples obtained (15.5%). 79.5% were Gram negative; In 36 cases, Gram-negative bacteria producing carbapenemases were isolated, 83.3% of which died (OR: 2.78 [95% CI 1.92-3.80]); In 34 cases Gram-negative bacteria producing ESBL were isolated, 35.3% of which died (OR: 0.714 [95% CI 0.43-1.17]).

Conclusion. Multidrug-resistant germ infections, especially those resistant to carbapenems, significantly affect the achievement of better therapeutic results, given their high mortality rate in patients with febrile neutropenia.

Key words: febrile neutropenia, treatment-related mortality, multiresistant bacteria, haematological neoplasia.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente cada 9 minutos, una persona en los Estados Unidos muere por neoplasias hematológicas; constituyendo las infecciones como la causa evitable más común de muerte en los pacientes con cáncer.¹ Los pacientes con neoplasias malignas hematológicas presentan un mayor riesgo de infecciones, no sólo por su enfermedad subyacente, sino también por la neutropenia inducida por la quimioterapia intensiva necesaria para el tratamiento².

El espectro de microorganismos implicados en los pacientes con Neutropenia Febril (NF) es dinámico, en países desarrollados existía un predominio de bacterias Gram negativas (BGN) en las décadas de los 70s y 80s, mismo que ha cambiado en las dos últimas décadas con un predominio de infecciones por cocos Gram positivos. En los países en vías de desarrollo varios trabajos muestran un predominio de gérmenes Gram negativos en los últimos 20 años³⁻⁵. De forma general en el mundo, el espectro de organismos asociados con infecciones en pacientes neutropénicos ha mostrado un cambio con tasas cada vez más altas y alarmantes de patógenos multidrogoresistentes (MDR).⁶

El riesgo de infección de pacientes hematológicos con neutropenia se ha evaluado de acuerdo con las directrices de la Sociedad América de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés), basado en el score MASSC, catalogando a pacientes con alto riesgo (neutropenia prolongada > 7 días, neutrófilos < o igual a 100 / mm³, comorbilidades concurrentes) y bajo riesgo (neutropenia que se espera se resuelva en el plazo de 7 días)⁷, siendo los pacientes con neoplasias hematológicas, considerados en su mayoría de alto riesgo, dado que recibirán quimioterapias mieloablaltivas que generan neutropenias prologadas.

Todos estos hechos remarcan la estrecha relación que existe, entre la tasa de supervivencia y la prevención y manejo de las complicaciones infecciosas en pacientes con NF², por lo que la optimización en la prevención, vigilancia y tratamiento (inicio de antibióticoterapia empírica) de las infecciones, son esenciales para mejorar los resultados en pacientes con NF, por lo que es fundamental tener conocimiento de la epidemiología, microbiología y patrones de resistencia antibiótica locales.

El objetivo de nuestro estudio fue describir la mortalidad global asociada a NF, remarcando los pacientes que son sometidos a quimioterapia estándar, dado que son el mayor porcentaje de pacientes que presentan este problema. Consideramos también importante establecer de

forma general, el perfil microbiológico, la mortalidad asociada a las infecciones más frecuentes, patrones de resistencia antibiótica y necesidad de ingreso a una unidad de terapia Intensiva (UTI) en los pacientes hospitalizados en la sala de Hematología con NF.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo, de todos los pacientes hospitalizados en la Unidad de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín que presentaron NF, entre enero de 2013 y diciembre de 2015, se utilizó el sistema informático del hospital para la obtención de los datos clínicos, laboratoriales y microbiológicos. Los datos recogidos incluyeron datos demográficos, diagnóstico hematológico, presencia de neutropenia prolongada, tipo de infección y quimioterapia si la recibía, mortalidad temprana (dentro de los 30 días posteriores a presentar NF), necesidad de terapia intensiva, objetivo de tratamiento (paliativo o no paliativo) y tipo de organismo aislado en hemocultivos.

Por consenso de la Unidad de Hematología se define como fiebre a una sola medición de la temperatura oral $>$ de 38° C, en ausencia de causas ambientales evidentes. La neutropenia se definió como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de $<$ 500 células / ul, o un recuento de $<$ 1000 neutrófilos / ul, con una disminución prevista del RAN en días posteriores. Si la neutropenia duraba más de 7 días se definió como neutropenia de alto riesgo⁷.

En nuestra institución se administra antibiótico profilaxis (ciprofloxacina o amoxicilina + ácido clavulánico hasta al el 2014 y desde el 2015 se restringió el uso de ciprofloxacina) y antifúngico profiláctico (fluconazol) a pacientes con neutropenias grado IV de la Organización Mundial de la Salud sin fiebre, por lo que se incluyeron en el análisis a los individuos que recibían antimicrobianos antes del desarrollo de NF. El tratamiento antibiótico empírico para la NF en nuestro Servicio en el periodo estudiado se baso las guías IDSA del año 2010.⁷

Se realizaron hemocultivos al inicio de la fiebre de acuerdo con los estándares de práctica de la OMS ⁸ e incluyeron 2 muestras de sangre separadas de 2 sitios diferentes. Las susceptibilidades de los patógenos aislados frente a los antibióticos se evaluaron de acuerdo con las recomendaciones del Instituto de Estándares de Laboratorio ⁹ aplicados por el laboratorio de nuestra institución. La bacteriemia resultante de *Staphylococcus* spp coagulasa negativo (SCN) se diagnosticó después de 2 resultados positivos en 2 cultivos independientes y consecutivos o si un resultado positivo se asociaba a catéteres o con infecciones concurrentes de piel o tejido blando. Para el resto de microorganismos (*Staphylococcus aureus* y BGN), con un resultado positivo en los hemocultivos era suficiente para el diagnóstico de bacteremia.

La clasificación de la resistencia de las BGN aisladas para el análisis, se la realizó desde el punto de vista del perfil de resistencia antimicrobiana que presentaban; como bacterias no multidrogo resistentes (bacterias multisensibles), BGN productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE); BGN productoras de carbapenemasas (BGN-PC). Al SCN y *Staphylococcus aureus* se los clasifíco como metilino resistentes y No metilino resistentes; para el análisis de mortalidad por tipo de bacterias se incluyó a los cocos Gram positivos No metilino resistentes al grupo de BGN multisensibles.

La información fue ingresada en una base de datos del programa de Excel, posteriormente para su depuración los datos fueron exportados al programa estadístico SPSS v20.0 donde se realizó el análisis estadístico, se utilizó estimación de frecuencia real y absoluta, se realizaron pruebas estadísticas, chi cuadrado y confirmación de resultados mediante el estadístico exacto de Fisher.

EL objetivo principal de este estudio fue la valoración global de la mortalidad de NF, así como la mortalidad por grupos de pacientes no paliativos en quimioterapia, pacientes

paliativos y pacientes con diagnósticos hematológicos benignos. Otros análisis secundarios fueron determinar el perfil de infecciones, la microbiota, necesidad de ingreso a UTI, además de establecer la asociación entre la mortalidad y el tipo de quimioterapia recibida, presencia de neutropenia severa, tipo de infección y al aislamiento de gérmenes MDR.

RESULTADOS

Durante los tres años de período de estudio, un total de 431 eventos de NF se registraron en 206 pacientes, la media de edad fue de 42 años y el 42 % de los pacientes fueron mujeres. De los 206 pacientes, 74 (36%) tenían leucemia mieloide aguda (LMA) no promielocítica, 51 (24,7%) leucemia linfoblástica aguda (LLA) inmunofenotipo B, 14 (6,8%) leucemia promielocítica aguda, 14 (6,8%) linfoma no Hodgkin (LNH), 12 (5,8%) anemia aplásica, 6 (2,98%) LMA secundaria a síndrome mielodisplásico, 5 (2,4%) leucemia aguda no especificada, 5 (2,4%) síndrome mielodisplásico, 4 (1,9%) mieloma múltiple, 3 (1,4%) leucemia aguda bifenotípica, 3 (1,4%) leucemia mieloide crónica en crisis blástica, 3 (1,4%) LLA inmunofenotipo T y con otros diagnósticos 12 pacientes (5,8%) (Tabla 1)

Tabla 1. Características de base de los pacientes

Característica de pacientes	Número de pacientes	
	N=206	%
Edad media años	42	
Sexo		
Masculino	118	57,3
Femenino	88	42,7
Diagnostico Hematológico subyacente		
Leucemia Mieloide Aguda	74	36
Leucemia Linfoblástica Aguda B	51	24,7
Leucemia Mieloide Aguda M3	14	6,8
Linfoma no Hodgkin*	14	6,8
Anemia Aplásica	12	5,8
Leucemia Mieloide Aguda secundario a SMD	6	2,9
Síndrome Mielodisplásico	5	2,4
Leucemias Agudas**	5	2,4
Mieloma Múltiple	4	1,9
Leucemia Mieloide Crónica en crisis blástica	3	1,4
Leucemia Linfoblástica aguda T	3	1,4
Leucemia de Linaje ambiguo o mixto	3	1,4
Otros □	12	5,8
*LNH: Linfoma linfoplasmocitario, linfoma cutáneo T citotóxico, linfoma difuso de célula grande fenotipo B, linfoma de la célula del manto, linfoma subcutáneo fenotipo T citotóxico.		
**Pacientes que fallecieron antes de que se establezca el diagnóstico inmunofenotípico		
□ Macroglobulinemia de waldstrom, mielofibrosis agnogenica, mielofibrosis secundaria, trombocitopenia immune primaria, panmielosis aguda con mielofibrosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, cirrosis hepática, anemia por déficit de B12, agranulocitosis.		

Del total de los 431 eventos de NF, 107 pacientes fallecieron (24,8%), porcentaje que equivale a la mortalidad global en NF en nuestros pacientes, se incluían aquí pacientes no paliativos con diagnóstico de neoplasia hematológica que recibían quimioterapia intensiva, pacientes considerados paliativos con un diagnóstico de neoplasia hematológica y pacientes con diagnostico hematológico benigno.

Pacientes no paliativos con diagnóstico de neoplasia hematológica en quimioterapia estándar. La mayoría, 337 eventos de NF, fueron los pacientes no paliativos con diagnóstico de neoplasia hematológica que recibían quimioterapia intensiva a dosis estándar, en este subgrupo, 73 (21,7%) pacientes fallecieron en los próximos 30 días desde el apareamiento de

NF; 233 (69,6%) pacientes presentaron una neutropenia mayor de 7 días, falleciendo 71 (20,7%) pacientes (OR: 10,27 [95% IC 3,31-31,86]), versus 100 (29,9%) pacientes que No presentaron una neutropenia mayor de 7 días donde fallecieron solo 2 (0,9%) pacientes. Ingresaron a una unidad de terapia intensiva (UTI), un total de 75 pacientes, donde fallecieron 62 (82,7%) (OR: 19,6 [IC 95% 10,94-35,43]). (Tabla 2)

Tabla 2. Mortalidad en pacientes con NF, no paliativos con neoplasias hematológicas, ingresados en UTI y con neutropenia mayor de 7 días.

DESENLACE A 30 DIAS					
Hospitalización	n (%) Vivo	n (%) fallecido	n = Total	Valor de p	OR (95% IC)
Ingreso a UTI	13(17,3%)	62(82,7%)	75	0,000	19,6(10,94-35,43)
Neutropenia > de 7 días	164(48,65%)	71(20,7%)	235(69,4%)	0,000	10,27(3,31-31,86)

UTI: Unidad de Terapia Intensiva; NF Neutropenia Febril

El esquema de quimioterapia recibido con más frecuencia fue para inducción de la remisión de LMA (esquema 7+3) con un total de 129 pacientes, falleciendo 32 (24,8%) dentro de los primeros 30 días posteriores a la presentación de NF (OR: 1,25 [0,83-1,89]), el segundo esquema que se recibió con mayor frecuencia fue el utilizado para la inducción de la remisión de LLA (esquema HIPERCVAD) con un total de 106 pacientes, falleciendo 20 pacientes (19%) con NF (OR: 0,88 [0,56-1,38]), el tercer tratamiento más utilizado con más frecuencia fue el esquema ARA-C a dosis altas o intermedias como quimioterapia de consolidación de la remisión en leucemia mieloide aguda, un total de 33 pacientes, en este subgrupo ningún paciente falleció (p 0.000) (Tabla 3).

Tabla 3. Mortalidad en pacientes con NF no paliativos con diagnóstico de neoplasia hematológica en relación al esquema de QT utilizado

DESENLACE A 30 DIAS

Esquema QT	n (%) Vivo	n (%) fallecido	n = Total	Valor de p	OR (95% IC)
Inducción 7+3/5+2	97 (75,2%)	32 (24,8%)	129	0,27	1,25 (0,83-1,89)
HIPERCVAD	85 (81,0%)	21 (19,0%)	106	0,576	0,88 (0,56-1,38)
ARA-C consolidación*‡	33 (100%)	0** (0 %)	33	0,000	NV
BFM	11 (45,8 %)	13 (54,2 %)	24	0,000	2,81 (1,82-4,34)
CALG B 8811‡	2 (40%)	3 (60%)	5	0,70	2,84 (1,35-5,99)
R-ESHAP‡	3 (100%)	0** (0%)	3	1,000	NV
R-CHOP‡	5 (100%)	0** (0%)	5	0,589	NV
Otros □ ‡	27 (84%)	5 (15,6%)	32	0,501	0,70 (0,30-1,61)

* Se utilizó dosis medias o altas para consolidación de leucemia mieloide aguda

** OR no valorable (NV)

□ Cladribina; VAD; FLAG IDA, esquemas NCCN y PETHEMA para leucemia promielocítica aguda

‡Se utilizó estadístico Fisher

Pacientes paliativos con diagnóstico de neoplasia hematológica. Del total de eventos de NF, 42 (9,7%) fueron pacientes considerados paliativos con diagnóstico de neoplasia hematológica (pacientes con más de una comorbilidad con pobre estado funcional), de los cuales fallecieron un total de 28 (66,7%) en los próximos 30 días desde la presentación de NF.

