

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

337

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**FRECUENCIA DE NEUTROPENIA Y FIEBRE DE BAJO
Y ALTO RIESGO EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LEUCEMIA AGUDA EN EL AÑO 2000.**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN:
LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. MARTÍN ARTURO SILVA RAMÍREZ

TUTOR: DRA. AMALIA ESPARZA GARCÍA
COTUTOR: DR. RUY PÉREZ CASILLAS



MÉXICO D.F.

FEBRERO, 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

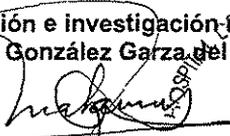
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

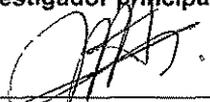
Jefe de la división de educación e investigación médica del Hospital General
Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza.



Dr. José Luis Matamoros Tapia.



Investigador principal



Dra. Amalia Esparza García
Infectóloga pediatra
Maestra en Ciencias Médicas.

Jefe de la división de Pediatría del Hospital General Dr. Gaudencio González
Garza del CMN la Raza.
Titular del Curso Universitario de Pediatría Médica.

Dr. Remigio Véliz Pintos



DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE Estudios de Postgrado
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

A MI ASESORA DE TESIS
DRA. AMALIA
POR SU TENACIDAD, COMPROMISO,
DEDICACION, TIEMPO
Y ALTA CALIDAD HUMANA
EN EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A TODOS AQUELLOS QUE ME HAN APOYADO:

Y EN ESPECIAL A

HORTENSIA, PAOLA Y MARIA VIRGINIA

POR SU AMOR Y COMPRENSIÓN

A LO LARGO DE ESTOS AÑOS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A DIOS QUE ME HA PERMITIDO
SERVIR A SU
TESORO MAS PRECIADO:
LOS NIÑOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	PÁGINAS
I. ÍNDICE GENERAL	1
II. TABLAS	2
III. RESUMEN	3
TITULO	4
INTRODUCCION	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
HIPÓTESIS	11
OBJETIVO	12
DEFINICION DE VARIABLES	13
MATERIAL Y METODOS	17
RESULTADOS	18
DISCUSION	22
BIBLIOGRAFIA	32



TABLAS

Tabla 1	Tipos de leucemia aguda en pacientes con neutropenia y fiebre de alto y de bajo riesgo	Página 24
Tabla 2	Resultados de la cuenta de *NA, **duración de la neutropenia, duración de la fiebre, diagnóstico de un foco infeccioso y comorbilidad	Página 25
Tabla 3	Diagnósticos de enfermedades asociadas a episodios de neutropenia y fiebre de bajo y de alto riesgo en pacientes con leucemia aguda	Página 26
Tabla 4	Diagnósticos de comorbilidad en pacientes portadores de leucemia aguda con neutropenia y fiebre de alto riesgo	Página 27
Tabla 5	Tipos de leucemia aguda en pacientes con neutropenia y fiebre de episodios eliminados con probabilidad de alto y de bajo riesgo y no clasificables	Página 28
Tabla 6	Resultados de la cuenta de *NA, **duración de la neutropenia, duración de la fiebre, diagnóstico de un foco infeccioso y comorbilidad en los episodios eliminados	Página 29
Tabla 7	Diagnósticos de enfermedades asociadas a episodios de neutropenia y fiebre de probable bajo y alto riesgo en pacientes con leucemia aguda	Página 30
Tabla 8	Diagnósticos de comorbilidad en pacientes portadores de leucemia aguda del grupo de los no clasificados con neutropenia y fiebre de probable alto riesgo	Página 31

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESUMEN

TITULO Frecuencia de neutropenia y fiebre de bajo y alto riesgo en los pacientes pediátricos con leucemia aguda en el año 2000.

La clasificación de bajo y alto riesgo en los pacientes oncohematológicos con neutropenia y fiebre permite evaluar el riesgo de morbilidad y mortalidad en el paciente durante el episodio infeccioso y proporciona los lineamientos del tratamiento corto intrahospitalario o ambulatorio en los pacientes de bajo riesgo. La duración de esta nueva modalidad de tratamiento se ha comunicado que es segura, sin embargo las poblaciones estudiadas han incluido distintas enfermedades y grupos de edad. En el HGCMR se desconoce cual es la frecuencia de los pacientes leucémicos pediátricos con neutropenia y fiebre de bajo y alto riesgo, el conocimiento de esta información permitirá establecer un diagnóstico situacional para establecer las bases para estudios posteriores que respalden el impacto económico y la calidad de vida que se obtendría con el empleo del tratamiento corto en el grupo de bajo riesgo.

