

11227

69  
26

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA "

PROTOCOLO TERAPEUTICO DE NEUTROPENIA Y FIEBRE  
POSTQUIMIOTERAPIA INTENSIVA  
ESTUDIO PRELIMINAR

TESIS DE POSTGRADO  
Para obtener el título en  
MEDICINA INTERNA  
presenta

DRA. MARIA MERCEDES MARTINEZ CARRILLO

Asesor: DR. MAURICIO GONZALEZ AVANTE.

MEXICO, D.F. 1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

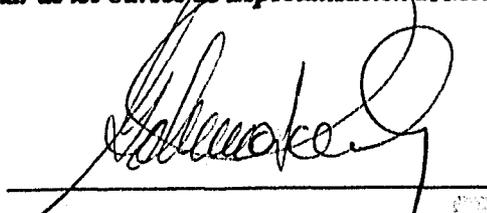
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

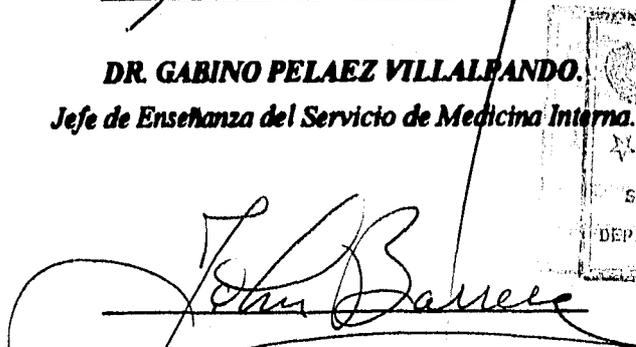
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

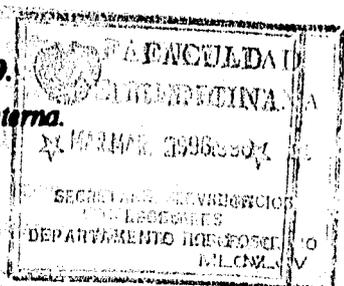
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

  
**DR. MAURICIO GONZALEZ AVANTE.**  
*Asesor de Tesis.*

  
**DR. ALBERTO TREJO GONZALEZ.**  
*Coordinador de los Servicios de Medicina Interna.*  
*Profesor Titular de los Cursos de Especialización de Medicina Interna.*

  
**DR. GABINO PELAEZ VILLALPANDO.**  
*Jefe de Enseñanza del Servicio de Medicina Interna.*

  
**DR. JUAN MANUEL BARRERA RAMIREZ.**  
*Jefe de Investigación del Hospital Regional*  
*"General Ignacio Zaragoza".*



  
**DR. JORGE NEGRETE CORONA.**  
*Coordinador de Investigación, Capacitación y Desarrollo*  
*del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza".*

***A ti Señor,***

***" Por dejarme estar  
aquí y ahora ".***

***A mi mamá, mis hermanos y mi tía,***

***" Por brindarme siempre su apoyo ".***

***A todas las personas, que intervinieron  
en la realización de este trabajo.***

***Gracias.***

## INTRODUCCION.

*Muchas enfermedades hematológicas como anemia aplásica, leucemias, linfomas, etc. se asocian a varios defectos inmunológicos entre los que se encuentran: neutropenia, disfunción de células T (inmunidad celular), disfunción de células B (inmunidad humoral), asociada a otros factores como dislaceración de las barreras mucosas y cutáneas; la presencia de uno o varios de estos factores favorecen la aparición de infecciones.*

*Los neutrófilos son uno de los principales mecanismos de defensa del organismo contra la infección, consecuentemente la neutropenia severa inducida por quimioterapia o procesos infiltrativos de médula ósea tienen consecuencias clínicas importantes.*

*La neutropenia se define como una cuenta de neutrófilos absolutos por abajo de 1 800 neutrófilos / microlitro (2).*

*La incidencia de infecciones en pacientes con neutropenia se incrementa con la duración ( 100% de incidencia con tres semanas de neutropenia), y la severidad 90% de incidencia con menos de 100 neutrófilos absolutos y 50% con 500 neutrófilos absolutos (3).*

*La infección que ocurre en pacientes neutropénicos inducidos por quimioterapia, constituye la principal causa de muerte.*

*En sólo el 40% de los episodios febriles de pacientes neutropénicos la infección se pudo documentar, a través de hemocultivos positivos, pero si estas infecciones quedan sin tratamiento son rápidamente fatales en el 90% de los casos (1).*

*Similarmente ocurre la muerte si se espera a obtener el resultado de los cultivos para iniciar manejo antimicrobiano en forma específica (4). El siguiente punto es la importancia de la selección de la terapia antimicrobiana; ensayos de uno, dos y tres agentes antibióticos muestran eficacia y toxicidad comparable (5).*

*Los agentes patógenos bacterianos en la mayoría de los casos son causantes de las infecciones en los pacientes inmunocomprometidos. En la última década el espectro de las infecciones bacterianas fue cambiando predominantemente por Gram Negativos, los Gram Positivos fueron solamente aislados en el 50% de los casos. La incidencia de infecciones por hongos se calcula del 5% pero se incrementa de acuerdo a la severidad y duración de la neutropenia, especialmente con el uso de antibióticos de amplio espectro (30% después de 7 días con el uso de antibióticos de amplio espectro y con menos de 500 neutrófilos absolutos / microlitro), las infecciones por hongos tienen una mortalidad del 70 al 80% en proporción con la duración de la neutropenia a pesar del uso de Anfotericina B (4).*

*Todo paciente que ingresa a un programa terapéutico de neutropenia y fiebre con el uso empírico de antibióticos debe cumplir con los requisitos internacionalmente aceptados, entre los que destacan:*

*Fiebre.- Siendo la definición de esta variable, dependiendo del sitio donde se realice el estudio, por regla general se ha establecido que un registro igual o mayor de 38.3 grados centígrados en ausencia de cualquier otra causa ( transfusión, fármacos e hipermatabolismo), debe aceptarse como tal; asimismo, la neutropenia menor de 1000 células / microlitro, combinada con fiebre es la situación que respalda el uso de antibióticos de amplio espectro en forma empírica (1).*

*Es conveniente conocer los riesgos locales de la infección nosocomial, la sensibilidad de los antimicrobianos habitual en la institución, los hallazgos clínicos, los padecimientos de base y antecedentes del empleo de antimicrobianos en el paciente.*

*La evaluación inicial debe ser rápida y completa, se deben buscar manifestaciones sutiles de infección periodontal, faringe, esofágica, pulmonar, perineal, anal, cutánea, en los sitios de aspiración de médula ósea, en sitios de acceso venoso y en los lechos ungueales.*