Pacientes con diagnóstico hematológico benigno. El subgrupo más pequeño fue el de los pacientes sin diagnóstico de neoplasia hematológica con un total de 29 (6,7%) eventos del global, siendo el diagnóstico más frecuente anemia aplásica (22 eventos), de este subgrupo 6 (20,7%) fallecieron en los próximos 30 días.

Se excluyeron de este análisis de mortalidad a 23 pacientes con NF que no eran considerados paliativos y que tenían distintos tipos de leucemia aguda, pero que no habían recibido quimioterapia previa a presentar NF y cuya neutropenia era secundaria a su enfermedad.

Perfil de infecciones clínicamente documentadas en NF. Se documentaron infecciones en 178 (41,2%) de los 431 eventos de NF (tabla 4). La infección más frecuentemente documentada fue la neumonía, con un 25,8% de los casos, observándose una mortalidad del 73,91% en estos pacientes (OR: 3,16 [95% IC 2,46-4,05]). Se observó infecciones de partes blandas en 16,2% (OR: 1,34 [0,82-2,20]); infecciones de foco gastrointestinal en 14,6% (OR 1,26 [95% IC 0,75-2,12]); colitis neutropénica en 10,1% (OR: 2,68 [95% IC 1,93-3,72]); infecciones asociadas a catéter venoso central en 5% (OR: 0,76 [95% IC 0,22-2,63]); infecciones de periné en 3,9% (OR: 3,08 [95% IC 2,19-4,32]). No se logró determinar infección clínica en 253 (58,8%) de los 431 eventos, mostrando que cuando no se logró filiar un foco infeccioso y se presentaba NF, fallecían el 16,1% de los pacientes (OR: 0,34 [95% IC 0,25-0,47]). (Tabla 5)

Tabla4. Infecciones clínicamente documentadas por evento de neutropenia febril

Sitio de infección	Numero de eventos	
	N=431	%
Neumonía	46	10,7
Infección de partes blandas	29	6,7
Foco gastrointestinal	28	6,5
Infección de vías urinarias	19	4,4
Colitis neutropénica	18	4,2
Absceso ano rectal	10	2,3
Infección del CVC	9	2,1
Infección perianal	7	1,6
Vías respiratorias altas	7	1,6
Otros*	4	0,9
No determinado	254	58,9

*Infección respiratoria alta, necrosis de paladar duro, úlceras bucales, mastoiditis, herpes anal

Tabla 5. Mortalidad en pacientes con NF de acuerdo al tipo de infección documentada
DESENLACE A 30 DIAS

Sitio de infección	n (%) Vivo	n (%) fallecido	n = Total	Valor de p	OR (95% IC)
Neumonías	12(26,08%)	34(73,91%)	46	0,000	3,16(2,46-4,05)
Infección de partes	18(62,06%)	11(37,93%)	29	0,259	1,34(0,82-2,20)

blandas					
Foco GIE	18(64,3%)	10(35,7%)	28	0,401	1,26(0,75-2,12)
IVU‡	15(78,94%)	4(21,05%)	19	0,606	0,72(0,29-1,74)
Colitis neutropenica‡	5(27,77%)	13(72,22%)	18	0,000	2,68(1,93-3,72)
Absceso ano rectal‡	8(80%)	2(20%)	10	0,731	0,69(0,19-2,40)
Infección de CVC‡	7(77,77%)	2(22,22%)	9	1,000	0,76(0,22-2,63)
Infección perianal	1(14,28%)	6(85,71%)	7	0,003	3,08(2,19-4,32)
Vías respiratorias altas*‡	7(100%)	0(0%)	7	0,200	NV
Sitio No determinado	213(83,9%)	41(16,1%)	254	0,000	0,34(0,25-0,47)
OTROS**‡	3(75%)	1(25%)	4	1,000	0,86(0,15-4,76)

GIE Gastrointestinal, CVC Catéter venosos central, IVU Infección de vías urinarias

‡Se utilizó estadístico Fisher

* OR no valorable (NV)

**Otros: Infección respiratoria alta, necrosis de paladar duro, úlceras bucales, mastoiditis, herpes anal

Epidemiología bacteriana y perfiles de susceptibilidad antibiótica. Durante el período de estudio, a los 431 eventos de NF se los tomo un total de 871 sets de hemocultivos, consiguiendo aislarse bacterias en 134 de las muestras obtenidas (15,5%). A 8 muestras se la excluyo del análisis de mortalidad, por considerarse contaminación con SCN. (Tabla 6)

Tabla 6. DESCRPCION DE BACTERIAS POR AÑO, SERVICIO DE HEMATOLOGIA PERIODO 2013-2015

BACTERIAS	AÑO			TOTAL
	2013	2014	2015	
<i>Klebsiella pneumoniae PC</i>	2	11	14	27
<i>Klebsiella pneumoniae BLEE</i>	6	7	4	17
<i>Escherichia coli BLEE</i>	5	8	3	16
<i>Escherichia coli no MDR</i>	5	8	2	15
<i>Staphylococcus coagulasa negativa MR</i>	5	4	3	12
<i>Staphylococcus aureus MR</i>	1	4	0	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	3	0	3
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	0	1	2	3
<i>Escherichia coli PC</i>	0	2	1	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	2	0	2
<i>Acinetobacter baumannii PC</i>	2	0	0	2
<i>Klebsiella oxitoca</i>	0	2	0	2
<i>Klebsiella oxitoca BLEE</i>	0	2	0	2

<i>Enterococcus aerogenes</i> PC	0	2	0	2
<i>Klebsiella oxitoca</i> PC	0	1	0	1
<i>Otras</i>	6	15	0	21

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido , PC: Productora De Carbapenemasas

MDR: Multidrogo Resistente; MR: Metilino Resistente

OTROS: Enterobacter cloacae, Stenotrophomonas maltophilia, Raoultella ornithinolytica

Enterobacter aerogenes, Salmonella sp, Aeromona hidrofila , Citobacter freundii

Hubo 26 (19,5%) bacterias catalogadas como Cocos Gram positivos (CGP) y 108 (79,5%) BGN; *Klebsiella pneumoniae* con 47 casos (35%), *Escherichia coli* con 34 casos (25,4%) y SCN con 15 casos (11,2%) fueron los patógenos más frecuentemente aislados. Los patógenos nosocomiales que ocuparon el cuarto y quinto lugar en orden de frecuencia fueron *S. aureus* y *Enterobacter cloacae*, solo se aisló en un caso *Pseudomonas aeruginosa*, que fue multisensible. En 36 pacientes (26,86 %) se aisló una BGN-PC, siendo la *Klebsiella pneumoniae* (27 casos) la BGN-PC más frecuentemente aislada. (tabla 7)

allegaron (OR: 2,78 [95% IC 1,92-3,80]); En 34 casos se aisló una BGN productora de BLEE, falleciendo 12 (35,3%) pacientes (OR: 0,714 [95% IC 0,43-1,17]); las bacterias multisensibles (se incluyó para el análisis de mortalidad tanto CGP No metilino resistentes como BGN multisensibles) se aislaron en 47 pacientes, falleciendo 13 (27,6%) pacientes (OR: 0,492 [95% IC 0,298-0,812]). Se aislaron en 8 casos CGP metilino resistentes, falleciendo 3 (30%) de ellos. (Tabla 8).

Tabla 8. Mortalidad relacionada con el tipo de bacteria aislada en hemocultivos en pacientes con NF.

DESENLACE A 30 DIAS					
Tipo de bacterias	n (%) Vivo	n (%) fallecido	n = Total	Valor de p	OR (95% IC)
Bacterias multisensibles.	34(72,34%)	13(27,65%)	47	0,002	0,492(0,298-0,812)
Bacterias resistentes a meticilina ‡.	7(70%)	3(30%)	10	0,343	0,638(0,24-1,67)
Bacterias BLEE.	22(64,70%)	12(35,29%)	34	0,156	0,714(0,43-1,17)
Bacterias productoras de carbapenemasa.	6(16,66%)	30(83,33%)	36	0,000	2,78(1,92-3,80)

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido

‡Se utilizó estadístico Fisher

La susceptibilidad antimicrobiana fue variable, alcanzando para BGN 19% para ampicilina + IBL; 25% para ciprofloxacina; 35% para levofloxacina; 19% para ceftriaxona; 36% para cefepime; 36% para piperazilina-tazobactam; 66% para amikacina; 35% para gentamicina; 71% para imipenem; 71% para meropenem; 98% para tigeciclina; 100% para colisitín. En relación a la susceptibilidad para BGN productoras de carbapenemasas se observó susceptibilidad de 11% para ciprofloxacina; 25% para levofloxacina; 37 % para amikacina; 22,9 % gentamicina; 94,4% para tigeciclina; 100% para colisitín. Para CGP se alcanzó una susceptibilidad del 30% para TMP-SMX; 46% para clindamicina; 48% para gentamicina; 26% para oxacilina; 66% para ciprofloxacina; y 100% para vancomicina y linezolid. En la Tabla 6 se encuentra los patrones individuales de susceptibilidad para las bacterias más importantes.

DISCUSIÓN

La mortalidad general relacionada con NF del grupo de estudio, excluyendo a los pacientes que estaban en cuidados paliativos, alcanzo el 21%. En el subgrupo de pacientes con diagnóstico de neoplasia hematológica y en quimioterapia, la mortalidad alcanza también un 21%, porcentaje superior a distintas series, donde se marca una mortalidad relacionado con NF en pacientes con canceres hematológicos entre 11-14%¹¹⁻¹³, que es por supuesto mayor a la NF asociada a quimioterapia para tumores sólidos que alcanza una mortalidad promedio del 5%¹⁴. Por otra parte, Kuderer et al¹¹, reporto específicamente en leucemia aguda con NF un 14,3 % de mortalidad, tasa inferior a la mostrada en nuestros pacientes, que en su mayoría tenían distintos tipos de leucemias agudas.

La mortalidad asociada a neutropenia de alto riesgo catalogada como neutropenia mayor a 7 días fue del 20%, Klastersky et al¹³, en su estudio de validación del índice de riesgo MASCC para NF, encontró una mortalidad del 14% en los pacientes catalogados con NF de alto riesgo, cifra también inferior a la mostrada en nuestra población.

En los pacientes con NF que no tenían un diagnóstico oncológico, 22 de los 29 eventos de neutropenia tenían anemia aplásica muy severa, donde se observó igual una mortalidad del 20%. Tradicionalmente la anemia aplásica se ha considerado que tiene un riesgo similar de infecciones y mortalidad relacionada con estas, igual a los pacientes neutropénicos con cáncer y quimioterapia¹⁴. Otros autores presumen un menor riesgo de infecciones bacterianas agudas, probablemente debido a la ausencia de pérdida de integridad de las mucosas que si se produce en los pacientes que reciben quimioterapia^{15,16}. No existen estudios grandes que evalúen directamente la mortalidad en NF y anemia aplásica, la mayoría de evidencia, sea para para evaluar riesgo y tratamiento antibiótico, se ha extrapolado desde estudios en pacientes

oncológicos, esto en gran parte debido a que es una enfermedad menos frecuente que carece de estudios con grandes series de casos.

De forma general la mortalidad en nuestra población relacionada con el tipo de esquema de quimioterapia administrada, es superior a la enunciada en estudios. La mortalidad relacionada con el tratamiento para LMA se ha reducida de forma considerable en diferentes series de casos, de 18% al 3% desde el año 1991 al 2009¹⁷, esta disminución tan importante y no solo la relacionada con LMA, está justificada por la mejora en los cuidados generales del paciente con neutropenia, particularmente la implementación de antibióticos, anti fúngicos como los azoles y equinocandinas y las mejoras en la rigurosidad del soporte transfusional de plaquetas profilácticas¹⁸.

La mayoría de pacientes con LLA recibieron HIPERCVAD, el estudio original de Kantarjian et al¹⁹, que evaluó este esquema reportó una mortalidad relacionada con procesos infecciosos del 12% que es inferior a la tasa que reportan nuestros hallazgos, este esquema es considerado en la práctica hematológica de alta mielotoxicidad. La alta tasa de mortalidad que se reporta en nuestros pacientes con esquemas como el CALGB 8811 y el BFM debe entenderse en el contexto que son tratamientos que utilizamos como segunda línea de tratamiento posterior a recaída o persistencia de LLA, población que tiene de forma general una mayor mortalidad relacionada con la progresión propia de su enfermedad.

La baja mortalidad encontrada con el esquema de consolidación de la remisión con ARA-C para LMA, está justificada por ser pacientes que han recuperado la capacidad hematopoyética posterior a alcanzar la remisión. El esquema R-CHOP es considerado un esquema con baja mielotoxicidad con un menor riesgo de muertes asociado a infecciones, mas hay reportes de mortalidad de hasta un 13%²⁰, en nuestro caso, pocos pacientes realizaron NF y ninguno de ellos falleció.