OBJETIVO. Conocer la frecuencia de neutropenia y fiebre de alto y bajo riesgo en los pacientes pediátricos portadores de leucemia aguda en el año 2000 en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y METODOS Se incluyeron los episodios que contaran con seis o más de los siguientes criterios: Cuenta de neutrófilos absolutos (NA), duración de la neutropenia y de la fiebre con el tratamiento, diagnóstico de un foco infeccioso, signos de comorbilidad, presencia de recaída, edad, tipo de leucemia aguda, días de administración de la última quimioterapia.

RESULTADOS. Se incluyeron 118 pacientes con 239 episodios de neutropenia y fiebre, en el grupo de alto riesgo fueron 148 episodios en 66 pacientes y en la categoría de bajo riesgo se registraron 91 episodios en 52 pacientes. Fueron eliminados 51 episodios porque no reunieron un mínimo seis criterios de inclusión. En el grupo de alto riesgo se registró una edad promedio 7.4 años DS \pm 3.6, una cuenta <500 NA se observó en 126/148 y >500 NA en 22/148 episodios, la duración de la neutropenia >10 días se identificó en 99/148 y <10 días en 49/148 episodios. Los días promedio posterior a la aplicación de la quimioterapia fue de 15 DS \pm 6, el diagnóstico de un sitio infectado se efectuó en 82/148 episodios, y 62 signos de comorbilidad se asociaron a 36/148 episodios. En el grupo de bajo riesgo la edad promedio fue 8.1 años, DS \pm 3.6, una cuenta <500 NA se observó en 31/91 episodios, y >500 NA en 60/91. La fiebre >10 días se encontró en 15/91 episodios y <10 días en 76/91. El diagnóstico de un foco infeccioso se identificó en 15/91 episodios y en este grupo no se observó ningún signo de comorbilidad.

CONCLUSIONES: El 38% de los episodios fueron de bajo riesgo y 17% de la muestra tuvo que ser eliminada al no contar con criterios de inclusión, lo que enfatiza la necesidad de contar con un formato que identifique el riesgo con que cursa el paciente y señala la necesidad de efectuar una adecuada clasificación del riesgo, lo que permitirá en el grupo de bajo riesgo la disminución de costos y la administración de tratamientos cortos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**FRECUENCIA DE NEUTROPENIA Y FIEBRE DE BAJO Y ALTO
RIESGO EN LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA
AGUDA EN EL AÑO 2000.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INTRODUCCION

Los pacientes con leucemia aguda durante la evolución de su enfermedad cursan con neutropenia, condición que favorece el desarrollo de procesos infecciosos, cuya severidad y frecuencia es inversamente proporcional a la cuenta de neutrófilos absolutos y a la duración de la neutropenia, de tal manera hay una mayor incidencia cuando la cifra de neutrófilos absolutos se encuentra por debajo de 500/mm³, y es crítica cuando los neutrófilos absolutos son de cero ¹

La neutropenia se ha clasificado de acuerdo al déficit de neutrófilos totales en Leve (500-1000/mm³), moderada (100-500/mm³) y severa (0-100/mm³) ^{1,2}

La neutropenia profunda y prolongada (mayor de 14 días) se ha asociado con un riesgo elevado de sepsis y muerte. La evaluación clínica del paciente neutropénico cuando está infectado es compleja porque las manifestaciones clínicas habituales de un proceso infeccioso se encuentran ausentes debido a la pobre respuesta inflamatoria con que cursan. Por esta razón se ha considerado a la fiebre como el signo pivote de infección en los pacientes con neutropenia y fiebre ^{1,3}

La combinación de fiebre y neutropenia con o sin un proceso infeccioso identificado es una complicación común de los pacientes con leucemia que han recibido quimioterapia, y representan una urgencia médica dado que el diagnóstico tardío y retraso en la instauración del tratamiento puede ser fatal^{1,4}

La administración temprana y empírica de antibióticos de amplio espectro al inicio de la fiebre es una práctica bien establecida en los pacientes con



neutropenia y fiebre La elección del tratamiento se ha fundamentado en el conocimiento de la flora, y en pruebas de sensibilidad antimicrobianos locales y en la identificación de factores de riesgo ^{4,5}