*Deben tomarse al menos dos hemocultivos, biopsias y cultivos de la lesiones si existen (7).*

*El factor más importante que determina el éxito en los pacientes con neutropenia y fiebre es la aplicación oportuna de antibióticos de amplio espectro, cuya eficacia no deja lugar a dudas en los estudios mundiales (5).*

*Los pacientes neutropénicos con episodios febriles aproximadamente en el 60% de los casos no se encuentran infectados.*

*Si el recuento de los neutrófilos absolutos es menor de 1000 /microlitro en el 20% de los casos el episodio febril se asocia con bacteremia, siendo ésta causada principalmente por bacilos Gram Negativos (especialmente E. Coli, Kleibsiella Pneumoniae, y Pseudomona Aeuruginosa ), u cocos Gram Positivos (en particular Staphylococcus coagulasa negativa, Streptococcus alfa hemolítico, y Staphylococcus Aureus ).*

*Las infecciones por hongos son comunmente causa secundaria de infecciones en estos pacientes, una vez que reciben manejo con antibióticos de amplio espectro.*

*Otros gérmenes poco comunes causantes de infección en los pacientes neutropénicos son: Legionella sp, Neisseria marcencens, Yersinia enterocolytica, Pseudomona no aeuruginosa, Aeuromonas sp, etc. (7).*

*Basados en la incidencia de los gérmenes aislados en los cultivos y de la experiencia clínica el tratamiento recomendado es la combinación que cubre gérmenes Gram Negativos, especialmente antipseudomona y, de los Gram Positivos, especialmente Staphylococcus Aureus (9, 10 y 11).*

*Un aminoglucósido del tipo de la amikacina, por ser el menos nefrotóxico, más una cefalosporina de tercera generación, la más recomendada Cefotaxidima, es el esquema de tratamiento más indicado (9, 10 y 11).*

*Actualmente se ha comprobado que cuanto más corta sea la duración de la neutropenia y la fiebre, la incidencia de infección disminuye, se han utilizado tratamientos que retardan la aparición de la fiebre en estos pacientes, como son las quinolonas de tercera generación tales como la ciprofloxacina y la norfloxacina, la sulfamidas como son el trimetopin con sulfametoxazol y además descontaminación intestinal (1, 7, 9, 10 y 11).*

*Otra medida es inducir la recuperación medular tempranamente mediante factores de crecimiento y de éstos quien ha demostrado mayor eficacia es el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (1, 4, 5 y 8).*

*Debido a la poca disponibilidad de los antibióticos es de vital importancia establecer un protocolo terapéutico de pacientes con neutropenia y fiebre con las medidas con que se cuenta en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", las cuales son perfectibles de acuerdo a los resultados de este estudio.*

### **JUSTIFICACION.**

*La frecuencia de neutropenia y fiebre en pacientes que reciben quimioterapia por padecer neoplasias hematológicas es de alrededor de 30 episodios por año en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE; la mortalidad asociada a éstos es mayor a la reportada en la literatura mundial (aproximadamente del 89%), llegando a exceder la mitad de los casos. Uno de los factores relevantes que explican la mala evolución de nuestros pacientes, es la poca disponibilidad de antibióticos potentes cuya eficacia ha sido comprobada a nivel mundial.*

**OBJETIVO GENERAL.**

*El presente estudio tiene como meta evaluar las medidas terapéuticas utilizadas en los pacientes con neutropenia y fiebre tratados en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE.*

**OBJETIVO ESPECIFICO.**

*Elaborar un programa terapéutico para pacientes con neutropenia y fiebre, atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", el cual debe ser adecuado a las necesidades de la población atendida y a las posibilidades de la unidad.*

## **DESCRIPCION.**

### **Criterios de Inclusion:**

- 1.- *Pacientes del servicio de Hematología que desarrollen neutropenia y fiebre.*
- 2.- *Menores de 55 años.*
- 3.- *Sin patología orgánica que modifique la sobrevida (función renal, hepática y cardíaca normal).*
- 4.- *Sin haber recibido tratamiento antimicrobiano de amplio espectro 30 días previos.*
- 5.- *Neutrófilos absolutos menor o igual a 1000/microlitro.*
- 6.- *Fiebre de 38 grados centígrados en dos ocasiones consecutivas o un registro aislado igual o mayor de 38.3 grados centígrados, no atribuidos a quimioterapia, transfusión, hipermetabolismo por actividad tumoral o hematomas, es decir, fiebre de origen infeccioso.*

***Criterios de Exclusión:***

- 1.- Incumplimiento de cualquier criterio de inclusión.***

***Criterios de Eliminación.***

- 1.- Muerte durante el tratamiento no atribuida a infección.***

### **MATERIAL Y METODOS.**

- 1.- *Todos los pacientes comprendidos en el punto número uno de los criterios de inclusión, desde el inicio de la quimioterapia, recibirán descontaminación intestinal con nistatina, amikacina, vancomicina, a dosis de 500 UI, 500 miligramos, respectivamente, y además una dosis única de albendazol de 400 miligramos vía oral.*
- 2.- *Se realizarán cultivos generales (faringe, heces, orina, sangre y cualquier foco infeccioso aparente) en medio para bacterias y hongos cada cinco días a partir del inicio de la quimioterapia y tomando con la misma periodicidad radiografía de tórax y abdomen. Además de muestras para biometría hemática, química sanguínea, sodio, potasio, fósforo y magnesio.*
- 3.- *Para valorar las funciones renal y hepática se solicitarán: depuración de creatinina en orina de 24 horas y pruebas de funcionamiento hepático: TGO, TGP, DHL, FA, Albumina, Globulinas y Bilirrubinas, al iniciar el tratamiento y por lo menos una vez cada semana durante el mismo.*
- 4.- *Al cumplir con el criterio de inclusión 5, fiebre con las características ya descritas los pacientes recibirán el antibiótico disponible un aminoglucósido más una cefalosporina de tercera generación.*

- 5.- *Si persiste la fiebre posterior a cinco días de la combinación antibiótica de amplio espectro se agregará un antibiótico contra Gram Positivos especialmente Staphylococcus Aureus.*
- 6.- *Si al octavo día de la asociación con triple esquema antimicrobiano persiste con fiebre se agregará Anfotericina B a dosis de 1 mg/kg/día I.V. se realizará punción transtraqueal para cultivo, lavado bronquial y funciones microbiológicas.*
- 7.- *Se adicionará al esquema antimicrobiano cualquier antibiótico específico en caso de aislarse un microorganismo patógeno, siempre y cuando el paciente esté febril y hayan transcurrido cinco días de la combinación de antibióticos.*
- 8.- *Todos los resultados se incluirán en la hoja de recolección de datos.*
- 9.- *Todos los pacientes se someterán a aislamiento protector invertido (apéndice 2) en cuanto la cifra de neutrófilos absolutos sea igual o menor de 1000/microlitro.*