Nuestro porcentaje de admisión a UTI y su mortalidad relacionada también son más elevadas, (82% de mortalidad), en relación a otras series de pacientes que reportan una tasa de admisión a UTI en pacientes con cáncer hematológico entre 7-15%, con una mortalidad que alcanza entre el 39-45%²¹⁻²³

El perfil de infecciones clínicamente documentadas y la frecuencia de la mismas en la muestra analizada es similar a la presentada por Gosh et al²⁴, siendo la neumonía el proceso infeccioso más frecuente y la principal causa de mortalidad, cuando se logra determinar un foco infeccioso, varios informes indican que el 13-31% de los pacientes con leucemia que reciben quimioterapia²⁵⁻²⁷ presentaran neumonía y la mortalidad atribuible a la neumonía en estas poblaciones es muy alta, con tasas de letalidad en pacientes con leucemia que oscilan entre el 25% y el 80%, cifras similares a las alcanzadas en nuestra serie pacientes.

Los sitios de infección más letales fueron la colitis neutropénica y la fascitis necrotizante perineal secundaria a enfermedad anorectal, siendo nuestras tasas de letalidad similares a la de otras revisiones que reportan una mortalidad del 50% para fascitis necrotizante perineal²⁸ y 50-100% para colitis neutropénica²⁹.

El documentarse clínicamente un sitio de infección, está asociado con resultados mas pobres en estos pacientes, en la mayoría de nuestros casos no se pudo documentar un sitio de infección clínico; en la revisión de Kuderer et al¹², la mortalidad cuando se consigue documentar un foco clínico de infección fue del 30,6% mientras que cuando no se logra determinar un foco clínico, la mortalidad fue de 16%, tasas similares a nuestra revisión.

La documentación de bacteremia en pacientes con NF en hemocultivos alcanza entre el 10-30%⁷, nuestra tasa de bacteriemias entra en este rango descrito. Se ha asumido que los países desarrollados desde la década de los 90s, tienen una mayor incidencia de bacteriemias por CGP en NF, mientras en los países en vías de desarrollo se reporta un predominio de BGN, esto se

ha explicado por un mayor uso de catéteres venosos centrales semipermanentes en los países desarrollados y el uso de fluorquinolonas como antibiótico profiláctico en pacientes con neutropenia de alto riesgo.

Actualmente esta tendencia está modificándose de forma global, al reportarse un resurgimiento de las BGN como causa principal de bacteriemias en los pacientes en quimioterapia³⁰⁻³². Al parecer la razón principal de esto parece ser la interrupción de la profilaxis con fluoroquinolona en muchas instituciones, ya que esta práctica dio como resultado el desarrollo y aparición de BGN resistentes³³, en nuestra institución no se podría aplicar esta conjetura ya que hasta el 2014 se continuó con la profilaxis con fluoroquinolonas y solo desde el 2015 que fue el último año de análisis de este estudio, se discontinuó a la ciprofloxacina como parte del arsenal antibiótico en relación a la profilaxis para el paciente con neutropenia severa.

En el presente estudio, el 28,5% de las bacterias aisladas fueron enterobacterias productoras de carbapenemasas, alcanzando una mortalidad del 83,3% y lográndose aislar un 26,9% de bacterias productoras de BLEE, lo que significa que se alcanzó un total de 55,4% de bacterias MDR. Statlin et al³⁴, reporta en el periodo del 2010 al 2012 un porcentaje de BGN-PC de 2,2% en dos importantes centros de referencia para paciente con cáncer hematológico de EEUU, siendo alcanzada una mortalidad relacionada a con estos gérmenes de hasta un 69%³⁵. La mortalidad alcanzada en nuestro estudio con las bacterias productoras de BLEE (35,5%), fue similar a la de otras series.³⁶

Los mayores porcentajes alcanzados en nuestra revisión comparados con diferentes estudios, en lo que respecta a tasas de mortalidad global y las relacionadas con el tipo de quimioterapia, ingreso a UTI, neutropenia de alto riesgo, podrían estar explicadas y afectadas de forma

sensible por los altos porcentajes de bacterias resistentes a carbapenémicos que alcanzamos en nuestra sala con su consecuente elevada tasa de mortalidad.

Algo que llama la atención es nuestra baja tasa de BGN no fermentadoras, solo cinco bacterias pertenecían a este grupo, dos casos fueron de *A. baumani* resistentes a carbapenemasas, dos *S. maltophilia* y solo un caso *Pseudomonas aeruginosa* multisensible, esta última en distintas series se reporta como la tercera bacteria más frecuentemente aislada en este grupo de pacientes después de *E. Coli* y *K. Pneumoniae*^{33,35}, en nuestro caso estas dos últimos los gérmenes fueron los más frecuentemente. No se aisló ningún caso de *Enterococo* resistente a vancomicina.

La principal limitación de este estudio es la obtención de datos de forma retrospectiva, hecho que dificultó la obtención de datos, un estudio prospectivo deberá realizarse para obtener conclusiones con un mayor poder de inferencia que ayude a la toma de decisiones en nuestros pacientes

CONCLUSIÓN

Las infecciones por gérmenes MDR especialmente aquellos resistentes a carbapenémicos, pueden afectar de forma considerable la consecución de mejores resultados terapéuticos, dada su elevada tasa de mortalidad en pacientes con NF.

Las diferentes guías de práctica clínica actualmente recomiendan terapias empíricas de primera línea que son inactivas frente a BGN-RC en pacientes con NF y si se suma que la identificación por cultivo suele tardar hasta 3 días, hace que un porcentaje importante de tratamientos empíricos de primera línea sean ineficaces y en algunos casos con un desenlace fatal.

Estos datos son alarmantes y dado el limitado arsenal de nuevos agentes activos especialmente contra BGN, los regímenes antibióticos deben ser cuidadosamente elegidos y cumplidos.

AGRADECIMIENTOS

Dr. José Páez Espín, Jefe del Servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín

Fuente de financiamiento: Ninguno

Exigencia de presentación de opinión de comité de ética: No amerita, no es un estudio clínico.

Conflicto de interés: Ninguno

BIBLIOGRAFÍA

1. The incidence, prevalence and mortality data in *Facts 2015-2016* National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013.
2. Crawford J, Dale DC. Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia. *Cancer*, 2004;100:2, 228-237.
3. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 2013;19:5, 474-479.
4. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Chammas KI, Eid S, Araj, GF, et al. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care center in Lebanon: a view of the past decade. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007;11:5, 450-453.
5. Nørgaard M. Risk of infections in adult patients with haematological malignancies. *The Open Infectious Diseases Journal*, 2012;6:1.
6. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *haematologica*, 2014;99:2, 400-400.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh M J, Ito JI, Mullen CA, 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. *Clinical infectious diseases*, 2011;52:4, e56-e93.
8. Who (2010) Who: WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy

9. Cockerill FR, Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing: approved standard*. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2012
10. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection*, 2012;18:3, 268-281.
11. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*, 2006; 106:10, 2258-2266.
12. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 2010;21:suppl 5, v252-v256.
13. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2000; 18:16, 3038-3051.
14. Torres HA, Bodey GF, Rolston K, Kantarjian HM, Kontoyiannis DP. Infections in patients with aplastic anemia. *Cancer*, 2003; 98:1, 86-93.
15. Höchsmann B, Moicean A, Risitano A, Ljungman P, Schrezenmeier H. Supportive care in severe and very severe aplastic anemia. *Bone marrow transplantation*, 2013;48:2, 168-173.
16. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk

- febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 1999;341:5, 305-311.
17. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given intense induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia*, 2014; 28:2, 289-292.
 18. Percival MEM, Tao L, Medeiros BC, Clarke CA. Improvements in the early death rate among 9380 patients with acute myeloid leukemia after initial therapy: A SEER database analysis. *Cancer*, 2015; 121:12, 2004-2012.
 19. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 2000; 18:3, 547-547.
 20. O'Brien MER, Borthwick A, Rigg A, Leary A, Assersohn L, Last K, et al. Mortality within 30 days of chemotherapy: a clinical governance benchmarking issue for oncology patients. *British journal of cancer*. 2006; 95(12): 1632-1636.
 21. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *British journal of anaesthesia*, 2012; aer449.
 22. Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouché L, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leukemia & lymphoma*, 2013; 54:8, 1724-1729.
 23. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *Journal of Clinical Oncology*, 2013; 31:22, 2810-2818.

24. Ghosh I, Raina V, Kumar L, Sharma A, Bakhshi S, Thulkar S, et al. Profile of infections and outcome in high-risk febrile neutropenia: experience from a tertiary care cancer center in India. *Medical Oncology*, 2012;29:2, 1354-1360.
25. Garcia JB, Lei X, Wierda W, Cortes JE, Dickey BF, Evans SE, et al. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013;10(5):432–40.
26. Rossini F, Verga M, Pioltelli P, Giltri G, Sancassani V, Pogliani EM, et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. *Haematologica*. 2000;85(12):1255–60.
27. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Mele G, Montagna MT, Liso A, et al. Pneumonia in acute leukemia patients during induction therapy: experience in a single institution. *Leukemia & lymphoma*. 2003;44(1):97–101.
28. Solmaz S, Korur A, Gereklioğlu Ç, Asma S, Büyükkurt N, Kasar M, et al. Anorectal complications during neutropenic period in patients with hematologic diseases. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 2016;8:1
29. Neshar L, Rolston K. V. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clinical infectious diseases*, 2016;56:5, 711-717.
30. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 2013;19:5, 474-479.
31. Samonis G, Vardakas K. Z, 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. *Supportive Care in Cancer*, 2013;21:9, 2521-2526.
32. Bousquet A, Malfuson JV, Sanmartin N, Konopacki J, MacNab C, Souleau B, et al. An 8-year survey of strains identified in blood cultures in a clinical haematology unit. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014;20:1, O7-O12.
33. Neshar L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*, 2014;42:1, 5-13.
34. Satlin MJ, Cohen N, Ma KC, Gedrimaite Z, Soave R, Askin G, et al. Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Journal of Infection*, 2016;73:4, 336-345.
35. Perez F, Adachi J, Bonomo RA. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. *Clinical infectious diseases*, 2014;59:suppl 5, S335-S339.
36. Alexander EL, Satlin MJ, Gamaletsou MN., Sipsas, NV, Walsh TJ. Worldwide challenges of multidrug-resistant bacteria in patients with hematologic malignancies. *International Journal of Hematologic Oncology*, 2013;2:5, 377-390.
37. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. 2013, 1821-1825.

TRABAJO ORIGINAL

Utilidad de la procalcitonina en la predicción de bacteriemia y utilización de antibióticos en pacientes neutropénicos febriles del servicio de hematología del Hospital Carlos Andrade Marín en el período abril 2013-abril 2014.

Revista Cambios 2015. 14(25):15-17

Utilidad de la Procalcitonina en la predicción de bacteriemia y utilización de antibióticos en pacientes neutropénicos febriles del servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín en el período abril 2013 - abril 2014

Manuel Granja Morán¹, Andrés Orquera Carranco²

¹ Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito - Médico Residente de Posgrado de Hematología

² Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito - Médico Residente de Posgrado de Hematología

Correspondencia:
Dr. Manuel Granja – manolo_granja@yahoo.com

Recibido: 03/12/2014 Aceptado: 19/12/2014

RESUMEN

Introducción: la neutropenia febril es una de las complicaciones más frecuentes y fatales del tratamiento de las neoplasias hematológicas. Es necesario el tratamiento antibiótico de amplio espectro de forma inmediata, sin embargo no se puede aislar el germen causal en la mayoría de casos. La utilización de biomarcadores de infección como la procalcitonina ha demostrado su utilidad en la predicción de bacteriemia en pacientes neutropénicos febriles que han recibido quimioterapia.

Materiales y métodos: se tomaron 2 muestras de sangre periférica colocados en medio de hemocultivos y 3 cc para determinación de procalcitonina a pacientes con temperatura y un conteo menor de 500 neutrófilos por ml después de haber concluido la administración de quimioterapia para neoplasias hematológicas.

Resultado: se estudiaron 106 episodios de neutropenia febril en 66 pacientes, obteniéndose una sensibilidad de 84%, especificidad de 55.1%, VPP 29%, VPN 94% de procalcitonina para diagnóstico de bacteriemia en comparación con el goldstandard hemocultivo.

Conclusiones: la procalcitonina es un test de utilidad para predecir bacteriemia y riesgo alto de choque séptico en pacientes neutropénicos febriles.

Palabras clave: neutropenia, procalcitonina, bacteriemia.

ABSTRACT

Introduction: febrile neutropenia is one of the most common and fatal complications of hematologic malignancies treatment. Immediate treatment with broad-spectrum antibiotic is necessary; however the causal agent cannot be isolated in most cases. The use of infection biomarkers such as procalcitonin has proven useful in predicting bacteremia in febrile neutropenic patients receiving chemotherapy.

Materials and methods: two peripheral blood samples were taken for blood culture and 3 cc for procalcitonin determination of patients with temperature and leucocyte count below 500, having received chemotherapy for hematological neoplasia.

Results: 106 febrile episodes in 66 patients were studied obtaining 84% sensitivity, 55.1% specificity, PPV 29%, 94% VPN procalcitonin for diagnosis of bacteremia compared to the Gold Standard blood culture.