Otros aspectos que se toman en cuenta para establecer el espectro del tratamiento antimicrobiano son la cifra de neutrófilos totales y la duración de la neutropenia El tratamiento estándar incluye la hospitalización del paciente y la administración de antimicrobianos intravenosos hasta que el paciente se encuentre sin fiebre por un mínimo de siete a diez días o hasta que la neutropenia sea mayor de 500 cel/mm³. En neutropenia leve se ha propuesto monoterapia o una cefalosporina de primera generación más un aminoglucósido Una cefalosporina de tercera generación más un aminoglucósido en caso de neutropenia moderada Dos a tres, antimicrobianos del tipo una cefalosporina de tercera generación antipseudomonas más un aminoglucósido con o sin vancomicina en los casos de neutropenia severa ^{6,7,8,9}

Si bien el tratamiento empírico y temprano en pacientes con neutropenia y fiebre ha mejorado la supervivencia también ha incrementado la toxicidad, y lleva a una hospitalización prolongada que favorece la adquisición de patógenos nosocomiales, por el empleo de métodos invasivos, y los costos se elevan por el empleo de un mayor número de recursos que se requieren para la atención del paciente. ^{1,3,5,6,7,8,9}

Recientemente nuevas modalidades de tratamiento empírico se han propuesto para los episodios de neutropenia y fiebre, basados en el porcentaje de morbimortalidad que presenta el paciente, cuyo objetivo se fundamentó en la identificación de cada uno de los factores de riesgo que se han correlacionado con

una mayor morbilidad y mortalidad, con el fin de ofrecer una mejor calidad de vida al grupo de pacientes de bajo riesgo mediante la institución de tratamientos ambulatorios por vía oral o parenteral secuencial ^{10, 11, 12, 13, 14}

Talcott ¹⁴ reconoció y definió varios grupos de riesgo entre los pacientes con neutropenia y fiebre. El modelo que utilizó le permitió clasificar a estos pacientes en cuatro grupos. ⁽¹⁴⁾

Grupo I: Paciente hospitalizado portador de una neoplasia hematológica o postransplantado que cursa con neutropenia y fiebre, con una elevada morbimortalidad

Grupo II Paciente ambulatorio con datos de comorbilidad (hipotensión, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria o renal, deshidratación, compresión medular y alteraciones en el estado de conciencia

Grupo III Paciente Ambulatorio con fiebre y neutropenia con cáncer no controlado y complicado. Los pacientes de los grupos I, II y III son considerados de alto riesgo

Grupo IV: Pacientes con estabilidad clínica sin comorbilidad asociada con una neutropenia de siete a diez días de duración. En este grupo de duración se identificó que el riesgo de morbimortalidad era bajo y para ellos fueron propuestas nuevas modalidades de tratamiento corto ambulatorio, que permiten el manejo inicial intravenoso en el hospital por 48 a 72 horas seguido de un egreso temprano mediante terapia oral o intravenosa de catéter intravascular permanente. Este régimen en diferentes estudios ha demostrado ser seguro. ^{14, 15}

Los pacientes de alto riesgo deben ser hospitalizados para recibir tratamiento intravenoso en cambio los pacientes de bajo riesgo son candidatos

para el tratamiento por vía oral o para el tratamiento secuencial (intravenoso-oral)
El cambio en la vía de administración se recomienda al presentar el paciente
mejoría clínica (ausencia de fiebre y buen estado general). Este tipo de
tratamiento puede completarse en el domicilio del paciente bajo una vigilancia
estrecha ^{10, 11, 12, 13, 15, 16,17}

Entre las principales ventajas del tratamiento ambulatorio encontramos la
disminución de costos, favorece una menor exposición a microorganismos
multirresistentes nosocomiales y por consiguiente disminuye el riesgo de
desarrollar superinfecciones. Pero para que se pueda llevar a cabo este tipo de
manejo ambulatorio es necesario determinar primero cual es el riesgo de
morbimortalidad que presenta el paciente durante el episodio de neutropenia y
fiebre para ofrecerle la mejor alternativa de tratamiento ^{3, 15, 16, 17}

Se ha señalado una disminución de costos con el manejo corto secuencial y
oral de los pacientes de bajo riesgo que cursan con neutropenia y fiebre, pero
hasta el momento no se cuenta con un estudio formal en donde se demuestre el
impacto económico que se tiene con esta modalidad de manejo ^{15, 16, 17, 18, 19, 20, 21}

Tampoco se han realizado estudios que comparen la calidad de vida en los
pacientes con tratamientos cortos secuenciales vs. Intravenosos, y hasta el
momento no existe una investigación en la población pediátrica en donde se haya
determinado cuál es la frecuencia de pacientes portadores de leucemia aguda con
fiebre y neutropenia de alto riesgo y de bajo riesgo Esta información permitirá
establecer un diagnóstico situacional en un año y a futuro puede sentar las bases
para estudios posteriores que respalden el impacto que tendría el manejo

antibiótico en los episodios de neutropenia y fiebre de acuerdo al riesgo que presenten. 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál fue la frecuencia de neutropenia y fiebre de alto y bajo riesgo en los pacientes pediátricos con leucemia aguda durante el año 2000 en el servicio de hematopediatría del Hospital General del Centro Médico La Raza?