***Rutina de aislamiento protector modificado:***

- a).- *El cuarto será individual, realizándose el aseo una vez por turno, no se dejará ningún instrumento de aseo ya sea en el baño o en el habitación.*

- b).- A su ingreso el paciente deberá ser bañado, con recorte de pelo y uñas.**
  - c).- El paciente se bañará diariamente una ocasión por lo menos, ya sea por sí solo o asistido, con aseo escrupuloso de genitales, axilas y ano. Lavado dental con cepillo suave y dentrífico después de cada comida.**
  - d).- Se realizará aseo de cavidad oral estrictamente asistido con agua bicarbonada una vez por turno, aplicando la solución con torundas de algodón.**
  - e).- El equipo de termometría será individual, llevando curva térmica con registro una vez por turno.**
  - f).- Al colocar la venoclisis se indicará la fecha de la misma, con curación diaria, aplicando en el sitio de punción ácido fusídico en capa delgada.**
  - g).- El ingreso de cualquier persona al cuarto será con bata, cubrebocas y gorro; en caso de visita se permitirá la presencia de una sola persona, la cual debe estar sana y aseada.**
  - h).- Toda persona que entre en contacto con el paciente deberá lavarse previamente las manos.**
- 10.- Se suspenderá el tratamiento antimicrobiano al cumplirse las siguientes condiciones:**

- a.- *Neutrófilos absolutos mayores a 1000 / microlitro.*
- b.- *Temperatura normal por un mínimo de 72 horas.*
- c.- *Sin patógenos demostrados microbiológicamente.*
- d.- *Sin evidencia clínica de infección.*

**EVALUCION DEL PROTOCOLO.**

*Se consideran criterios para evaluar la respuesta de los antibióticos utilizados:*

- a.- *Tiempo transcurrido desde la combinación de los antibióticos desde el inicio hasta la desaparición de la fiebre.*
- b.- *Número y porcentaje de pacientes que ameritaron antibióticos de segunda y tercera línea, así como antibióticos específicos para el microorganismo patógeno aislado.*
- c.- *Número y porcentaje de pacientes que fallecieron por causa atribuida a infección.*
- d.- *Microorganismos aislados en los cultivos.*
- e.- *Número y porcentajes de tratamientos exitosos definidos como aquellos en los que se logra un control de la infección y recuperación de la cifra de neutrófilos absolutos por arriba de 1000 / microlitro.*

## **RESULTADOS.**

*En la tabla 1 se describe el número de episodios febriles y de neutropenia, así como los datos demográficos, diagnóstico de fondo, el número de neutrófilos absolutos por microlitro y los días previos de fiebre al inicio de este estudio.*

*La tabla número 2 describe en forma correspondiente el episodio estudiado, el microorganismo aislado, el sitio donde se localizó y en la penúltima columna, el régimen de antibióticos al cual fue sometido el paciente.*

*Los resultados obtenidos en la tabla número 3 muestran las pruebas de funcionamiento renal y hepático, los cuales se mantuvieron dentro de lo normal al inicio y final del tratamiento.*

**TABLA 1. DESCRIPCION CLINICA Y DE LABORATORIO DE LA POBLACION ESTUDIADA.**

<b>Nº. DE EPISODIOS FEBRILES.</b>	<b>AÑOS DE EDAD.</b>	<b>SEXO</b>	<b>DIAGNOSTICO DE BASE.</b>	<b>NEUTROFILOS ABSOLUTOS MCL.</b>	<b>DIAS CON FIEBRE</b>	<b>CREATININA MG/100</b>	<b>DEPURACION DE CREATININA ML/MIN.</b>	<b>TGO TGP U/LITRO</b>
1	48	F	L.A.M/M4	0	2 (38.6)	0.9	90	30 Y 30
2	19	M	L.A.L/L2	700	1 (40.4)	0.8	100	40 Y 40
3	16	M	L.A.L/L2	220	1 (39 )	0.9	90	30 Y 40
4	52	F	M.M.	600	1 (39.4)	0.7	80	35 Y 30
5	48	F	L.A.M/M4	0	2 (39 )	0.8	90	50 Y 40
6	16	M	L.A.L/L2	200	1 (39 )	0.8	80	50 Y 30
7	48	F	L.A.M/M4	0	2 (39 )	0.7	100	30 Y 40
<b>TOTAL</b>								
7	$\bar{X}$ 33.2	3 FEM. 3 MASC.		$\bar{X}$ 245	$\bar{X}$ 1.43 (39.2)	$\bar{X}$ 0.8	$\bar{X}$ 90	$\bar{X}$ 35 Y 37

**TABLA 2 MICROORGANISMO AISLADO Y TRATAMIENTO ESTABLECIDO**

<b>NUMERO DE EPISODIOS</b>	<b>MICROORGANISMO AISLADO</b>	<b>SITIO</b>	<b>ANTIBIOTICOS UTILIZADOS</b>	<b>DIAS DE TRATAMIENTO</b>	
1	<i>E. coli</i>	Vías urinarias	<i>Amikacina</i>	=	7 Días
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Faringe	<i>Ceftriaxona</i>	+	7 Días
	<i>Neisseria sp.</i>	Sangre	<i>Metronidazol</i>		5 Días
2	No se aislaron microorganismos	Vías Urinarias	<i>Trimetoprim con sulfametoxazol</i>	-	7 Días
		Sangre	<i>Amikacina</i>	-	7 Días
		Faringe	<i>Ceftriaxona</i>	/	7 Días
		Nasal	<i>Vancomicina</i>	0	7 Días
		Nasal	<i>Acetaminofeno B</i>	-	3 Días
3	<i>Streptococcus agfa hemolítico</i>	Faringe	<i>Amikacina</i>	=	7 Días
	<i>Neisseria sp.</i>	Nasal	<i>Isipenem</i>	\	7 Días
4	<i>E. Coli</i>	Vías urinarias			
	<i>Neisseria sp.</i>	Nasal	<i>Amikacina</i>	=	7 Días
	<i>Streptococcus agfa hemolítico</i>	Faringe	<i>Ceftriaxona</i>	+	7 Días
	<i>Enterobacter cloacae</i>	Heces	<i>Vancomicina</i>	0	5 Días
5	<i>Streptococcus agfa hemolítico</i>	Faringe	<i>Amikacina</i>	=	7 Días
	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>		<i>Cefazolin</i>	o	7 Días
6	<i>E. Coli</i>	Vías Urinarias	<i>Amikacina</i>	=	7 Días
	<i>Candida sp.</i>	Faringe	<i>Cefazolin</i>	o	7 Días
7	<i>Streptococcus agfa hemolítico</i>	Faringe	<i>Amikacina</i>	=	7 Días
	<i>Staphylococcus sp.</i>		<i>Cefazolin</i>	o	7 Días