Conclusions: procalcitonin is a useful test to predict bacteremia and high risk septic shock in febrile neutropenic patients.

Keywords: neutropenia, procalcitonin, bacteriemia.

INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril es una de las complicaciones más temidas y potencialmente fatales en el tratamiento quimioterápico de las neoplasias hematológicas. Se define como la presencia de una temperatura mayor a 38.5° o dos registros consecutivos de 38°C durante dos horas, con un conteo menor a 500 neutrófilos por ml o expectativa de descenso a menos de 500 neutrófilos por ml.¹ Es importante predecir el riesgo de sepsis severa y choque séptico e iniciar antibiocioterapia empírica de amplio espectro de manera oportuna.

Es dificultoso confirmar un diagnóstico microbiológico ya que solo un 30% de hemocultivos son positivos en sepsis severa.² Se han propuesto herramientas diagnósticas tales como procalcitonina, PCR e IL-6 como predictores de infección y sepsis.

La procalcitonina es la prohormona de la calcitonina y está constituida por 116 aminoácidos y tiene un peso molecular de 13 kDa. En procesos infecciosos existe un aumento mediado por diversos estímulos como la endotoxina, TNF alfa, IL-6 alcanzando un pico de concentración sérica a las tres horas y con una vida media de 12 a 48 horas.³

Esta respuesta a la endotoxina bacteriana, su atenuación por el INF gamma, una citoquina producida en infecciones virales, hace que la procalcitonina sea un marcador específico de procesos bacterianos. Muestra un perfil cinético favorable ya que sus niveles se correlacionan directamente con la carga bacteriana y de forma drástica cuando el tratamiento antibiótico ha sido instaurado; por lo tanto tiene implicaciones pronósticas.

El objetivo de este estudio es determinar la utilidad de la procalcitonina en la predicción de bacteriemia y la utilización de antibióticos en pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se tomaron dos muestras de sangre periférica, cada muestra constituida por 10 cc. recolectada por venopunción en dos sitios diferentes, colocados en medio de hemocultivos; además 3 cc. para determinación de procalcitonina a pacientes que presentaron una temperatura mayor de 38.5° o dos registros consecutivos de 38° por al menos dos horas y que tuvieron un conteo menor de 500 neutrófilos por ml después de haber concluido la administración de quimioterapia para neoplasias hematológicas.

Se recolectaron muestras tanto de pacientes que presentaron neutropenia febril sin haber recibido antibiocioterapia previa, como de aquellos que ya estaban recibiendo tratamiento y que persistían febriles luego de 72 horas de instaurado el mismo. Se registraron valores de recuento total de neutrófilos, presión arterial, frecuencia cardíaca antibiocioterapia previa, valor de procalcitonina, mismo que fue definido como negativa menos de 0.5; entre 0.5 y 2 bajo riesgo de choque séptico, 2 a 5 mediano riesgo, 5 a 10 alto riesgo y más de 10 choque séptico. Además fue valorada la necesidad de ingreso a terapia intensiva y muerte en las próximas 24 horas luego de presentar el episodio febril.

RESULTADOS

Se registraron 106 episodios de neutropenia febril en 66 pacientes. Los diagnósticos de base fueron Leucemia Mieloblástica aguda 60.7%, Leucemia Linfoblástica aguda 31.7%, Linfoma no Hodgkin 4.6%, Mieloma múltiple 1.89%, Leucemia Mieloide Crónica 0.93%, Leucemia de células peludas 0.93%. El promedio de edad fue 37 años. El promedio de neutrófilos totales fue 88.

El porcentaje de episodios de neutropenia febril con valores de procalcitonina positiva fue 51.4% (55 episodios). Al dividir los resultados por rangos según el riesgo se obtuvo un 47.2% entre 0.5 y 2, 16.3% entre 2 y 5, 9.09% entre 5 y 10 y 23.6% más de 10 catalogándose como bajo, intermedio, alto y choque séptico respectivamente.

El porcentaje de hemocultivos positivos fue 17.75% (19). Los gérmenes aislados fueron E. coli (8), Klebsiella pneumoniae (6), Klebsiella oxytoca (2), Acinetobacter baumannii (1), Raoultella ornithinolytica (1), Candida albicans (1). Un 26% de gérmenes tuvo producción de Betalactamasa de espectro extendido BLEE y un 10% producción de carbapenemasas.

En los episodios febriles con hemocultivos positivos, 84.2% tuvieron procalcitonina positiva y 15.7% procalcitonina negativa.

Se calculó una sensibilidad de 84%, especificidad de 55.1%, VPP 29%, VPN 94% de procalcitonina para diagnóstico de bacteriemia en comparación con el gold standard (hemocultivo).

De los pacientes que tuvieron bacteriemia documentada con hemocultivo y procalcitonina positivos, un 42% (8) requirieron ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos o fallecieron en las primeras 24 horas luego de presentar el episodio febril; de ellos el 87% (7) tuvo una procalcitonina mayor de 10.

Durante los episodios febriles, un 51.4% de pacientes (55) presentó hipotensión con TA sistólica menor de 90 mm/Hg o disminución de 40 mm/Hg en relación a valores basales. De ellos, 65.45% (36) tuvieron valores de procalcitonina positiva y 34.54% (19) negativa. En el grupo de pacientes que no presentó hipotensión durante el episodio febril, se reportaron 35.29% (18) con valores de procalcitonina positiva y 64.7% (33) negativa.

Al registrarse un pico febril, ya sea en un paciente sin antibiocioterapia previa o en quienes persistían febriles luego de 72 horas de antimicrobianos de amplio espectro, se modificó el esquema terapéutico en un 84.9% de episodios (90).

De los episodios en los que se cambió la antibiocioterapia, un 56.6% tuvo procalcitonina positiva, en los que no se lo hizo la positividad fue del 25%.

DISCUSIÓN

La neutropenia febril es una emergencia médica que requiere atención inmediata. La sintomatología suele ser escasa y la progresión del proceso infeccioso es vertiginosa.

Es difícil identificar el germen causante de la sepsis en pacientes neutropénicos febriles, pero es indispensable iniciar antibiocioterapia empírica de amplio espectro y no retrasar el tratamiento.

La procalcitonina es un biomarcador que puede predecir el riesgo de sepsis severa y choque séptico de forma rápida y tiene la capacidad de discriminar entre infecciones bacterianas y no bacterianas.⁴ También ha demostrado su utilidad para guiar la duración del tratamiento antibiótico en pacientes críticos.⁵ La posibilidad de tener evidencia de infección bacteriana con un test rápido y poder estratificar a los pacientes según su riesgo de desarrollar choque séptico y muerte, hacen de la procalcitonina una prueba de gran valor en los cuidados de soporte en pacientes hemato-oncológicos.

Las guías internacionales para el manejo de la neutropenia febril no incluyen la utilización rutinaria de biomarcadores como la procalcitonina.^{6,7} Sin embargo hay un gran grupo de pacientes que se mantienen febriles, a pesar de recibir antibióticos de amplio espectro en quienes es difícil encontrar un agente infeccioso y tienen alta probabilidad de presentar una infección no bacteriana. Es en este grupo en que es necesaria la discriminación entre aquellos que se beneficiarán de modificar el esquema terapéutico para ampliar la cobertura antibiótica por una probable persistencia de infección bacteriana o aquellos en los que es poco probable la bacteriemia y se beneficiarán de dirigir el tratamiento hacia otros gérmenes, especialmente hongos.

En este trabajo se obtuvieron valores de sensibilidad de 84% y específica de 51% para el diagnóstico de bacteriemia mediante procalcitonina comparada con hemocultivos.

Al analizar los casos que requirieron ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos o que fallecieron luego de las primeras 24 horas de presentar el episodio febril, observamos que la cifra de procalcitonina toma un papel aún más importante en el pronóstico.

En el caso de los episodios febriles sin hipotensión inducida por sepsis y en los que no se modificó el esquema antibiótico, observamos que en la mayoría de ellos la procalcitonina fue negativa. Consideramos este un dato importante para ser tomado en cuenta para dirigir la antibioticoterapia y disminuir el desarrollo de gérmenes multi-resistentes.

CONCLUSIONES

La procalcitonina es un test de utilidad para predecir bacteriemia y riesgo alto de choque séptico en pacientes neutropénicos febriles.

En caso de obtener un resultado negativo podría utilizarse para restringir o reconsiderar el cambio de antibióticos de amplio espectro en pacientes neutropénicos febriles sin hipotensión.

INFORMACIÓN DE AUTORES

- Manuel Granja Morán es Médico Residente de Posgrado de Hematología de la Universidad San Francisco de Quito en el Hospital Carlos Andrade Marín.
- Andrés Orquera Carranco es Médico Residente de Posgrado de Hematología de la Universidad San Francisco de Quito en el Hospital Carlos Andrade Marín.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Personal.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Naurois, J. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology*, 2010 (Supplement 5): v252-v256
2. Derek, C et. al., Severe Sepsis and Septic Shock *N Engl J Med*, 2013;369:840-51
3. Maruna, P. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 49, 2000; (supp. 1) s57-s61
4. Schuetz, P. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine*, 2011;9:107
5. Agarwal, R. Procalcitonin to Guide Duration of Antimicrobial Therapy in Intensive Care Units: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*, 2011;53(4):379-387
6. Freifeld, A. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56-e93
7. Mohsen, M. Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia. *South Asian Journal of Cancer* 2013; Volume 2 Issue 4
8. Massaro, K. Procalcitonin (PCT) and C-reactive Protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infectious Diseases* 2007, 7:137
9. Evangelos, J. Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic Marker of Underlying Infection in Patients with Febrile Neutropenia. *CID* 2001:32
10. Kibe, S. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 2: ii33 - ii40
11. Wacker, C. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 426-35
12. Simon, L. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:206-17
13. Phillips, R. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Medicine* 2012; 10:6
14. Yong, Kim D. The Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Proteins Early Diagnostic Markers of Bacteremia in Cancer Patients with Febrile Neutropenia. *Cancer Res Treat* 2011;43(3):176-180

TRABAJO ORIGINAL

**3. PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA:
PRESENTACIÓN DE TRES CASOS EN EL HOSPITAL
CARLOS
ANDRADE MARÍN.**

Revista Cambios 2015; 14(25):72-75

Púrpura trombocitopénica trombótica, presentación de tres casos en el Hospital Carlos Andrade Marín

Md Manuel Granja Morán¹, Md Andrés Orquera Carranco¹,
Md Luis Gerardo Guaico Pazmiño²

¹ Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito - Médico Residente de Posgrado de Hematología

² Unidad Judicial Penal con aplicación en delitos flagrantes - Especialista en Medicina Legal y Ciencias Forenses

Correspondencia:

Dr. Manuel Antonio Granja Morán – manolo_granja@yahoo.com

Recibido: 20/03/2015

Aceptado: 24/03/2015

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica trombótica es un tipo raro de anemia hemolítica microangiopática ocasionada por un déficit de proteína ADAMTS 13 cuya mortalidad sin tratamiento es del 90%.

En nuestro hospital no tenemos disponible la cuantificación de esta proteína. Debe tenerse una alta sospecha diagnóstica ante la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia y esquistocitos en sangre periférica. Se presentan 3 casos clínicos, el primero de una paciente de 52 años con una PTT idiopática adquirida que requirió plasmaféresis y corticoterapia sin buena respuesta. Dada la refractariedad fue necesario administración de Rituximab, Ciclofosfamida y Vincristina.

El segundo caso una paciente femenina de 42 años con positividad de anticuerpos Anti DNA, desarrolló una PTT con deterioro del estado de conciencia, hemiparesia y crisis convulsivas que requirió manejo en terapia intensiva, luego de 5 sesiones de plasmaféresis y corticoterapia tuvo una evolución favorable.

El tercer caso, paciente masculino de 45 años con insuficiencia respiratoria, signos de falla derecha, se documentó PTT por la presencia de abundantes esquistocitos en sangre periférica; el paciente falleció observándose en la autopsia infarto masivo de ventrículo derecho. Consideramos como un aporte a la bibliografía esta descripción de casos especialmente por la heterogeneidad de la presentación y respuesta al tratamiento.

Palabras clave: púrpura, trombocitopénica, trombótica, plasmaféresis, rituximab.

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare type of microangiopathic hemolytic anemia caused by a deficiency of ADAMTS 13 protein whose mortality without treatment is 90%.

In our hospital we cannot quantify this protein. Diagnostic should be strongly suspected in the presence of hemolytic anemia, thrombocytopenia and peripheral blood schistocytes. We describe 3 cases, the first of a 52 years with idiopathic acquired TTP requiring plasma exchange and steroids without good response. Given the refractoriness was necessary administration of Rituximab, Cyclophosphamide and Vincristine.

The second case, a 42 year old female patient with Anti DNA antibody positivity develops a PTT with impairment of consciousness, hemiparesis and seizures that required treatment in intensive care, after 5 sessions of plasmapheresis and steroids had a favorable outcome.

The third case, 45 years old male patient who presents with dyspnea, diagnosis of TTP is documented by abundant Schistocytes in peripheral blood, develops secondary acute respiratory failure and died. At autopsy is was found a massive right ventricular infarction. We consider a contribution to the literature this description of cases especially by heterogeneity of presentation and response to treatment.