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

HIPOTESIS:

La frecuencia de pacientes pediátricos portadores de leucemia aguda con fiebre y neutropenia de alto y bajo riesgo no amerita hipótesis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS:

- 1 Conocer la frecuencia de neutropenia y fiebre de alto y bajo riesgo en los pacientes pediátricos portadores de leucemia aguda en el año 2000 en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DEFINICION DE VARIABLES:

EDAD:

Definición conceptual Tiempo transcurrido desde el nacimiento

Definición operativa se expresará en número de años cumplidos

Escala de medición: cuantitativa: años y meses.

SEXO:

Definición conceptual: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer

Definición operativa masculino, femenino.

Escala de medición cualitativa

FIEBRE:

Definición conceptual Conjunto de diversos síntomas mórbidos que existen en varias enfermedades siendo el más importante de todos la elevación de la temperatura.

Definición operativa temperatura axilar mayor de 38°C en dos tomas separadas por un lapso de 4 h o el registro de una temperatura axilar $\geq 38.5^{\circ} C$ en un periodo de 24 horas

Escala de medición cualitativa

NEUTROPENIA :

BAJO RIESGO:

Definición conceptual. paciente pediátrico con diagnóstico de leucemia aguda que tiene un bajo porcentaje de presentar complicaciones y un desenlace fatal durante el episodio de fiebre asociado a neutropenia y presenta estabilidad clínica y ausencia de factores comorbiliformes a su ingreso: ⁽¹⁴⁾

Definición Operativa: Cuando el paciente no presentó los siguientes datos de comorbilidad:

- Insuficiencia hepática (bilirrubinas y aminotransferasas cuatro veces más de su valor basal)
- Daño renal documentado por elevación de urea y creatinina.
- Insuficiencia respiratoria caracterizada por polipnea (frecuencia respiratoria por arriba de la percentila 50 para la edad), tiraje intercostal, retracción xifoidea
- Choque manifestado por tensión arterial media menor de la percentila 50 esperada para la edad, llenado capilar mayor 3 segundos, piel marmórea, hipotermia (≤ 35 C), cianosis distal, oliguria, taquicardia (FC mayor de la percentila 50 para la edad).
- Deshidratación presencia de dos más de los siguientes signos mucosas secas, ojos hundidos, signo de lienzo húmedo, disminución del gasto *urinario*
- Evidencia de infección localizada en piel, mucosas o en algún órgano o sistema
- Acidosis metabólica gasometría con pH < 7.20 y exceso de base < 10
- CID activación anormal de la coagulación y del sistema fibrinolítico con consumo intravascular de plaquetas ($< 100,000$), de los factores de la coagulación (TTP al doble de lo esperado) y fibrinógeno por arriba de 400 o menor de 200
- Alteración en el estado de conciencia somnolencia



- Además deberá encontrarse con:
- **Neutropenia: neutrófilos absolutos > 500 y cuya duración es <10 días.**
- Edad De un año a 15 años de edad
- Escala de medición. cualitativa presente o ausente y de intervalo para edad

ALTO RIESGO:

Definición conceptual: Paciente pediátrico con diagnóstico de leucemia aguda que tiene un elevado porcentaje de presentar complicaciones y un desenlace fatal durante el episodio de fiebre asociado a neutropenia con inestabilidad clínica por la presencia de alguno de los siguientes factores comorbiliformes a su ingreso ⁽¹⁴⁾

Definición Operativa **La presencia de por lo menos uno de los siguientes datos de comorbilidad:**

- Insuficiencia hepática (elevación de las bilirrubinas y de las aminotransferasas cuatro veces más de su valor basal)
- Daño renal documentado por elevación de urea y creatinina
- Dificultad respiratoria caracterizada por polipnea (frecuencia respiratoria arriba de la percentila 50 para la edad), tiraje intercostal, retracción xifoidea.
- Choque manifestado por tensión arterial media menor de la percentila 50 esperada para la edad, llenado capilar mayor de 3 segundos, piel marmórea, hipotermia ($\leq 35^{\circ}$ C), cianosis distal, oliguria, taquicardia (FC mayor de la percentila 50 para la edad)
- Deshidratación. presencia de dos o más de los siguientes signos mucosas secas, ojos hundidos, signo del lienzo húmedo, oliguria