(\*) *Amikacina* 15mg/kg/día

(+) *Ceftriaxona* 1 g. IV cada 12 hrs

(|) *Metronidazol* 500 mg IV cada 8 hrs

(0) *Vancomicina* 500 mg IV cada 12 hrs

(/) *Cefazolin* 1 g IV cada 8 hrs

(\) *Isipenem* 500 mg IV cada 12 hrs

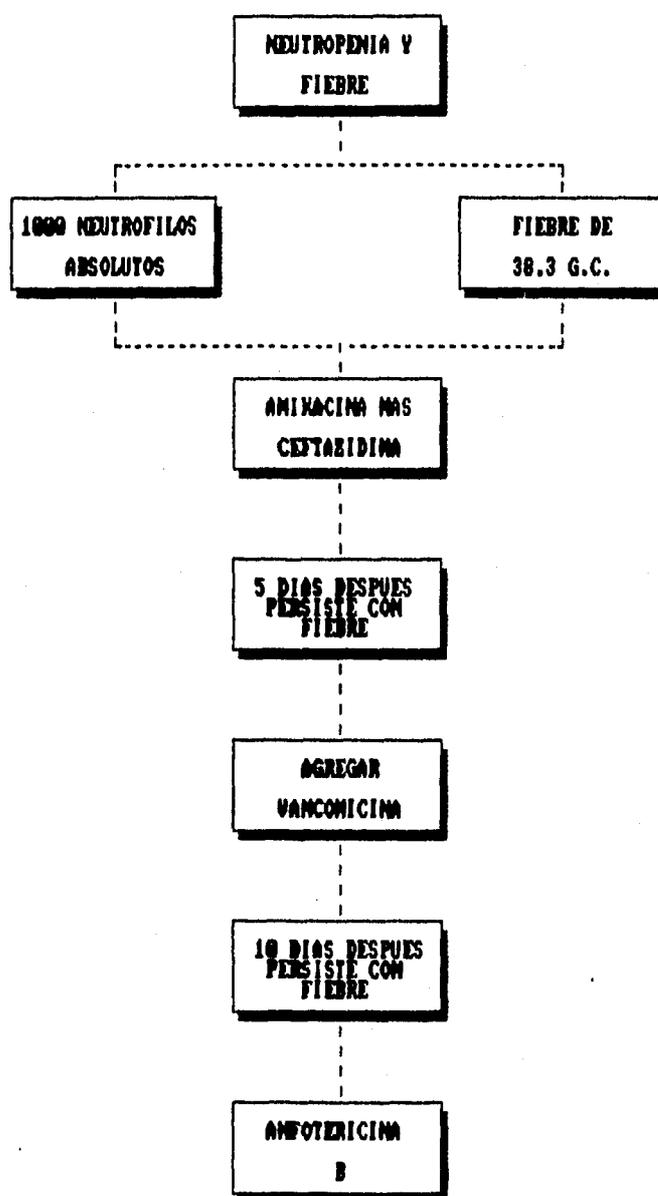
(-) *Trimetoprim con sulfametoxazol* 160mg de TMP y 800 mg de SMX IV cada 8 hrs.

(-) *Acetaminofeno B* 1 mg/kg/día

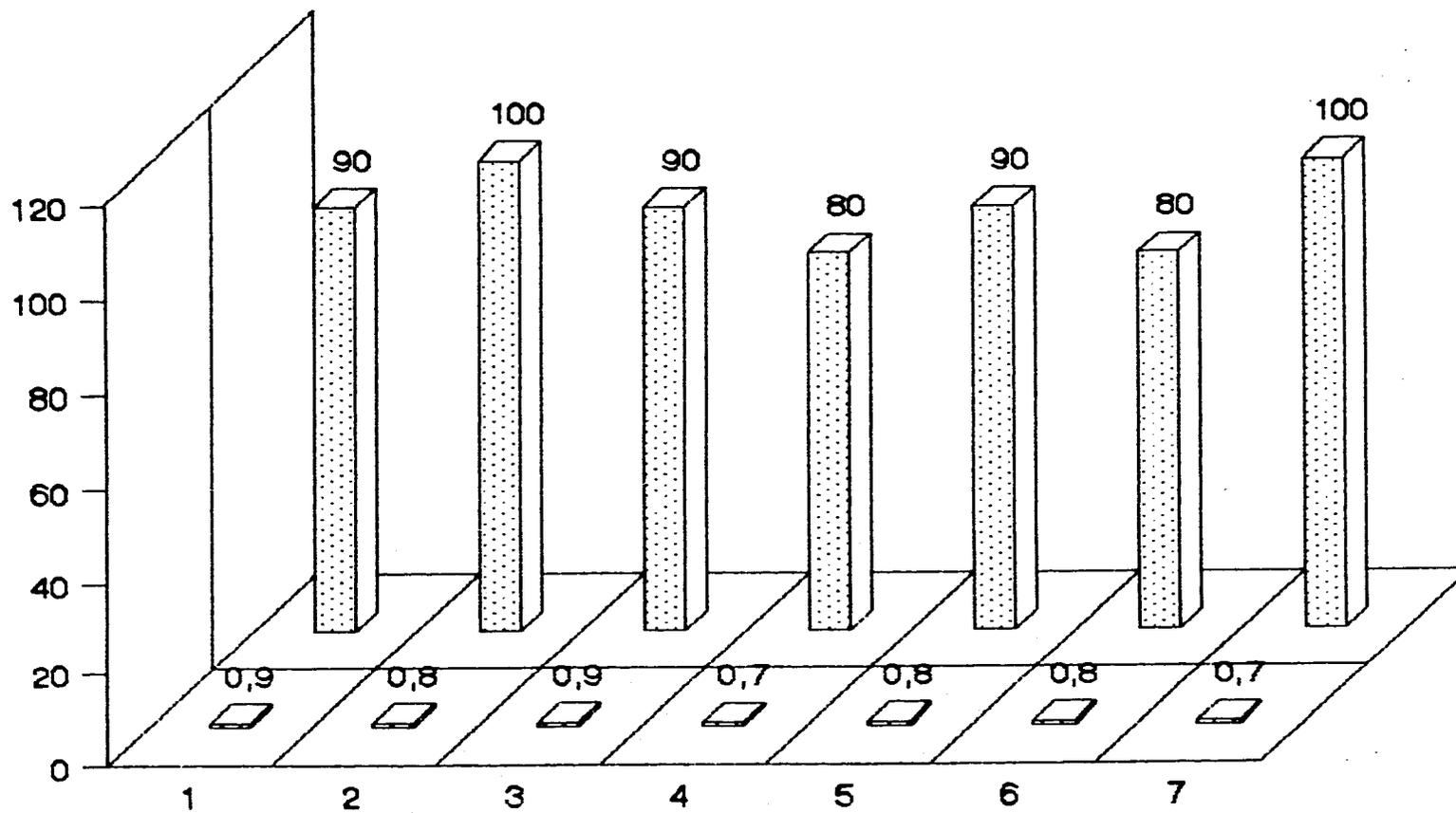
**TABLA 3 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO**