Keywords: purpura, thrombocytopenic, thrombotic, plasmapheresis, rituximab.

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica PTT es un tipo raro de enfermedad perteneciente al grupo de las microangiopatías trombóticas. Fue descrita por primera vez en 1924 por Eli Moschowitz. Su incidencia es de 4 a 11 casos por millón de habitantes en Estados Unidos y 6 casos por millón de habitantes en el Reino Unido.^{1,2}

Los pacientes con PTT tienen multímeros de factor de von Willebrand inusualmente grandes debido a la deficiencia de la proteína ADAMTS 13, una proteasa responsable del clivaje de estos, lo que ocasiona la formación de trombos en la microvasculatura de los órganos afectados.

Inicialmente fue descrita como la pentada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, signos neurológicos, falla renal y fiebre. En un estudio a lo largo de 16 años de 300 pacientes con

actividad de ADAMTS 13 menor a 10%, la presencia del cuadro clásico fue encontrada únicamente en el 3% de los casos.³ Sin el tratamiento de elección, la plasmaféresis, la tasa de mortalidad es cercana al 90% por lo que es necesario reconocer la enfermedad de forma temprana y debe considerarse el diagnóstico ante la presencia de anemia microangiopática y trombocitopenia sin causa aparente.¹

Se han descrito dos formas de la enfermedad: congénita y adquirida. La PTT adquirida puede ser idiopática o secundaria a otras condiciones como colagenopatías, embarazo, infección por HIV, hepatitis C, fármacos como ciclosporina, ticlopidina, clopidogrel, gemcitabina y trasplante de progenitores hematopoyéticos. En la forma aguda idiopática, la más frecuente, se encuentran anticuerpos de tipo IgG contra ADAMTS 13.

Las manifestaciones neurológicas están presentes en el 50% a 70% e incluyen cefalea, crisis convulsivas, déficits neurológicos focales. La falla renal severa no es tan frecuente y su presencia orienta hacia el diagnóstico de síndrome hemolítico urémico, otra microangiopatía trombótica dada especialmente en niños. El diagnóstico de laboratorio se basa en confirmar datos de anemia hemolítica microangiopática, es decir hiperbilirrubinemia indirecta, elevación de lactato deshidrogenasa, Coombs directo negativo y presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica. Los tiempos de coagulación son normales, característica que la diferencia de la coagulación intravascular diseminada.

El tratamiento de elección es la plasmaféresis con recambio plasmático de 1 a 1.5 volúmenes que permite la remoción de anticuerpos y el aporte de ADAMTS 13. El número de sesiones depende de la respuesta y se recomienda mantenerlas hasta que se alcance cifras de 150.000 plaquetas por dos días consecutivos.² Los pacientes con niveles de ADAMTS 13 menores al 5% tienen un riesgo de recaída del 50% en el primer año.⁴ Ante la sospecha de la forma idiopática y presencia de anticuerpos IgG debe iniciarse tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides; en caso de refractariedad o recaída debe considerarse el empleo de Rituximab, Ciclofosfamida o Vincristina.²

En este trabajo se presenta la experiencia de 3 casos de púrpura trombocitopénica trombótica en el periodo abril 2012 a octubre 2014 en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Caso 1

Paciente femenino de 52 años, sin antecedentes patológicos de importancia, al momento de su hospitalización reportó manifestaciones clínicas de 10 días de evolución de astenia, náusea, vértigo subjetivo, disnea de medianos esfuerzos y palpaciones.

En el examen físico mostró leve tinte icterico escleral, equimosis en miembros inferiores, no adenomegalias ni visceromegalias. Biometría Hemática inicial Leucocitos 9.280 por mm³ con diferencial normal, Hemoglobina 6,3 g/dl, Volumen Corpuscular Medio (MCV) 103,8 fl; plaquetas de 11.000 por mm³; conteo de reticulocitos 20,2 %; creatinina 0,8 mg/dl; bilirrubina indirecta: 1,82 mg/dl; bilirrubina total 2,39 mg/dl; LDH 654 UI/L, VIH, virus de hepatitis B y C negativos; Coombs directo negativo, tiempos de coagulación normales, Frotis de Sangre Periférica (FSP) con esquistocitos abundantes con lo que se confirmó el diagnóstico de PTT.

Se determinó anticuerpos antinucleares que fueron negativos. Se inició plasmaféresis con un recambio plasmático de 1 volumen con elevación de plaquetas a 130.000 luego de 5 sesiones y se decidió el alta con prednisona 1 mg/kg de peso.

Diez días después del alta, presenta nuevamente signos de hemólisis con Hb de 9,6 g/dl y trombocitopenia de 19.000, por lo que fue necesario nuevamente su ingreso y reinicio de plasmaféresis, mostrando respuesta adecuada posterior a 6 sesiones de plasmaféresis, siendo dada de alta nuevamente después de mantener 4 días niveles de plaquetas sobre 150.000.

Cuatro días después en el control ambulatorio se documentó una vez más signos de hemólisis con Hb de 11,6 g/dl y trombocitopenia de 69.000 por lo que reingresa. Durante esta hospitalización presenta cefalea, desorientación, una crisis convulsiva tónica clónica generalizada. Se realiza plasmaféresis de emergencia con lo que se consigue normalizar estado neurológico, tomografía y RMN cerebrales no arrojaron hallazgos de importancia, se realizaron 7 sesiones adicionales de plasmaféresis hasta conseguir nuevamente niveles de plaquetas sobre 150.000.

Al catalogarse como PTT refractaria se decide adicionar al manejo Rituximab, Ciclofosfamida y Vincristina (Tabla 1), con lo que se consiguió un control de plaquetas en 141.000. Fue dada de alta con dosis bajas de corticoides a 40 mg día. Desarrolló diabetes asociada a corticoterapia que requirió utilización de insulina. Luego de un año de seguimiento la paciente aún permanece en remisión ya sin corticoterapia e insulina se ha descontinuado. Luego de 17 meses la paciente permanece asintomática, su último control de plaquetas en 240.000.

Tabla 1. Características de los pacientes y tratamiento.

Características	Paciente 1 *	Paciente 2	Paciente 3**
Edad (años)	52	42	42
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino
Comorbilidades preexistentes	Ninguna	Ninguna	Hipotiroidismo
Conteo de plaquetas al ingreso < 20.000/mm ³	Si (11.000)	No (28.000)	No (28.000)
Fiebre	No	No	No
Hematocrito < 27%	Si (20%)	Si (18%)	No (31%)
Creatinina sérica > 2,5 mg/dl	No (0,8)	No (0,8)	No (1,2)
Cambios neurológicos	Si	Si	No
Score de Severidad de Rose y Eldor †	4	5	2
Esquistocitos en Frotis de sangre periférica	Si	Si	Si
Test de Coombs directo	Negativo	Negativo	Negativo
Lactato Deshidrogenasa U/litro	654	1683	1130
Tiempos de coagulación normales	Si	Si	Si
Número de Recambios Plasmáticos	18	7	NA ‡
Uso de Prednisona	Si	Si	Si
Otros inmunosupresores	Si	No	No

* Paciente 1, se catalogó como PTT refractaria, tuvo dos reingresos, recibió 18 sesiones de plasmaféresis en total, en las tres hospitalizaciones, por refractariedad recibió adicionalmente ciclofosfamida (750 mg/m²) y vincristina (1,4 mg/m²) por dos ocasiones y 4 dosis de Rituximab (375 mg/m²) por 4 semanas con lo que se consiguió remisión.

† La severidad de la enfermedad se evaluó con el sistema de puntuación de Rose y Eldor, que evalúa el recuento de plaquetas, el nivel de hemoglobina, el nivel de creatinina sérica y la función neurológica. A cada categoría se le asigna una puntuación de 0 (hallazgos normales), 1 (hallazgos clínicos o de laboratorio levemente anormales) o 2 (hallazgos clínicos o de laboratorio marcadamente anormales) sobre la base de criterios específicos; una puntuación total de 4 o más indica gravedad en púrpura trombocitopénica trombótica.

Un recuento de plaquetas de más de 100.000 por mm³ se le asigna una puntuación de 0, un recuento de 20.000 a 100.000 por mm³ una puntuación de 1 y un recuento de menos de 20.000 por mm³ una puntuación de 2. Un valor de hematocrito de más del 36 % se asigna una puntuación de 0, un valor de 27 a 36 % una puntuación de 1 y un valor de menos de 27% una puntuación de 2. A nivel de creatinina sérica inferior a 1,5 mg por decilitro se le asigna una puntuación de 0, un nivel de 1,5 a 2,5 mg por decilitro una puntuación de 1 y un nivel de más de 2,5 mg por

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

decilitro una puntuación de 2. Una puntuación de 0 se asigna si el déficit neurológico está ausente; una puntuación de 1 si la confusión, letargo o cambios de comportamiento están presentes y una puntuación de 2, si un déficit focal, convulsiones, estupor o coma está presente.

**£ Paciente 3, paciente fallece antes de la realización de plasmaféresis, en autopsia se documenta infarto de ventrículo derecho, no se pudo determinar marcadores de sufrimiento miocárdico. (Rose, M., & Eldor, A. (1987). High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical study of 38 patients. The American journal of medicine, 83(3), 437-444).

Caso 2

Paciente femenino de 42 años, con antecedentes patológicos no especificados desde el 2012 de dolor articular crónico, con Factor Reumatoideo y ANA negativo, anti DNA positivo, al momento de su hospitalización reportó manifestaciones clínicas de tres semanas de evolución de dolor abdominal, cefalea holocraneana de intensidad EVA 6/10, vómito, ictericia y orina oscura; acudió a hospital de segundo nivel donde catalogaron como hepatitis e indicaron tratamiento sintomático (ibuprofeno y silimarina), el cuadro no mejoró, aumentado cefalea, vómito e ictericia, sumándose deterioro del estado de conciencia, por lo que fue ingresada a hospital provincial.

Biometría hemática inicial, leucocitos 11.320 por mm³ con diferencial normal, Hb 5,2 g/dl, MCV 94 fl; plaquetas de 28.000 por mm³; LDH 1683 UI/L, creatinina 0,8 mg/dl; bilirrubina indirecta: 11,20 mg/dl; bilirrubina total 12,51 mg/dl; Coombs directo negativo, tiempos de coagulación normales.

Con estos resultados fue trasladada a hospital de tercer nivel previa transfusión de concentrados de glóbulos rojos y administración de metilprednisolona en bolo. En este centro hospitalario se recibió a paciente con ECG de 8 (M3-V2-O3) con hemiparesia faciobraquicelular derecha, ictericia marcada, petequias generalizadas de predominio en extremidades, no adenomegalias ni visceromegalias.

Se realizó conteo de reticulocitos del 21%, VIH, virus de hepatitis B y C negativos; FSP con esquistocitos abundantes y se confirmó sospecha diagnóstica de Púrpura Trombocitopénica Trombótica PTT. Por el estado neurológico se aseguró vía aérea, se inició ventilación mecánica invasiva y fue ingresada a la unidad de cuidados intensivos, donde realizó dos episodios de crisis convulsivas.

TAC de cráneo sin hallazgos de importancia, TAC corporal solo reportan derrames pleurales bilaterales sin otros hallazgos. Se realizó rastreo ecográfico de vasos del cuello y se encuentra trombosis de vena yugular interna derecha. Se inicia sesiones de plasmaféresis, realizándose 5 de las mismas con respuesta hematológica favorable, recuperación de plaquetas hasta 220.000, mejoría del estado neurológico y resolución de hemiparesia. Al alta se indica prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso y ácido fólico.

Hasta la fecha de este informe la paciente sin corticoides tres meses y se mantiene en remisión. Se realizó ANA si mediación de tratamiento inmunomodulador el mismo que fue negativo, neurológicamente presenta como secuela, afectación de memoria de corto plazo. Luego de 3 meses el conteo de plaquetas fue de 296.000.

Gráfico 1. Evolución de la cifra de plaquetas y respuesta al tratamiento.



Elaboración: los autores

Caso tres

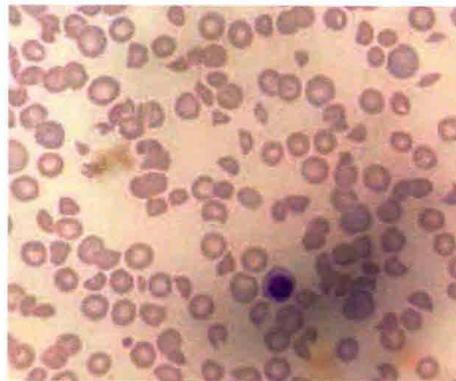
Paciente masculino de 45 años, con antecedentes patológicos de hipotiroidismo de 5 meses de diagnóstico y tratamiento, al momento de su hospitalización reportó manifestaciones clínicas de 15 días de astenia, náusea que no llega al vómito, sensación en la cabeza tipo pesadez, el mismo día del ingreso notó ictericia y hematuria, niega dolor torácico o disnea previa.

Acudió por atención médica encontrándose al examen físico FC de 133 lpm; PA:100/60; saturación de O₂ de A. A de 60% y de 85 % con fio₂ al 50%, consciente, orientado, icterico, se observó taquipnea con utilización de musculatura accesoria, ingurgitación yugular a 45 grados, reflejo hepatoyugular positivo, RsCsRs presencia de S3, campos pulmonares ventilados, se palpó hepatomegalia dolorosa de 3 cm bajo reborde costal, no esplenomegalia.