- Evidencia de infección localizada en piel, mucosas o en algún órgano o sistema
- Acidosis metabólica. gasometría con pH <7.20 y exceso de base <10
- CID activación anormal de la coagulación y del sistema fibrinolítico con consumo intravascular de plaquetas (menor de 100,000), factores de la coagulación (TTP al doble de lo esperado) y fibrinógeno >400 o < 200
- Alteración en el estado de conciencia: con la presencia de somnolencia.
- **Neutropenia: neutrófilos absolutos <500 y cuya duración es >10 días.**
- Edad: Menor de un año
- Escala de medición cualitativa presente ausente

QUIMIOTERAPIA:

Definición conceptual medicamentos empleados para el tratamiento de las neoplasias hematológicas y oncológicas.

Definición operativa fecha de la última aplicación de quimioterapia previa al *suceso de neutropenia y fiebre*

Escala de medición cualitativa

RECAIDA A MEDULA OSEA O A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Definición conceptual falla terapéutica caracterizada por la infiltración de células neoplásicas (blastos) en la médula ósea (MO) y/o sistema nervioso central (SNC)

Definición operativa. presencia de recaída a MO o a SNC en el expediente de cada paciente con neutropenia y fiebre de acuerdo a la fecha de ingreso

Escala de medición nominal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la recopilación de la información solicitada en las hojas de captación a partir de los expedientes clínicos con diagnóstico de leucemia aguda que hayan cursado con neutropenia y fiebre

- 1) Sobre la base de una lista de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que estuvieron hospitalizados durante los meses de Enero a Diciembre del año 2000
- 2) Se buscaron todos los episodios de neutropenia y fiebre que presentó el paciente durante el año 2000.
- 3) Posteriormente se llevó a cabo el llenado de la hoja de captación. Los expedientes que no tuvieron por lo menos 6 criterios de las variables anotadas en la hoja de captación del estudio fueron excluidos.
- 4) Mediante estadística descriptiva (promedios, desviación estándar) los resultados fueron analizados

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS:

Se incluyeron en el estudio 118 pacientes con 239 episodios de neutropenia y fiebre con riesgo bajo y alto, se eliminaron 49 episodios porque carecían de por lo menos 6 criterios de inclusión

Al grupo de alto riesgo correspondió 148 episodios en 66 pacientes, 63 episodios fueron del sexo femenino y 85 correspondieron al sexo masculino con una relación M 1:F 1.3. La edad promedio del grupo fue de 7.4 años $DS \pm 3.6$ con los siguientes diagnósticos de leucemia aguda: LLA L1(69), LLA L2 (37), LLA L3 (2), LMA M0(4), LMA M2 (5), LMA M3 (12), LMA M4 (5), LMA M5 (11), LMA M6 (1) , LMA M7 (1) y en un (1) episodio el tipo de leucemia aguda no se había clasificado (Tabla 1) La cuenta de $NA < 500$ se observó en 126/148 episodios y > 500 NA en 22/148 episodios La duración de la neutropenia fue > 10 días en 99/148 episodios y < 10 días en 49/148 episodios. El promedio de días posterior a la aplicación de la quimioterapia fue de 15 días, $DS \pm 6.0$, presentaron recaída a médula ósea y/o SNC 23/148 episodios La duración promedio de la fiebre una vez iniciado el esquema de antibióticos fue de 6.4 días, $DS \pm 2.9$ y el diagnóstico de un sitio infectado se identificó en 82/148 episodios (Tabla 2), se registraron colitis neutropénica 19/82, gastroenteritis 14/82, faringitis 14/82, colonización de catéter 8/82, estomatitis herpética 6/82, neumonía 5/82, bronconeumonía 4/82, mucositis 3/82, candidiasis oral 3/82, absceso submandibular 2/82, absceso perianal 2/82, derrame pleural 1/82 y absceso pancreático en 1/82 (Tabla 3); aislamiento microbiológico se documentó en 4/148 episodios y los microorganismos aislados fueron: *Klebsiella pneumoniae* de un exudado



faríngeo, en dos cultivos de secreción de catéteres infectados creció *Staphylococcus aureus* y se aisló *Escherichia coli* de un coprocultivo. Se observaron 62 signos de comorbilidad en 36/148 episodios (Tabla 4), los signos de comorbilidad encontrados fueron deshidratación (30/62), insuficiencia renal (2/62), insuficiencia respiratoria (11/62) acidosis metabólica (3/62), alteración en el estado de conciencia (4/62), estado de choque (6/62), insuficiencia hepática (3/62), CID se documentó en un episodio y dos pacientes fallecieron