NUMERO DE EPISODIOS	DIAS CON FIEBRE	FUNCION RENAL DEPURACION DE CREATININA	FUNCION HEPATICA TGP Y TGO	RESULTADOS		MUERTE
				FALLA DEL TRATAMIENTO	EXITO DEL TRATAMIENTO	
1	15	0.8	35 - 40 UI		X	
2	19	0.9	25 - 33 UI		X	
3	14	0.8	30 - 45 UI		X	
4	6	0.7	40 - 50 UI		X	
5	12	0.9	20 - 50 UI		X	
6	7	0.7	350 - 650 UI	X		SEPSIS
7	7	0.8	40 - 53 UI		X	

**TABLA 4**  
**FLUJOGRAMA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES**  
**CON NEUTROPENIA Y FIEBRE.**

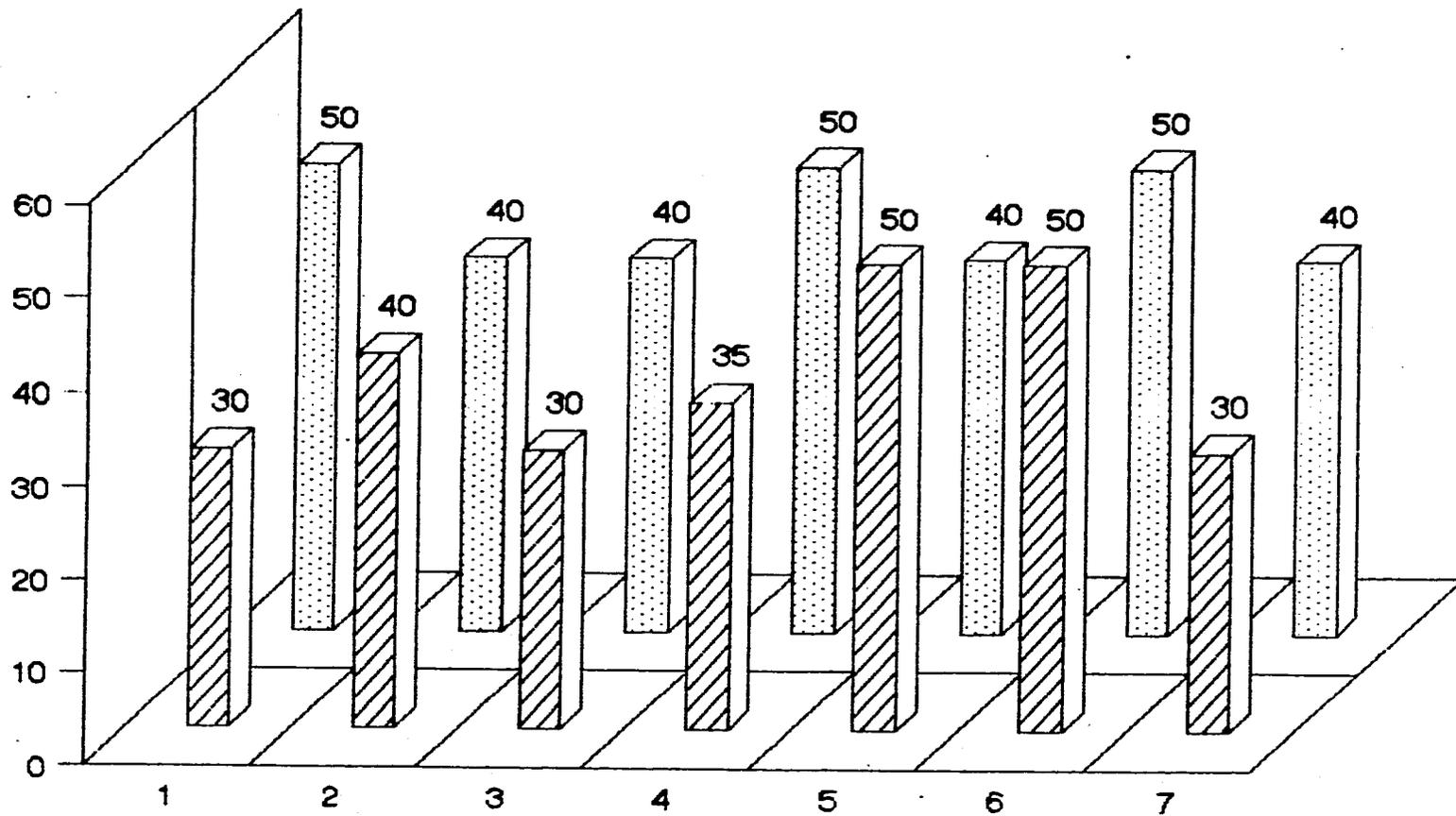


**FIG. 1: FUNCION RENAL**



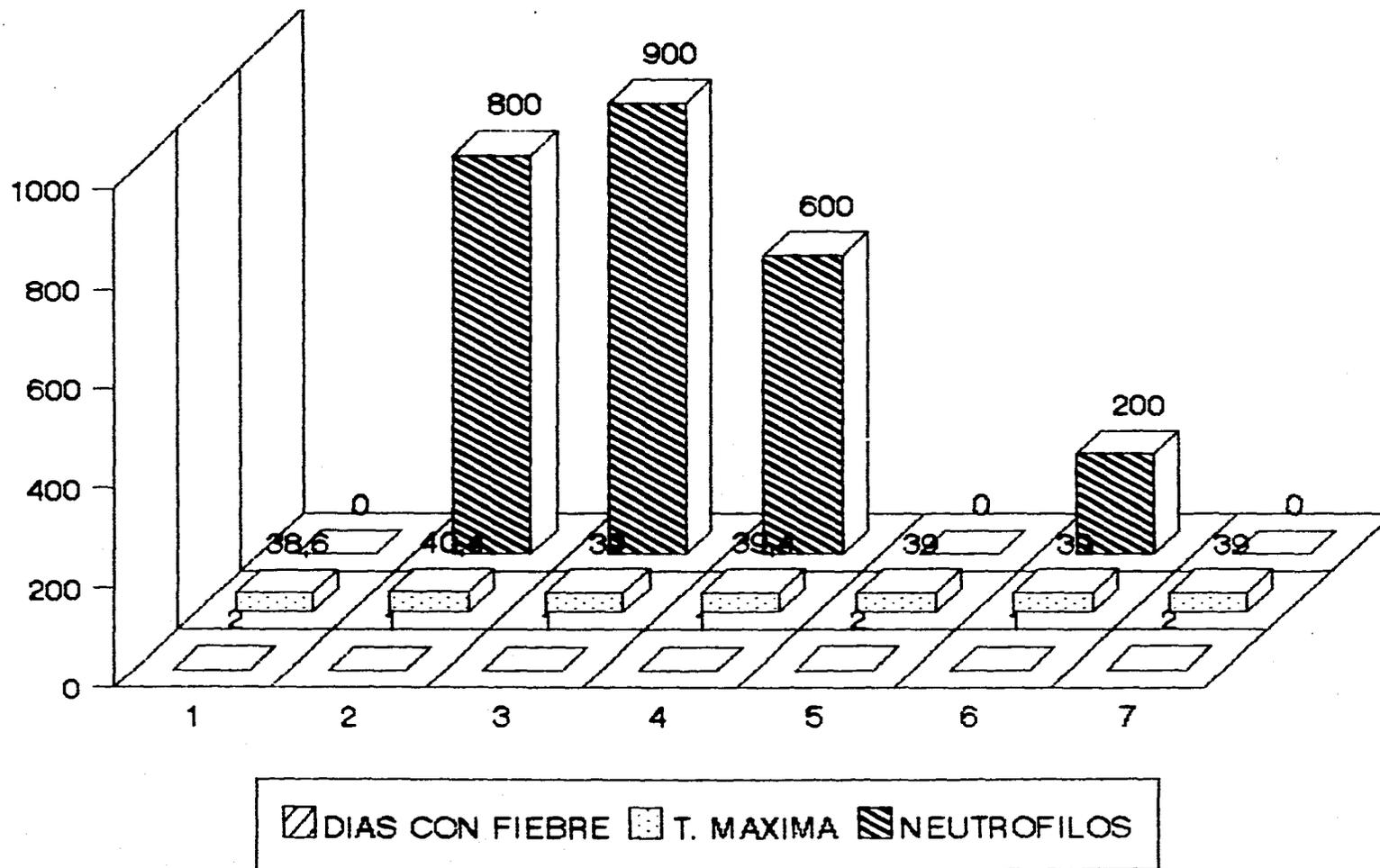
▨ CREAFININA MG/%   ▩ DEPURACION DE C. ML/MN

**FIG. 2: FUNCION HEPATICA**



▨ TGO. ▩ TGP.

**FIG. 3: RELACION DE FIEBRE Y NEUTROFILOS AL INGRESO EL PROTOCOLO.**



## DISCUSION.

*En el periodo de enero a julio de 1993, se incluyeron en este estudio 5 pacientes, 2 masculinos y 3 femeninos, con una edad promedio de 35.2 años y un rango de (16-52 años), quienes desarrollaron 7 episodios de neutropenia y fiebre, todos afectados de neoplasias hematológicas, 4 leucemias agudas y una con un Mieloma Múltiple, los cuales recibían quimioterapia; una de las leucemias en inducción a la remisión inicial y tres de ellas en la primera recada, en el caso del Mieloma Múltiple recibía tratamiento de rescate por progresión de la enfermedad.*

*A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó al inicio del tratamiento con quimioterapia: pruebas de funcionamiento hepático y renal, las cuales se confirmaron bioquímicamente en rangos normales.*