Biometría hemática inicial, leucocitos 14.170 linfocitos: 6.630, neutrófilos 6.320; Hb 10,7 g/dl, MCV 80 fl; plaquetas de 33.000; LDH 1130 UI/L, creatinina de 1,2 mg/dl, ast de 163; bilirrubina indirecta: 5,56 mg/dl; bilirrubina total 5,89 mg/dl; Coombs directo negativo, tiempos de coagulación normales. EKG reveló taquicardia sinusal con bloqueo completo de rama derecha del haz de His; Rx de tórax se observa cardiomegalia grado I sin lesiones pleuropulmonares; FSP con esquistocitos (Gráfico 2) abundantes con lo que se confirmó sospecha diagnóstica de PTT.

El paciente presenta desorientación con mayor hipoxemia, trabajo respiratorio que no mejoró con oxígeno a alto flujo, presentado paro cardíaco respiratorio en ritmo de asistolia, se inició maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzadas sin éxito, falleciendo. Por el contexto clínico de PTT con hipoxemia con campos pulmonares limpios y signos de falla cardíaca derecha se sospechó de TEP masiva, más el reporte de la autopsia reveló infarto masivo de ventrículo derecho.

Gráfico 2. Paciente 3, Frotis de Sangre Periférica con esquistocitos abundantes, hallazgo determinante para el diagnóstico de una anemia hemolítica microangiopática.



Elaboración: los autores

DISCUSIÓN

La PTT es una enfermedad poco prevalente y debe tenerse una alta sospecha diagnóstica ante la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. En nuestro medio, la cuantificación de niveles de ADAMTS 13 se hace dificultosa y retrasaría sobre manera el inicio del tratamiento, es esencial el reconocimiento de esquistocitos en el frotis de sangre periférica por el hematólogo y el inicio del recambio plasmático.

Uno de los casos se trata de una PTT en la que se realizaron en total 18 sesiones de plasmaféresis durante sus tres hospitalizaciones. Se catalogó como PTT adquirida idiopática y se inició inmunosupresión con esteroides. Por persistir signos de hemólisis y trombocitopenia en los primeros 30 días se catalogó como refractaria al manejo inicial y se añadió entonces Rituximab, Vincristina y Ciclofosfamida estabilizando la cifra de plaquetas. No se produjeron neutropenia ni complicaciones infecciosas y lleva ya un año en remisión.

La paciente del segundo caso tuvo sintomatología neurológica caracterizada por focalidad motora, deterioro del estado de conciencia y crisis convulsivas, hubo una respuesta favorable al recambio plasmático y los corticoides e ilustra la asociación de la PTT con trastornos autoinmunitarios, si bien no cumplía con criterios para ser diagnosticada de Lupus Eritematoso Sistémico, es de importancia la positividad de Anticuerpos anti DNA en la evolución y seguimiento a largo plazo, a pesar que al ANA realizado posterior al desarrollo de su PTT, fue negativo.

En el tercer caso la evolución fulminante un evento trombótico cardíaco, no permitió la realización de plasmaféresis, demostrando la alta letalidad de esta enfermedad sin el tratamiento específico.

Llama la atención que el sistema de puntuación de Severidad, de Rose y Eldor del paciente tres, fue de apenas 2, mientras que del paciente uno y dos fue de 4 y 5, alcanzado definición de PTT severa.

Este evento marca el hecho que aún no se ha conseguido un sistema de puntuación de severidad más fiable, y que se debería considerar en estos sistemas parámetros de afectación pulmonar y cardíaca que permitan un mayor alcance a la hora de la evolución de la afectación multisistémica de esta entidad.

Consideramos como un aporte a la bibliografía esta descripción de casos especialmente por la heterogeneidad de la presentación y respuesta al tratamiento de los mismos.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

MD Manuel Granja: realizó atención directa del paciente de caso uno durante su hospitalización, recopilación de datos de la historia clínica, escritura de introducción y discusión del artículo, búsqueda de bibliografía.

MD Andrés Orquera: realizó atención directa del paciente de casos uno, dos y tres durante su hospitalización, recopilación de datos de la historia clínica, narración y escritura de los casos clínicos y discusión, búsqueda de bibliografía.

Ambos autores desempeñan funciones de Médicos Residentes de la especialidad de Hematología en el Servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín.

MD Luis Gerardo Guaico: realizó investigación de causa de muerte de paciente de caso, contribuyó a redacción de la discusión y búsqueda de bibliografía.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Ninguno.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. George J. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927-35
2. Scully, M. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012 aug;158(3):323-35
3. George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:604-9
4. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. In: Broudy VC, Berliner N, Larson RA, Leung LLK, eds. *Hematology* 2004. Washington, D.C.: American Society of Hematology, 2004: 407-23
5. George, J. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2000; 96:1223-1229
6. George, J. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654-66
7. Cruz Hernández V, León Tapia S, Santos Blas Y, Pérez Campos E. Púrpura trombocitopénica trombótica resistente; tratamiento con rituximab. *Med Int Méx* 2014;30:496-501
8. Rose, Michal, and Amiram Eldor. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical study of 38 patients. *The American journal of medicine* 1987, 83.3: 437-444

EXPOSICIONES EN CONGRESOS

1. NUEVOS MARCADORES PARA DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE ANEMIA.

I Congreso Nacional en Tecnología Médica. 14 al 17 de
Mayo 2014. Santo Domingo de los Tsáchilas–Ecuador

Sabado 17 de Mayo 2014

HORA	TEMA	DOCENTE
09h00 - 09h45	Pertinencia de los Exámenes de Laboratorio	Dr. Patricio Yanez
09h45 - 10h30	Aplicaciones de la Microbiología	Lcda. Mayra Rojas
10h30 - 11h15	Calidad del agua para el Laboratorio Clínico	Lcdo. Jorge Cañizares Camacho
11h15 - 11h45	RECESO	
11h45 - 12h30	Aplicaciones de los Nitroarrays en Ciencias de la Salud	Dra. Paola Leone
12h30 - 13h15	Condiciones Pre analíticas en el Laboratorio Clínico	Dr. Patricio Yanez V.
13h15 - 14h30	ALMUERZO	
14h30 - 15h15	Herpes - Virus	Dra. Sharon Naranjo
15h15 - 16h00	Control de Calidad en Citología: Aspectos Técnicos y Diagnósticos	Dr. Andrés Aguilar
16h00 - 16h45	HPV y Vacunación	Dr. Luis Gamboa
16h45 - 18h00		

ENTREGA DE CERTIFICADOS

SEDE
Hotel Zaracay
(Via a Quito Km 1 1/2 s/n)

ORGANIZA
COLEGIO DE PROFESIONALES EN TECNOLOGÍA MÉDICA DE SANTO DOMINGO DE LOS TSACHILAS

INVERSION

Profesionales (Tecnólogos médicos, Licenciad@s, Médicos, Bioquímicos y Obstetrices	\$ 120
Estudiantes	\$ 90

COORDINACIÓN TÉCNICA
Liliana Mejía Salazar
Alessandro Yapool

INFORMES E INSCRIPCIONES
Colegio de Profesionales en Tecnología Médica de Santo Domingo de los Tsachilas
Av. Quevedo, Calle Cochaquies S/N Urb. Machuca
Telf: 3709 301 / 099 8724 473 / 099 4076 007
coptemsat 2010@hotmail.com
Coexpo
Av. Colón 2277 y Ulloa
Edif. Fierro, 2do piso, Ofic. 2a
2863536 / 2522612
0985633829 Claro
0995919101 Movistar
coexpo.public.relations@gmail.com

Congreso Nacional en Tecnología Médica
Enfermedades Tropicales y
de Transmisión Sexual



FECHA:
14 al 17 de Mayo 2014
40 Horas Académicas (2,5 créditos)



ANAL INSTITUCIONAL



ORGANIZA



COORDINACIÓN



Miércoles 14 de Mayo 2014

HORA	TEMA	DOCENTE
09h00 - 10h00	Inscripciones y entrega de materiales	
10h00 - 11h00	Ceremonia de Inauguración	
11h00 - 11h45	Biomarcadores para Diagnostico de Sepsis (PCT - IL6)	Md. Manuel Granja
11h45 - 12h00	RECESO	
12h00 - 12h45	Hepatitis B y el embarazo	Dr. Carlos Yaulli
12h45 - 14h45	ALMUERZO	
14h45 - 15h30	Nuevos Marcadores en CA de Ovarios Indice Roma	Tmd. Gonzalo Fiallos
15h30 - 16h15	La utilidad de la citología en HPV y CA uterino	Dra. María Beatriz Cañadas
16h15 - 16h30	RECESO	
16h30 - 17h15	Consejería en VIH	Dr. Luis Zambrano
17h15 - 18h00	Laboratorio en Enfermedades de Transmisión Sexual	Dr. Luis Zambrano

Jueves 15 de Mayo 2014

HORA	TEMA	DOCENTE
09H00 - 13H00	Taller: Diagnóstico Enfermedades Mataxenicas (Malaria, Enfermedad de Zhagas, Leishmaniasis)	Dr. Eduardo Gómez Landires
13h00 - 14h30v	ALMUERZO	
14h30 - 15h15	Uso adecuado del Antibiograma, Interpretacion (CIM)	Dra. Verónica Velasco
15h15 - 16h00	Nuevos Marcadores para Diagnostico y Seguimiento de Anemia Ferropenica	Md. Andres Orquera
16h00 - 16h15	RECESO	
16H15 - 17H00	Importancia de Laboratorio en Mordeduras de Reptiles	Dr. Eduardo Gómez
17h00 - 17h45	Ergonomía en Función a la Práctica Diaria	Dr. Lázaro Díaz

Viernes 16 de Mayo 2014

HORA	TEMA	DOCENTE
09h00 - 09h45	Nuevos Conceptos de Diagnostico de la Sifilis (Pruebas Treponemicas)	Dra. Daniela Armas
09h45 - 10h30	Uso Racional de la Biometria Hematica	Dr. Alberto Villalva
10h30 - 10h45	RECESO	
10h45 - 11h30	Control de Calidad Interno y Externo de Laboratorio Clinico	Dra. Dolores Maldonado
11h30 - 12h15	Utilización Adecuada de Sangre y Derivados	Dr. Alberto Villalva
12h15 - 14h00	ALMUERZO	
14h00 - 14h45	Paragonimiasis Westermani	Dr. Andrés Bustamante
14h45 - 15h30	Diagnostico Microbiologico de Infecciones Vaginales	Lcda. Clara Velez
15h30 - 15h45	RECESO	
15h45 - 16h30	Cepas Productoras de BLE	Dra. Lorena Castillo
16h30 - 17h15	Estudio de Alergias: Pruebas Cutáneas e Inmunológicas	Dr. Vicente Zambrano Freire



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
 COLEGIO DE PROFESIONALES EN TECNOLOGÍA MÉDICA
 DE SANTO DOMINGO DE LOS TSÁCHILAS CON EL AVAL ACADÉMICO DE
 LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA SALUD Y DE LA VIDA
 DE LA UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DEL ECUADOR

Confieren el Presente

Diploma

Al Señor (a): **Md. Andrés Orquera**

Por haber participado en calidad de:

Expositor del Tema:
 Nuevos Marcadores para Diagnóstico y Seguimiento de Anemia
 Ferropernica

En el "I CONGRESO NACIONAL EN TECNOLOGÍA MÉDICA, ENFERMEDADES TROPICALES Y DE TRANSMISIÓN SEXUAL", organizado por el Colegio de Profesionales en Tecnología Médica de Santo Domingo de los Tsáchilas, realizado del 14 al 17 de mayo de 2014, en la ciudad de Santo Domingo de los Tsáchilas.

Duración Académica: 40 Horas

Santo Domingo de los Tsáchilas, 17 de Mayo de 2014

DR. BERNARDO SANDOVAL CORDOVA.

Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Salud y de la Vida
 Universidad Internacional del Ecuador

LCDO. OTTO CAZARES MORALES

Presidente COPTEMSAT



2. ATENCION DEL PACIENTE CON LEUCOCITOSIS.

IV Curso de lineamientos de gestión y atención médica y de

enfermería en urgencias.10 al 15 de Marzo del 2014

Noviembre. Quito- Ecuador

Viernes 14		
MODULO 2: Aula VIP		
HORAS	TEMA	RESPONSABLE
08:30 - 09:30	Calidad de atención versus Modelo de Atención Hospitalaria	Dr. Michelangelo Elías
09:30 - 10:30	Calidad de atención al paciente	Dra. Mary Beltrán
10:30 - 10:45	RECESO	
10:45 - 11:30	Objetivos y obligaciones del enfermero en atención médica	Lic. Alicia Volpato
11:30 - 12:15	EN - en - atención - Atención Médica	Lic. Mónica Andú
12:15 - 12:30	Entrenamiento y manejo de la Atención Médica	Dr. Leonardo Acosta Quintero
12:30 - 14:00	ALMORZADO	
14:00 - 14:45	EN - en - atención - con - Atención Médica	Dr. Nicolás Gómez
14:45 - 15:30	Prácticas de atención	Dr. Mauricio Corral
15:30 - 16:00	EN - en - atención - con - Atención Médica	Dr. Luis Pizarro
16:00 - 16:30	RECESO	
16:30 - 18:20	FAJAS DE TRABAJO INICIAL	Linda María Guzmán Muñoz
Sábado 15		
MODULO 1: Auditorium HCAM		
HORAS	TEMA	RESPONSABLE
08:00 - 08:15	Accidente Cardiovascular: Agudo en Urgencias - Urgencias	Dr. Henry Calabro
08:15 - 08:30	EN - en - atención - con - Atención Médica	Lic. Susana Montesdeoca
08:30 - 09:00	Tratamiento de urgencias - urgencias	Dr. Cristian Elías
09:00 - 09:30	RECESO	
09:30 - 11:00	EN - en - atención - con - Atención Médica	Lic. Lidia Barrantes
11:30 - 12:15	Laboratorio de atención Médica	Dr. Nicolás Toppo
12:15 - 12:30	EN - en - atención - con - Atención Médica	Dr. Cristian Rodríguez
12:30 - 14:00	ALMORZADO	
14:00 - 14:45	Entrenamiento de atención Médica	Dr. Fabiana Pizarro
14:45 - 15:30	EN - en - atención - con - Atención Médica	Lic. Susana Montesdeoca
15:30 - 16:00	Prácticas de atención	Dr. Fabiana Corral
16:00 - 16:20	RECESO	
16:20 - 17:00	EN - en - atención - con - Atención Médica	Lic. Lidia Barrantes
17:00 - 17:30	Urgencias en urgencias	Dr. Cristian Rodríguez
17:30 - 18:20	Prácticas de atención Médica	Dr. Segundo LaRosa
Sábado 15		
MODULO 2: Aula VIP		
HORAS	TEMA	RESPONSABLE
08:00 - 09:00	Medición de satisfacción al paciente - paciente	Dr. Andrés Aguilar
09:00 - 09:30	Atención al paciente en urgencias - urgencias	Dr. Cristian Montesdeoca
09:30 - 09:45	RECESO	
09:45 - 10:30	Atención al paciente con atención Médica	Dr. Andrés Aguilar
10:30 - 11:00	Atención al paciente en urgencias - urgencias	Dr. Cristian Montesdeoca
11:00 - 11:30	Atención al paciente en urgencias - urgencias	Lic. Lidia Barrantes
11:30 - 12:15	Atención al paciente en urgencias - urgencias	Lic. Lidia Barrantes
12:15 - 12:30	RECESO	
12:30 - 14:00	ALMORZADO	
14:00 - 14:45	Atención al paciente en urgencias - urgencias	Dr. Cristian Montesdeoca
14:45 - 15:30	Atención al paciente en urgencias - urgencias	Dr. Cristian Montesdeoca
15:30 - 16:00	Atención al paciente en urgencias - urgencias	Lic. Lidia Barrantes
16:00 - 16:30	RECESO	
16:30 - 18:20	Atención al paciente en urgencias - urgencias	Dr. Cristian Montesdeoca
18:20 CLAUSURA DEL CURSO		

INFORMES E INSCRIPCIONES

TELÉFONOS:
 (02) 2944300 Ext. 1527
 (02) 2944200 Ext. 1528

Lic. Silvana Cordero
 0968732072
 corderocharito@hotmail.com

Lic. Anita Astudillo
 0999663507
 enferdomic@yahoo.com

Lic. Sulmita Severino
 0983713152
 sulmitass@hotmail.com

Lic. María Robles
 0999155247
 mariaeugenia_200610@yahoo.es

Lic. Susana Montesdeoca
 0984208964
 monts2011@hotmail.es

QUITO - ECUADOR

"Por una prestación de servicio con calidad, calidez técnico- científica y humanística en beneficio de nuestros usuarios y usuarias"

SERVICIO DE URGENCIAS Y OBSERVACION

Programa del evento

IV CURSO

LINEAMIENTOS DE GESTIÓN Y ATENCIÓN MÉDICA Y DE ENFERMERÍA EN URGENCIAS

Del 10 al 15 de febrero 2014

DURACION: 120 HORAS
LUGAR: AUDITORIUM DEL HCAM Y AULA VIP

ORGANIZA: EL SERVICIO DE URGENCIAS Y OBSERVACIÓN DEL HOSPITAL "CARLOS ANDRADE MARÍN"

Logos: IESS, Hospital "Carlos Andrade Marín", y otros logos institucionales.

Lunes 10			Martes 11			Jueves 13		
Horas	TEMA	RESPONSABLE	Horas	TEMA	RESPONSABLE	Horas	TEMA	RESPONSABLE
07:45-08:00	Introducción	Organizadores	08:00-08:15	Función, estructura y objetivos	Dr. Helgen Flores	08:00-08:30	Introducción	Dr. Pablo Sánchez
08:00-08:30	ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN EXISTENTE	Dr. Mauricio Guibau	08:15-08:30	PAE en proyectos de inversión, ejecución y ejecución	Lic. Angélica Morales	08:30-09:00	PAE en proyectos de inversión	Dr. José Sánchez
08:30-09:15	Metodología de la investigación en ingeniería	Dr. David Latorre	09:00-09:15	Industria (compartido)	Dr. Luis Calabán	09:00-09:30	Metodología	Dr. Luciano Cede
09:15-09:30	Metodología de la investigación en ingeniería	Luis Cervantes Ortega	09:30-10:00	RECISO		09:30-10:00	Metodología	RECISO
09:30-10:30	Introducción de la Radiografía	Dr. Diego Peña	10:00-10:30	Comercio Internacional	Dr. Fernando González	10:00-11:00	Dependencia en proyectos de ingeniería	Lic. Maty Zambrano
10:30-10:45	RECISO		10:30-11:00	El rol del capital y la tecnología	Lic. Pablo Sánchez	10:30-11:00	El rol del capital	Dr. Francisco Acuña
10:45-12:20	Laboratorio	Dr. Washington Pérez	11:00-11:30	Alcance de la inversión, los riesgos y el costo de oportunidad	Dr. Cristian Méndez	11:00-11:30	Tecnología en la industria	Dr. Jorge Yim
12:20-14:00	ALMUERZO		11:30-12:00	Alcance de la inversión y el costo de oportunidad	Dr. Henry Gómez	11:30-12:00	Tecnología en la industria	Dr. Carlos Lora
14:00-14:40	Introducción y terminación de los cursos, sistema de créditos de emergencia y PAE con presupuesto	Dr. Rodrigo Diego Ojeda	12:00-12:30	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. Daniel Marín	12:00-12:30	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Dr. José Bermúdez
14:40-15:00	Método de programación lineal en ingeniería	Dr. Guillermo Bermúdez	12:30-13:00	Método de Programación con Excel (Práctica)	Dr. Pablo Ramírez	12:30-13:00	Programación	Dr. Víctor Arellano
15:00-16:00	Clasificación de la información, métodos para evaluar y seleccionar alternativas	Dr. David Altamirano	13:00-13:30	RECISO		13:00-13:30	RECISO	
16:00-16:30	RECISO		13:30-14:00	Manejo de proyectos con técnicas clásicas (Estructura de costos y presupuesto)	Dr. Carlos Cabera	16:00-16:30	RECISO	
16:30-17:00	Presentación de trabajos de laboratorio del curso de Ingeniería	Dr. Norma Miranda, Lic. Iván Rojas, Lic. Lidia Delgado	14:00-14:30	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. César Pineda	16:30-17:00	Clasificación de la información	Dr. David Latorre
17:00-17:30	RECISO		14:30-15:00	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Dr. Carlos Pineda	17:00-17:30	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Dr. Angélica Espinoza
17:30-18:00	RECISO		15:00-15:30	RECISO		17:30-18:00	RECISO	

Lunes 10			Miércoles 12			Jueves 13		
Horas	TEMA	RESPONSABLE	Horas	TEMA	RESPONSABLE	Horas	TEMA	RESPONSABLE
08:00-08:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Luis Pacheco	08:00-08:15	Introducción a la Ingeniería	Dr. Diana Salazar	08:00-08:30	El proyecto de inversión	Dr. Aray Vidal
08:30-09:00	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. María Rosales	08:15-08:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Diana Salazar	08:30-09:00	El proyecto de inversión	Dr. María Romero
09:00-10:40	Introducción a la Ingeniería	Dr. Carlos Flores	09:00-09:30	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Dr. Alberto Rodríguez	09:00-09:30	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. Andrés Gómez
10:30-10:45	RECISO		09:30-10:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. Cristian Tapia	09:30-10:00	RECISO	
10:45-11:30	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. Lidia del	10:00-10:30	RECISO		10:00-10:30	Introducción a la Ingeniería	RECISO
11:30-12:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. María Gómez	10:30-11:00	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. María López	10:30-11:00	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. María Peña
12:00-12:30	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. María Gómez	11:00-11:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Cristian Méndez	11:00-11:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. María Peña
12:30-13:00	ALMUERZO		11:30-12:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. José López	12:00-12:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. María Peña
13:00-13:30	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Dr. Carlos Flores	12:00-12:30	ALMUERZO		12:30-13:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. María Peña
13:30-14:00	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Dr. Ximena Ramírez	13:00-13:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Jorge Flores	13:00-13:30	Introducción a la Ingeniería	Lic. Andrés Gómez
14:00-15:00	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Dr. María Torres	13:30-14:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. Gabriel Acuña	13:30-14:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. María Peña
15:00-16:00	RECISO		14:00-14:30	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. Lidia del	14:00-14:30	RECISO	
16:00-17:00	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. Lidia del	14:30-15:00	RECISO		16:00-17:00	Química y Física	Dr. José Peña
17:00-17:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Andrés Rojas	15:00-15:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Pedro Carrizo	17:00-17:30	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. Andrés Gómez
17:30-18:00	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. María Rosales	15:30-16:00	Introducción a la Ingeniería	Lic. Mariana Tapia	17:30-18:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. Lidia del

Martes 11			Miércoles 12			Viernes 14		
Horas	TEMA	RESPONSABLE	Horas	TEMA	RESPONSABLE	Horas	TEMA	RESPONSABLE
08:00-08:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Norma Miranda	08:00-08:15	Introducción a la Ingeniería	Dr. Marcos Ramírez	08:00-08:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Luis Pacheco
08:30-09:00	Clasificación de la información	Lic. Lidia Delgado	08:15-08:30	Introducción a la Ingeniería	Lic. María Peña	08:30-09:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. Andrés Gómez
09:00-09:30	Clasificación de la información	Dr. Mauricio Guibau	09:00-09:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Diego García	09:00-09:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. José Carlos Arellano
09:30-10:00	RECISO		09:30-10:00	RECISO		09:30-10:00	RECISO	
10:00-11:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Nicolás León	10:00-10:30	RECISO		10:00-10:30	Tecnología en la industria	Dr. Gula Lora
11:30-12:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. Ximena Ramírez	10:30-11:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. Marcela Rojas	10:30-11:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. Francisco Acuña
12:00-12:30	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. Diego Peña	11:00-11:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Lidia del	11:00-11:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Francisco Acuña
12:30-14:00	ALMUERZO		11:30-12:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. José López	11:30-12:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. Francisco Acuña
14:00-14:40	Introducción a la Ingeniería	Dr. Ximena Ramírez	12:00-12:30	ALMUERZO		12:00-12:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Francisco Acuña
14:40-15:00	PAE en proyectos con inversión por el Estado	Lic. Lidia del	12:30-13:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. José López	12:30-13:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. Francisco Acuña
15:00-16:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. José Carlos Arellano	13:00-13:30	Introducción a la Ingeniería	Lic. Lidia del	13:00-13:30	Introducción a la Ingeniería	Lic. Andrés Gómez
16:00-16:30	RECISO		13:30-14:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. José López	16:00-16:30	RECISO	
16:30-17:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. José Carlos Arellano	14:00-14:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Lidia del	16:30-17:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. David Latorre
17:00-17:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Lidia del	14:30-15:00	Introducción a la Ingeniería	Dr. Lidia del	17:00-17:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Lidia del
17:30-18:00	RECISO		15:00-15:30	Introducción a la Ingeniería	Dr. Lidia del	17:30-18:00	RECISO	

DEL 10 AL 15 DE FEBRERO DEL 2014

IV CURSO LINEAMIENTOS DE GESTIÓN Y ATENCIÓN MÉDICA Y DE ENFERMERÍA EN URGENCIAS

Confiere el presente Certificado

Dr. Andrés Orquera

A:

Por haber participado en calidad de **EXPOSITOR**
Tema: "Atención del paciente con leucocitosis", en el evento realizado en la ciudad de Quito en el **Módulo (I)** del 10 al 15 de Febrero del 2014 y en el **Módulo (II)** del 10 al 15 de Marzo del 2014.

Quito, 15 de marzo del 2014

DURACIÓN: 120 HORAS

Alfredo Borrero

Dr. Alfredo Borrero
DECANO GENERAL DE
LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS

Dr. Raúl Jervis

Dr. Raúl Jervis
DECANO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS

Mónica Lana

Mgs. Lic. Mónica Lana Moreno
DIRECTORA ACADÉMICA DE LA ESCUELA DE ENFERMERÍA
UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS

Dr. Rubén Buchelli Terán

Dr. Rubén Buchelli Terán
DIRECTOR MÉDICO
HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN

Dr. Mauricio Gaibar V.