Fueron detectados 51 episodios en 52 pacientes en el grupo de bajo riesgo con neutropenia y fiebre. Correspondieron 48/91 episodios al sexo femenino y 43/91 al sexo masculino. El promedio de edad fue 81, DS \pm 36 años. Y se identificaron los siguientes tipos de leucemia: LLA L1 (56/91), LLA L2 (17/91), LMA M1 (2/91), LMA M2 (2/91), LMA M3 (6/91), LMA M4 (5/91), LMA M5 (2/91), LMA M7 (1/91) (Tabla 1). Todos los pacientes cumplieron con el criterio de fiebre y presentaron una cuenta <500 NA en 31/91 episodios y una cuenta >500 en 60/91 episodios. Neutropenia >10 días de duración se encontraron en 15/91 episodios y <10 días en 76/91 episodios. El promedio de días posterior a la aplicación de la quimioterapia fue de 16, DS \pm 5.0. En este grupo 7/91 episodios presentaron recaída a médula ósea y/o SNC y en este grupo ningún microorganismo fue aislado por medio de cultivos. Con tratamiento antimicrobiano la duración promedio de la fiebre fue de 3 días DS \pm 0.7. El diagnóstico de un foco infeccioso se presentó en 15/91 episodios (Tabla 2) y los diagnósticos fueron: rinoфаринgitis en 12/15, candidiasis oral en 2/15 y gastroenteritis en 1/15 (Tabla 3). Finalmente, no fueron detectados datos de comorbilidad en el grupo de bajo riesgo.



De los 49 episodios que fueron eliminados 18 no pudieron ser clasificados, con los pocos criterios registrados 31 podrían corresponder probablemente a 23 episodios de bajo riesgo y ocho al grupo de alto riesgo.

De los ocho episodios del grupo de probable alto riesgo con neutropenia y fiebre, 4/8 correspondieron al sexo femenino y 4/8 al sexo masculino. El promedio de la edad fue de 8 años $DS \pm 4.3$ y los tipos de leucemia aguda encontrados fueron LLA L1(4/8), LLA L2 (2/8), LMA M2 (1/8), LMA M3 (1/8) (Tabla 5). La cuenta de $NA < 500$ se observó en 5/8 episodios y > 500 NA en 3/8. En este grupo no se consignó cual fue la duración de la neutropenia > 10 días y fue < 10 días en solo un episodio. El promedio de días posterior a la aplicación de la quimioterapia y la duración promedio de la fiebre una vez iniciado el esquema de antibióticos se desconocen; presentaron recaída a médula ósea y/o SNC 3/8 episodios y el diagnóstico de un sitio infectado se identificó en 5/8 episodios (Tabla 6) y se registraron los siguientes diagnósticos: colitis neutropénica (3/5), gastroenteritis (1/5) y faringitis (1/5) (Tabla 7). No se detectó ningún aislamiento microbiológico en este grupo. Se observaron en 8 episodios 4 signos de comorbilidad: deshidratación (3/4), insuficiencia respiratoria (1/4) (Tabla 8).

Fueron detectados 23 episodios en el grupo de probable bajo riesgo con neutropenia y fiebre. Correspondieron 11/23 episodios al sexo femenino y 12/23 al sexo masculino. El promedio de edad fue 8.1, $DS \pm 3.6$ años y se identificaron los siguientes tipos de leucemia: LLA L1 (15/23), LLA L2 (3/23), LMA M2 (4/23), LMA M3 (1/23) (Tabla 5). Presentaron una cuenta < 500 NA 7/23 episodios y fue > 500 NA en 9/23 episodios. Neutropenia < 10 días se identificó en 1/23 episodios. Las demás variables no fueron registradas. El diagnóstico de un foco infeccioso se

presentó en 2/23 episodios y los diagnósticos fueron rinofaringitis y gastroenteritis (Tabla 7) No se encontraron datos de comorbilidad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

La identificación de los criterios de bajo y alto riesgo permitió clasificar a que tipo de categoría correspondían los episodios de neutropenia y fiebre. Se esperaba que la mayoría de los episodios fueran de alto riesgo, sin embargo los resultados mostraron que un 38% de los episodios que son internados para el manejo empírico antimicrobiano son de bajo riesgo.