*El promedio de neutrófilos absolutos por microlitro fue de 245 células, en un rango de 0 a 700; todos los pacientes habían presentado fiebre previamente a su ingreso a este protocolo, durante un promedio de 1.43 días con un rango de 1 a 2 días, la media de la temperatura máxima observada fue de 38.6 grados centígrados, con una amplitud de 38.6 a 40.4 grados centígrados.*

*A todos se les realizaron los cultivos rutinarios de acuerdo a la descripción del programa, así como la profilaxis de infección, aseo diario, aislamiento protector invertido, lavado de manos y descontaminación intestinal.*

*Los gérmenes más frecuentemente encontrados fueron los siguientes:*

*E. coli en urocultivos, Streptococcus sp, Viridians, Neisseria m, sp, en exudado faringeo; Staphylococcus sp, coagulasa negativo en exudado faringeo y cultivo de secreción nasal; Enterobacter cloacae y Enterococcus faecalis, en coprocultivos y candida sp, con hemocultivos negativos en todos los pacientes.*

*En todos los pacientes incluidos en este protocolo el esquema de tratamiento antimicrobiano incluyó: un aminoglucósido del tipo de la Amikacina y una cefalosporina de tercera generación (6 episodios), y el episodio restante fue asociado a Imipenem; tres pacientes requirieron antibióticos de segunda línea utilizando Vancomicina en tres episodios, el uso de un cuarto antibiótico fue sólo en dos pacientes; un paciente recibió Trimetropin con sulfametoxazol intravenoso y el otro recibió Anfotericina B a partir del décimo día.*

*Al concluir el tratamiento se logró éxito en 6 episodios y falla en uno por Sepsis.*

*No hubo afección hepática ni renal al terminar el tratamiento, ya que la creatinina sérica y la depuración de creatinina se mantuvo dentro de rangos normales.*

*En un episodio hubo insuficiencia hepática que fue calificada como multifactorial (quimioterapia e infección).*