Dr. Mauricio Gaibar V.
JEFE DEL SERVICIO DE URGENCIAS Y OBSERVACIÓN
HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN

3. ERITROPOYESIS (Hematopoyesis).

II Congreso Nacional en Tecnología Médica. 3 al 5 de Junio del
2015.Santo Domingo de los Tsáchilas–Ecuador

4. EVALUACION DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA.

II Congreso Nacional en Tecnología Médica. 3 al 5 de Junio del
2015.Santo Domingo de los Tsáchilas–Ecuador



MEDICA DE ACTUALIZACION EN FISIOTERAPIA
CON PUNTAJE VALIDO PARA MÉRITOS Y OPOSICIÓN

GRAND HOTEL SANTO DOMINGO
44 HORAS
CURRICULARES

3-5
JUNIO
2015

Organiza:
Colegio de Profesionales
en Tecnología Médica de
Santo Domingo de los Tsáchilas

**"II CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA DE ACTUALIZACIÓN EN
BIOQUÍMICA CLÍNICA E INDUCCIÓN AL LICENCIAMIENTO"**

LABORATORIO: Jueves 4 de Junio

HORA	TEMA	DOCENTE
09H00-10H00	Licenciamiento de Laboratorios Clínicos - Realidad Actual	Dr. Edgar Espinoza Ortiz
10H00-11h00	Paragonimus Westerni	Lcda. Mg. Dolores Salazar
11h00 - 11h15	RECESO	
11H15-12h15	Colonización Microbiana en Quemaduras	Lcda. Mg. Dolores Salazar
12H15-14H30	ALMUERZO	
14h30 - 15h15	Hiperlipidemias Diagnóstico Diferencial	Dra. Angélica Gordón
15h15 - 15h30	RECESO	
15h30 -16h15	Leucocitosis	Dr. Manuel Granja
16h15 - 17h00	Evaluación de la Heritropoyesis y Anemia	Dr. Andrés Orquera
17h00 - 17h45	Evaluación de Hemostasia Primaria y Trombocitopenia	Dr. Manuel Granja
17h45 - 18h30	Evaluación de la Hemostasia Secundaria	Dr. Andrés Orquera

NOCHE COLORADA



 Ministerio de Salud Pública



 Facultad de Ciencias de la Salud



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
AVAL ACADÉMICO UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS
COLEGIO DE PROFESIONALES EN TECNOLOGÍA MÉDICA
DE SANTO DOMINGO DE LOS TSÁCHILAS
 Confiere el Presente

DIPLOMA

Al Señor (a): Dr. ANDRÉS ORQUERA

Por haber participado en calidad de: **EXPOSITOR DEL TEMA: EVALUACION DE LA HERITROPYESIS**

En el **II CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA DE ACTUALIZACIÓN DE BIOQUÍMICA** organizado por el Colegio de Profesionales en Tecnología Médica de Santo Domingo de los Tsáchilas, realizado del 3 al 5 de Junio del 2015, en la Ciudad de Santo Domingo de los Tsáchilas.

Duración Académica: 44 Horas Santo Domingo de los Tsáchilas, 5 de Junio del 2015



 César Paz-y-Miño, M.D.D.B.
 Decano del Instituto de Investigaciones Biomédicas
 Facultad de Ciencias de la Salud
 Universidad de las Américas



 Lcdo. Otto Cazares Morales
 Presidente del Colegio de Profesionales en Tecnología Médica
 de Santo Domingo de los Tsáchilas.



Ministerio
de Salud Pública



Instituto de Investigaciones Biomédicas
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD DE LOS TSÁCHILAS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
AVAL ACADÉMICO UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS
COLEGIO DE PROFESIONALES EN TECNOLOGÍA MÉDICA
DE SANTO DOMINGO DE LOS TSÁCHILAS

Confiere el Presente



DIPLOMA

Al Señor (a): Dr. ANDRÉS ORQUERA

Por haber participado en calidad de:

**EXPOSITOR DEL TEMA: EVALUACIÓN DE LA
HEMOSTASIA SECUNDARIA**

En el "II CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA DE ACTUALIZACIÓN DE BIOQUÍMICA" organizado por el Colegio de Profesionales en Tecnología Médica de Santo Domingo de los Tsáchilas, realizado del 3 al 5 de Junio del 2015, en la Ciudad de Santo Domingo de los Tsáchilas.

Duración Académica: 44 Horas

Santo Domingo de los Tsáchilas, 5 de Junio del 2015

César Paz y Miño
CÉSAR PAZ Y MIÑO, M.D.D.B.
INICIALES DEL TITULAR
EL CANO INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

César Paz-y-Miño, M.D.D.B
Decano del Instituto de Investigaciones Biomédicas
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de las Américas

Otto Cazares Morales
Lcdo. Otto Cazares Morales
Presidente del Colegio de Profesionales en Tecnología Médica
de Santo Domingo de los Tsáchilas.

5. ACERCAMIENTO AL PACIENTE CON TROMBOFILIAS.

I Congreso Internacional, de actualización del Laboratorio
Clínico. 10 al 13 de Mayo del 2017. Quito-Ecuador.

6. HEMATOPOYESIS GENERALIDADES.

I Congreso Internacional, de actualización del Laboratorio
Clínico. 10 al 13 de Mayo del 2017. Quito-Ecuador.



créditos académicos 3,75



**I CURSO INTERNACIONAL
DE ACTUALIZACIÓN EN
EDUCACIÓN CONTINUA
DEL LABORATORIO CLÍNICO,
CERTIFICACIÓN Y ACREDITACIÓN
EN GESTIÓN DE LA CALIDAD**

II Modulo

- Hematología
- Patología Clínica
- Toxicología
- Gestión de la calidad

60
horas
curriculares

HILTON COLÓN
»» **QUITO**
10 al 13
MAYO

  Ministerio
de Salud Pública

MIÉRCOLES 10

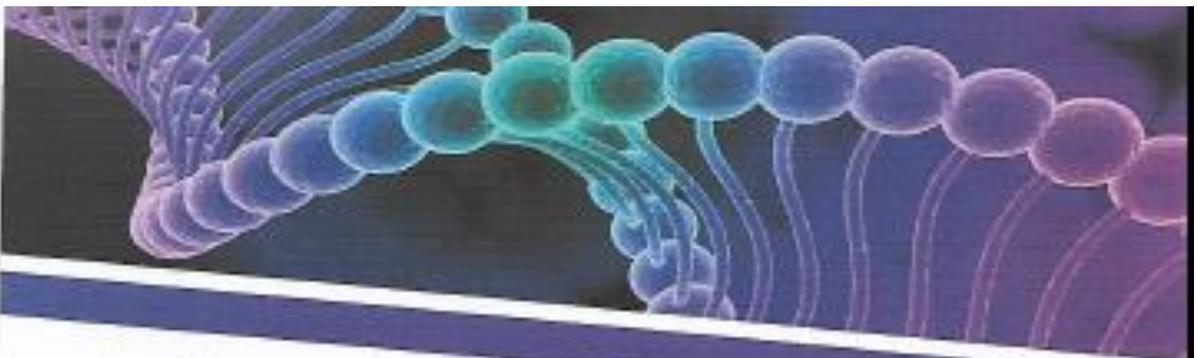
MAYO 2017

HEMATOLOGÍA Y PATOLOGÍA CLÍNICA

09:00 - 09:45	Pruebas de laboratorio en coagulopatías. Importancia en el diagnóstico y seguimiento	Dr. Juan Cadena Alvarado (IESS GYE.)
09:45 - 10:30	Fisiología de la hemostasia	Dr. Carlos Martínez Murillo (Mexico)
10:30 - 10:45	RECESO	
10:45 - 11:30	Estudio e identificación morfológica de la serie blanca y roja, sus alteraciones e interpretación de resultados en el hemograma.	Dr. Juan Cadena Alvarado (IESS GYE.)
11:30 - 12:15	Parte 2: Diagnóstico de Micosis por Laboratorio	Dra. Pilar Rodríguez (IESS UIO.) Dr. David Larreátegui (IESS UIO.)
12:15 - 13:00	Hematología y HIV I	Dr. David Larreátegui (IESS UIO.)
13:00 - 14:30	ALMUERZO	
14:30 - 15:15	Pruebas que estudian la hemostasia	Dr. Carlos Martínez Murillo (Mexico)
15:15 - 16:00	ANAS Y ENAS: Las enfermedades sistémicas denominadas ERAAs.	Dra. Dennise Ríos Rincón (Colombia)
16:00 - 16:15	RECESO	
16:15 - 17:00	Hematopoyesis: eritropoyesis, leucopoyesis, granulopoyesis. Generalidades.	Dr. Andrés Orquera (IESS UIO.)
17:00 - 17:45	Citometría de flujo en el laboratorio	Lcda. Betty Vega (SOLCA)

HEMATOLOGÍA Y PATOLOGÍA CLÍNICA

09:00 - 09:45	Ancas, Asmas y Hepatopatías.	Dra. Dennise Ríos Rincón (Colombia)
09:45 - 10:30	Trombosis : Factores de riesgo y estudio de trombofilia	Dr. Carlos Martínez Murillo (México)
10:30 - 10:45	RECESO	
10:45 - 11:30	Los anticuerpos anticardiolipinas y el "Anticoagulante Lúpico": el síndrome antifosfolípido	Dra. Dennise Ríos Rincón (Colombia)
11:30 - 12:15	Estudio e identificación de anemias, ferropénicas, megaloblástica, hemolíticas, esferocitosis hereditaria.	Dr. Ricardo Carrasco (Colegio Médico Pichincha)
12:15 - 13:00	Hematología y HIV II	Dr. David Larreátegui (IESS UIO.)
13:00 - 14:30	ALMUERZO	
14:30 - 15:15	Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos: Las vasculitis asociadas a ANCAS.	Dra. Dennise Ríos Rincón (Colombia)
15:15 - 16:00	Aplicaciones de la citometría de flujo	Dra. María Fernanda Luján (IESS UIO.)
16:00 - 16:15	RECESO	
16:15 - 17:00	Acercamiento al paciente con trombofilias	Dr. Andrés Orquera (IESS UIO.)
17:00 - 17:45	Evaluación y manejo de purpura trombocitopenica inmune	Dra. María Fernanda Luján (IESS UIO.)



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABI
LABOPORTUNITY - A) EVENTOS EDUCACIÓN CONTINUA



CONFIEREN EL PRESENTE

Certificado



AL SEÑOR (A) *Doctor Andrés Orquera*

POR HABER PARTICIPADO EN CALIDAD DE Expositor del Tema:
Acercamiento al paciente con Trombofilia

EN EL "I CURSO INTERNACIONAL DE ACTUALIZACIÓN EN EDUCACIÓN CONTINUA DE LABORATORIO CLÍNICO. CERTIFICACIÓN Y ACREDITACIÓN EN GESTIÓN DE CALIDAD". II MODULO EN HEMATOLOGIA, PATOLOGIA CLINICA, TOXICOLOGIA Y GESTIÓN DE LA CALIDAD. ORGANIZADO POR LABOPORTUNITY Y A) EVENTOS - EDUCACIÓN CONTINUA, REALIZADO DEL 10 AL 13 DE MAYO DE 2017 EN LA CIUDAD DE QUITO.

DURACIÓN ACADÉMICA: 60 HORAS DE MOVILIDAD EQUIVALENTE: 3,75 CREDITOS

QUITO, 13 DE MAYO DE 2017



ING. OMELIO ROSARIO REAL PH.D
RECTOR DE LA UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABI
UNIVERSITY

DR. DAVID LAUREATEGUE BOMBERO
DIRECTOR ACADÉMICO

Liliana Mejía Salazar
LILIANA MEJÍA SALAZAR
GERENTE GENERAL
LABOPORTUNITY

Liliana Mejía Salazar
LICDA. LILIANA MEJÍA SALAZAR M.
GERENTE GENERAL
A) EVENTOS EDUCACIÓN CONTINUA



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABI
LABOPPORTUNITY - AJ EVENTOS EDUCACIÓN CONTINUA



CONFEREN EN EL PRESENTE

Certificado



AL SENOR (A): *Doctor Yhander Orjuela*

POR HABER PARTICIPADO EN CALIDAD DE *Expositor del Tema:*

Hematosposes: eritropoyesis, leucopoyesis, granulopoyesis, Generalidades.

EN EL "1 CURSO INTERNACIONAL DE ACTUALIZACIÓN EN EDUCACIÓN CONTINUA D LABORATORIO CLÍNICO, CERTIFICACIÓN Y ACREDITACIÓN EN GESTIÓN DE CALIDAD", II MODULO EN HEMATOLOGIA, PATOLOGIA CLINICA, TOXICOLOGIA Y GESTIC DE LA CALIDAD. ORGANIZADO POR LABOPPORTUNITY Y AJ EVENTOS - EDUCACION CONTINUA. REALIZADO DEL 10 AL 13 DE MAYO DE 2017, EN LA CIUDAD DE QUITO.

DURACION ACADÉMICA: 60 HORAS DE MOVILIDAD
EQUIVALENTE: 375 CRÉDITOS

QUITO, 13 DE MAYO DE 2017

ING. GABRIEL BORRERO LEAL PH.D.
RECTOR DE LA UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABI
UNIVERSIDAD



DR. DAVID LARREA FIGUEROA ROMERO
RECTOR DE LA ACADEMIA
ACADEMIA



LILIANA METIA SALAZAR
GERENTE GENERAL
LABOPPORTUNITY

LICDA. JOHANNA ANDRIADE M.
GERENTE GENERAL
AJ EVENTOS EDUCACION CONTINUA