El promedio de edad en ambos grupos varió poco, la LLA L1 fue el padecimiento más frecuente y los resultados de las demás variables estudiadas se comportaron de acuerdo a lo esperado, así encontramos que en el grupo de alto riesgo hubo una mayor frecuencia de episodios con NA <500, de neutropenia >10 días y de infección focalizada con signos de comorbilidad y muerte, a diferencia de los episodios clasificados de bajo riesgo, en donde se observó un mayor número de episodios de NA >500, con neutropenia <10 días y fiebre con un promedio de tres días de duración. En este grupo el diagnóstico infeccioso se identificó en 15 episodios, y correspondieron a rinoфарингитis (12/15), candidiasis oral (2/15) y gastroenteritis (1/5), la mayoría de estos episodios estaban asociados con NA >500 y/o neutropenia <10 días, la presencia de estas dos condiciones probablemente favorecieron la resolución de la infección y evitaron el desarrollo de comorbilidad.

El aislamiento microbiológico fue consignado en solo 4 episodios, esta baja frecuencia de aislamiento probablemente se deba a que no se toman cultivos en forma rutinaria.



Se tuvieron que eliminar 49 episodios porque contaban con menos de 6 criterios, de las variables encontradas en 23 episodios encontramos un comportamiento que pudiera corresponder al grupo de bajo riesgo y ocho episodios probablemente al grupo de alto riesgo, lo anterior solo enfatiza la necesidad de aplicar un formato al ingreso del paciente, para que ahí sean registradas las variables que son de interés, y nos permitan la identificación de pacientes con neutropenia y fiebre de alto y bajo riesgo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Tipos de leucemia aguda en pacientes con neutropenia y fiebre de alto y de bajo riesgo

	<u>No. Episodios</u>	
	<u>148/239</u>	<u>91/239</u>
LLA L1	69	56
LLA L2	37	17
LLA L3	2	0
LMA M0	4	0
LMA M1	0	2
LMA M2	5	2
LMA M3	12	6
LMA M4	5	5
LMA M5	11	2
LMA M6	1	0
LMA M7	1	1
NO CLASIFICABLE	1	0

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 2. Resultados de la cuenta de *NA, **duración de la neutropenia, duración de la fiebre, diagnóstico de un foco infeccioso y comorbilidad

	<u>ALTO</u>	<u>BAJO</u>
	<u>No. Episodios</u>	
	148	91
* NA > 500	22	60
* NA < 500	126	31
** <10 días	49	76
** > 10 días	99	15
foco infeccioso	82	15
promedio días de fiebre	6.4	3
comorbilidad	36	0

* NA *neutrofilos absolutos*

** Duracion de la neutropenia

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 3. Diagnósticos de enfermedades asociadas a episodios de neutropenia y fiebre de bajo y alto riesgo en pacientes con leucemia aguda

<u>Diagnóstico del foco infeccioso</u>	<u>RIESGO</u>	
	<u>No. Episodios</u>	
	<u>82/148</u>	<u>15/91</u>
	Alto	Bajo
colitis neutropénica	19	
Gastroenteritis	14	1
Faringitis	14	12
colonización con bacteriemia e infección del catéter venoso	8	
estomatitis herpética	6	
Neumonía	5	
Bronconeumonía	4	
Mucositis	3	
candidiasis oral	3	2
absceso submandibular	2	
absceso perianal	2	
derrame pleural	1	
absceso pancreático	1	

Tabla 4. Diagnósticos de comorbilidad en pacientes portadores de leucemia aguda con neutropenia y fiebre de alto riesgo.

<u>ALTO RIESGO</u>	
<u>Comorbilidad</u>	
<u>SIGNOS</u>	<u>No. Episodios 36/148</u> <u>62 signos de comorbilidad</u>
Deshidratación	30
Insuficiencia respiratoria	11
Choque	6
alteración del estado de conciencia	4
acidosis metabólica	3
insuficiencia hepática	3
insuficiencia renal	2
Muerte	2
CID	1

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 5 Tipos de leucemia aguda en pacientes con neutropenia y fiebre de episodios eliminados con probabilidad de: alto y de bajo Riesgo y no clasificables.