*De lo anteriormente expuesto se establece que de acuerdo a las normas establecidas internacionalmente, nuestros pacientes se han incluido tardamente en el programa terapéutico debido a que en 3 episodios (43%) la cuenta de neutrófilos absolutos fue de cero y los días previos de fiebre fueron dos, con una temperatura media de 38.8 grados centígrados, situación que va en contra de las normas internacionales de tratamiento de neutropenia y fiebre; se ha demostrado ampliamente que entre más días de neutropenia, las posibilidades de éxito disminuyen, hecho confirmado en estos 3 pacientes, cuya media de días de tratamiento fue 11.3, en contra de lo que se observó en el resto de los pacientes que presentaron 11.2 días de tratamiento, diferencia que no fue estadísticamente significativa; sin embargo fue este último grupo de pacientes quienes requirieron un mayor número de antibióticos, en el mismo grupo los neutrófilos absolutos fueron al inicio de 430 con un día previo de fiebre y un promedio de 39.4 grados centígrados, por lo que se puede establecer que en situaciones de neutropenia extrema la fiebre es un parámetro poco confiable, debido a que ésta depende de la cantidad de granulocitos circulantes (1).*

*Como se demuestra en la tabla número 2 los microorganismos aislados no difieren de los que componen la flora comensal, sólo en dos episodios, un enterobacter (4) y candida (6), en el resto de los cultivos no hubo desarrollo bacteriano.*

*Comprobando lo establecido en la literatura mundial y las recomendaciones internacionales del universo de estudio, la flora nosocomial no difiere a la de otros reportes.*

*Los esquemas de antibióticos utilizados en general, están acorde a las recomendaciones mundialmente aceptadas, que incluyen aminoglucósido en el 100% de los casos, asociado a una cefalosporina de tercera generación en el 88% (6 episodios), e imipenem en un sólo episodio, no teniendo repercusión esta situación en el trabajo realizado.*

*El uso de un tercer antibiótico se asignó intencionadamente a cubrir gérmenes Gram Positivo, por ello en 4 episodios se administró Vancomicina y en un episodio se sustituyó por Trimetopin con Sulfametoxazol. Al agregar un cuarto antibiótico se observó que no hubo inclinación protocolaria y fue sustentado por la apreciación clínica el uso de metronidazol y anfotericina B, situación diferente a la recomendada internacionalmente, ya que es sabido que en ausencia de gérmenes específicos el cuarto antibiótico utilizado será estrictamente para cubrir infecciones micóticas, en estos 2 episodios se incluyó porque fueron los que cursaron con mayor número de días con fiebre (17 en promedio).*

*El éxito se alcanzó en 6 de 7 episodios, es decir en el 86% y la mortalidad general del estudio fue del 20% (relación de pacientes y número de episodios).*

*A pesar de que el universo de estudio es pequeño, es valorable, ya que se incluyeron todos los episodios observados en un lapso de 7 meses, concluyendo que la mortalidad es el doble a la observada en estudios previos, por lo que es urgente*

***modificar la conducta terapéutica en pacientes con neutropenia y fiebre en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE.***

### **CONCLUSION.**

*El número de pacientes neutropénicos se ha incrementado en años recientes, concretamente a partir del advenimiento de la quimioterapia antineoplásica. En vista de la asociación de neutropenia con el riesgo de infección, esta última se ha convertido en una causa frecuente de muerte en estos pacientes. Existe una relación inversa entre la cuenta absoluta de neutrófilos y el riesgo de infección.*

*Desde los años 70 se demostró que es preferible utilizar antibióticos de amplio espectro en forma empírica, debido a que las pruebas diagnósticas no son lo suficientemente rápidas y sensibles o específicas para indentificar la causa del episodio febril. Esta modalidad de tratamiento se ha asociado a una mortalidad menor sobre todo durante el periodo temprano de la quimioterapia.*

*El tratamiento empírico depende de los siguientes factores: eficacia contra las bacterias más frecuentemente aisladas, mínima reacción tóxica, bajo potencial de resistencia y sobreinfección, adecuada actividad in-vitro y la posibilidad de sinergismo entre los antibióticos que se emplean.*

*En el presente estudio se concluye, a través de los resultados obtenidos, que no contamos con un protocolo terapéutico adecuado para el manejo de los pacientes con neutropenia y fiebre, esto es debido a la poca disponibilidad de antibióticos potentes de eficacia ya demostrada y, por otra parte, a la inclusión tardía*

*de los pacientes al régimen de antibióticos, los cuales en su mayoría son incluidos cuando las cifras de neutrófilos absolutos son menores de 500/microlitro lo que incrementa el riesgo de infección, disminuyendo las posibilidades de éxito al tratamiento establecido.*

*Es bien conocido que cuanto mayor sea la intensidad y duración de la neutropenia, las posibilidades de recuperación son menores, incrementándose el riesgo de infección por hongos, las cuales en la mayoría son adquiridas intrahospitalariamente con una mortalidad elevada.*

*Consideramos que los pacientes deben ser manejados con antibióticos de amplio espectro en forma más temprana, en cuanto se observe una disminución de los neutrófilos absolutos a 1000 / microlitro y no esperar a que se presente la fiebre o a tener el resultado de los cultivos (tabla número 4).*

*El uso de la terapia antimicrobiana debe ser la recomendada por la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas, ya descrita previamente y valorar el uso de un tercer y cuarto antibiótico cuando se requiera.*

*Esto asociado a las medidas profilácticas lograría disminuir el riesgo de infección y mejoraría la evolución de los pacientes neutropénicos.*

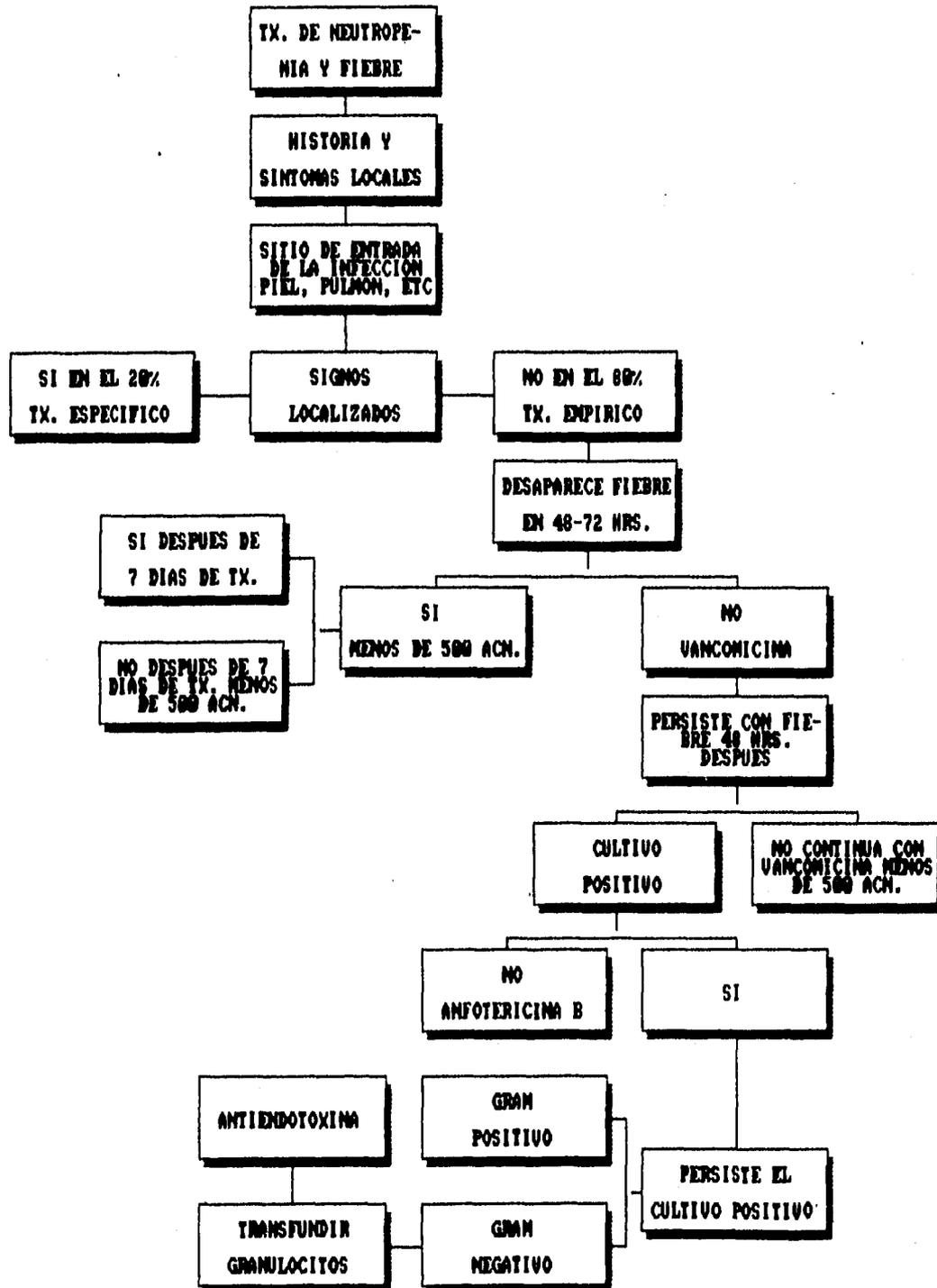
*Otra posibilidad a considerar en el manejo de estos pacientes, es el uso*

*de factores de crecimiento para obtener una recuperación temprana de la médula ósea, con lo que disminuiría la intensidad y la duración de la neutropenia y con ello el riesgo de infección, sobre todo las adquiridas intrahospitalariamente consideradas como letales. Esta situación depende principalmente del padecimiento de fondo.*

*A pesar de que la población en estudio es poca y el periodo de tiempo comprendido es corto, cabe mencionar la importancia de los resultados obtenidos, demostrando que contamos con una mortalidad superior a la reportada mundialmente, debido a la carencia de un adecuado manejo terapéutico y a la aparición de infecciones por gérmenes Gram Negativos multirresistentes*

*Será necesario aumentar la población en estudio y el periodo del mismo, así como el uso de antimicrobianos específicos y similares a los recomendados mundialmente, para obtener resultados confiables y con significado estadístico importantes de acuerdo a los recursos disponibles en la unidad.*

**REGIMEN DE ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN PACIENTES  
CON NEUTROPENIA Y FIEBRE RECOMENDADO POR LA  
SOCIEDAD AMERICANA DE ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS.**



**BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- *The GIMEMA Infection program. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies. Ann Intern Med 115:7;1991.*
- 2.- *Williams Hematology. Neutropenia 1990.*
- 3.- *Gulcap R: management of febrile neutropenic patients with cancer. Oncology.5:137;1991.*
- 4.- *Hughes WT,Amstrong D, Bodey GP Et. Guidelines for use of antimicrobials in neutropenic patients with unexplained fever. J:infect.Dis. 161:381;1990.*
- 5.- *Sander J.V. Powe, N.R: Moore R.D. Cefazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients A Metanalysis J. infec. Dis. 164:907-16;1991.*
- 6.- *Young LS. neutropenia: antibiotic combination for therapy. Eur J: Microbiol Infec Dis.8:118-22;1989.*
- 7.- *Harthorn JW, Pizzo PA, Is there a role for monotherapy with B lactam antibiotics in the initial empirical management of febrile neutropenic patients*

*cancer. J. Chemother suppl.* A17:41-54;1986.

- 8.- *Wiston DJ, Wiston GH, Bruncker DA, Champlin RE, B lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. Ann Intern Med. 115:849;1991.*
- 9.- *Bodey Gp, Burckley M, Sathe YS, Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and in patients with leukemis accute. Ann Intern Med. 64:328-40;1986.*
- 10.- *The GIMENA Infection Program prevention of Bacterial infection in Neutropenic patients with hematologic malignancies A randomized multicenter trial comparing Norfluoxacin with Ciprofluoxacin. Ann Intern. Med.; 115:7-2; 1991.*
- 11.- *Dekker AW, Rzenberg-Arska Mv erhoef J. Infection Profilaxus in accute leukemia a Comparison Ciprofluoxacin with Trimethoprim Sulfametoxasole and colitn. Ann Intern. Med. 106:7-11;1987.*

## INDICE

<i>Introducción</i>	1
<i>Justificación</i>	6
<i>Objetivo General y Específico</i>	7
<i>Descripción: de criterios de inclusión</i>	8
<i>Criterios de Exclusión y de Eliminación</i>	9
<i>Material y Métodos</i>	10
<i>Evaluación del protocolo</i>	14
<i>Resultados</i>	15
<i>Descripción Clínica de laboratorio de la población estudiada</i>	16
<i>Microorganismo aislado y tratamiento establecido</i>	17
<i>Resultados del tratamiento</i>	18
<i>Flujograma de tratamiento en pacientes con neutropenia y fiebre</i>	19
<i>Representación gráfica de la población estudiada</i>	20
<i>Gráfica de pruebas de funcionamiento renal de la población estudiada</i>	21
<i>Representación gráfica de pruebas de funcionamiento hepático de la población en estudio</i>	22
<i>Discusión</i>	23
<i>Conclusión</i>	28
<i>Régimen de antibióticos utilizados en pacientes con neutropenia y fiebre, recomendado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas</i>	31
<i>Bibliografía</i>	32