<u>Tipo de leucemia aguda</u>	<u>Riesgo alto</u>	<u>Riesgo bajo</u>	<u>No clasificables</u>
	<u>No. Episodios</u>		
	8/49	23/49	18/49
LLA L1	4	15	13
LLA L2	2	3	1
LLA L3			
LMA M0			
LMA M1			
LMA M2	1	4	1
LMA M3	1	1	
LMA M4			2
LMA M5			1
LMA M6			
LMA M7			

Tabla 6. Resultados de la cuenta de *NA, **duración de la neutropenia, duración de la fiebre, diagnóstico de un foco infeccioso y comorbilidad en los episodios eliminados

	<u>Tipo de variable/No. Episodios</u>		
	<u>ALTO</u>	<u>BAJO</u>	<u>NO CLASIFICABLES</u>
	8	23	18
* NA > 500	3/8	9/23	3/18
* NA < 500	5/8	7/23	12/18
** <10 días	1/8	1/23	?/18
** > 10 días	?/8	?/23	1/18
foco infeccioso	5/8	2/23	2/18
promedio días de fiebre	?/8	?/23	?/18
comorbilidad	4/8	0	0

* NA neutrófilos absolutos

** Duracion de la neutropenia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTE LIBRO NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 7. Diagnósticos de enfermedades asociadas a episodios eliminados de neutropenia y fiebre de probable bajo y alto riesgo en pacientes con leucemia aguda.

<u>Diagnóstico del foco infeccioso</u>	<u>No. Episodios</u>	
	<u>5/8</u>	<u>2/23</u>
	probable alto	probable bajo
colitis neutropénica	3	0
gastroenteritis	1	1
faringitis	1	1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 8. Diagnósticos de comorbilidad en pacientes portadores de leucemia aguda del grupo de los no clasificados con neutropenia y fiebre de probable alto riesgo

<u>PROBABLE ALTO RIESGO</u>	
<u>comorbilidad</u>	
<u>SIGNOS</u>	<u>Signos / episodios</u> <u>4/8</u>
Deshidratación	3
insuficiencia respiratoria	1

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Tice A Outpatient parenteral antibiotic therapy for fever and neutropenia *Infectious Disease Clinics of North America* 1998; 12 (4). 963-77
- 2 Aquino V, Thaczewski, Buchanan G Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer *Clinic Infect Dis* 1997, 25 74-8
3. Rolston K New trends in patient management. risk-based therapy for febrile patients with neutropenia *Clin Infect dis* 1999, 29: 515-21
4. Griffin T, Buchanan G. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever. implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital *J Pediatr* 1992; 121: 28-33.
- 5 Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner H, Nock R, Favero A, et al Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 (5). 1108-15.
- 6 Huges W, Armstrong D, Bodey G, Brown A, Edwards UJ, Feld R, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
- 7 Hughes W, Pizzo P, Wade J, Armstrong D, Webb Douglas and Young L. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients *Clin Infect dis* 1992; 15 (suppl 1) S206-15.
- 8 Freischhack S. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21 (9) 893-200
- 9 Gary R, Konsler G, Dunaway R, Gold S, Cooper H and Wells R Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition *J Pediatr* 1994, 124 (5) 703-08
- 10 Kern W, Cometta A, Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H et al Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy *N Engl J Med* 1999; 341 312-8.
- 11 Mustafa M, Aquino V, Pappo A, Tkaczewski I, and Buchanan G A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia *J Pediatr* 1996, 128 (6). 847-9
- 12 Malik I, Abbas Z, Karim M Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients *Lancet* 1992; 339 (2): 1092-6
13. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J. A et al. Double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy *N Engl J med* 1999, 341 (5) 305-11.



- 14 Rolston K, Rubestein E, Freifeld A. early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infectious Disease Clinics of North America* 1996; 10 (2): 223-37.
15. Bash r, Katz J, Cash J and Buchanan G. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia *Cancer* 1994, 74 (1): 189-96
- 16 Paganini h, Sarkis C, Martini M, Zubizarreta P, Casimir L, Fernandez C, et al. Oral administration of cefexime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88 (12): 2848-52
- 17 Rubestein E, Rolston K, Benjamin R, Loewy J, Escalante C, Manzullo E, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer *Cancer* 1993, 71 (11). 3640-46
- 18 Hidaigo M, Hornedo J, Lumbreras C, Trigo m, Colomer R, Perea S. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever *Cancer* 1999, 85 (1). 213-9
19. Malik I, Khan W, Karim M, Aziz Z, and Knah A. feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98: 224-31
- 20 Volkow P. Fiebre y neutropenia ¿Conviene la antibiototerapia oral? *Enfermedades Infecciosas y microbiología* 2000; 20 (2) 53-55.
- 21 Beryl A and Heather A. Management of febrile neutropenia in low risk cancer patients *N Engl J Med* 1999; 341: 305-11.
- 22 Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? *Clinic Infect Dis* 1999; 29: 508-14

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN