

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE EL PRONÓSTICO DE LOS  
PACIENTES CON CÁNCER, DURANTE LOS EPISODIOS DE  
NEUTROPENIA Y FIEBRE CON TRATAMIENTO  
ANTIMICROBIANO EMPÍRICO.**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA  
ESPECIALIDAD EN  
**PEDIATRÍA**

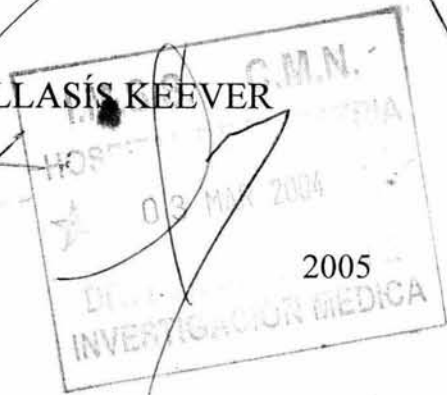
**PRESENTA**

**DR. RODOLFO RIVAS RUIZ**

**TUTOR: MIGUEL ÁNGEL VILLASÍS KEEVER**



México, D.F.



m343146

SUBDIVISIÓN DE ACREDITACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



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.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS**

**para obtener el diploma de Pediatría Médica:**

**Revisión sistemática sobre el pronóstico de los pacientes con  
cáncer, durante los episodios de neutropenia y fiebre con  
tratamiento antimicrobiano empírico.**

**Alumno:**

**Dr. Rodolfo Rivas Ruiz**

**Tutor:**

**Dr. Miguel Ángel Villasís Keever**

**Enero 2005**

## Resumen

**Objetivo.** Describir las variables independientes y dependientes que han sido estudiadas sobre el pronóstico de los pacientes con cáncer durante los episodios de neutropenia y fiebre que reciben tratamiento antimicrobiano empírico.

**Estrategia de búsqueda.** Se realizó una búsqueda en la plataforma OVID-Medline, desde 1966 hasta julio del 2004.

**Criterios de selección.** Estudios primarios, publicados en extenso, en revistas revisadas por pares, en español, inglés, alemán o francés, con pacientes de cualquier edad, sexo y tipo de neoplasia. Donde se estudiaron los episodios de neutropenia y fiebre, y donde los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano empírico.

**Recolección y análisis de los datos.** Dos investigadores, de manera independiente, revisaron 855 resúmenes, de los que se seleccionaron para la revisión en extenso 139 trabajos, siendo 39 los que cumplieron con los criterios de inclusión. Los estudios no fueron combinados de manera cuantitativa, debido a la heterogeneidad que existió entre las variables de los estudios. Para controlar la heterogeneidad de las variables se dividieron los artículos de acuerdo al grupo de edad involucrado y el diseño del estudio.

### Resultados

Se incluyeron 39 artículos para ser incluidos en la revisión sistemática. De estos, 24 fueron realizados en pacientes en edad pediátrica. Ocho fueron cohortes y 16 ensayos clínicos. En el grupo de adultos se encontraron 15 estudios, de los cuales, 6 fueron ensayos clínicos y 8 cohortes.

**Variables dependientes:** En el grupo de cohortes en pacientes pediátricos, la variable dependiente más investigada fue la bacteriemia (67%). En los estudios realizados en adultos la variable más estudiada como desenlace fue la muerte (67%), seguida por las complicaciones médicas en el 50%.

La principal variable independiente fue el no tener datos de co-morbilidad en ambos grupos de edad, lo cual fue definido como: no tener inestabilidad hemodinámica, dolor abdominal, náusea y vómito, diarrea, cambios neurológicos o de estado mental. Sin embargo, se observó que existe una amplia gama de variables independientes para definir al bajo riesgo. Los ensayos clínicos no muestran criterios homogéneos para establecer el bajo riesgo de presentar complicaciones o muerte.

### Conclusiones

Las variables utilizadas, tanto en las poblaciones como en los tipos de estudios, que investigan el pronóstico de los pacientes que cursan un evento de neutropenia y fiebre, con tratamiento antimicrobiano empírico, son heterogéneas. Por lo anterior, no es posible establecer si los criterios de bajo riesgo pueden ser utilizados para la atención de los pacientes con estas condiciones.

## Índice

Antecedentes	2
Justificación	6
Objetivo general	9
Hipótesis	10
Material y Métodos	11
Método de búsqueda	13
Resultados	16
Discusión	26
Conclusiones	31
Bibliografía	32
Anexos	41

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo nacional.

NOMBRE: Rodolfo Rivas Ruiz

FECHA: 12/04/2005

FIRMA: [Firma]

## Antecedentes

Las infecciones son comunes en los pacientes con cáncer que cursan con neutropenia; en la década de los años 70's se consideró la principal causa de muerte de los pacientes con leucemia.<sup>1</sup> Debido a que la evolución de las infecciones en los pacientes con cáncer que presentan neutropenia puede ser rápida y que en ocasiones (sobretudo en etapas tempranas) son difíciles de distinguir de los propios signos clínicos de la enfermedad de base, desde hace varias décadas las guías de tratamiento recomiendan hospitalizar a los pacientes e iniciar en forma temprana el tratamiento antimicrobiano empírico<sup>1,2</sup>. En estas guías se recomienda otorgar el tratamiento antimicrobiano por vía parenteral; sin embargo, en años recientes se ha descrito el uso de tratamientos ambulatorios en pacientes con "bajo riesgo" y por vía bucal, reportándose resultados similares con la aplicación de tratamientos hospitalarios<sup>2,3</sup>.

La evolución de los pacientes con cáncer que cursan con fiebre y neutropenia es heterogénea, es decir, no es similar en cada uno de los episodios. Por ejemplo, alrededor del 50% de los pacientes no desarrollan complicaciones que ponen en riesgo su vida o no desarrollan infecciones fatales<sup>4-6</sup>; entre el 10 y 24% de los pacientes cursan con fiebre persistente, neutropenia persistente (por más de 7 días) y bacteriemia<sup>7,8</sup>, choque séptico y sólo algunos llegan a la muerte (entre el 4-6%)<sup>9-11</sup>. Como consecuencia de esta heterogeneidad en los desenlaces (o pronóstico) de los episodios de neutropenia y fiebre se han tratado de establecer grupos pacientes que permitan tomar decisiones

diferenciadas. Uno de estos grupos es el llamado de “bajo riesgo” donde se clasifican los pacientes con baja probabilidad de desarrollar, entre otros, hipotensión, deshidratación, dificultad respiratoria o mucositis <sup>9,10</sup>; en particular, en este grupo es donde se ha probado la utilización del tratamiento antimicrobiano empírico de manera ambulatoria.

En los estudios para clasificar los pacientes con fiebre y neutropenia de acuerdo con su desenlace, en general, se establecen dos grupos: los de buen y los de mal pronóstico. Estos estudios se han basado, principalmente, en estudios observacionales donde se identifican variables clínicas y de laboratorio para asociarlas con el desenlace; incluso, en algunos de estudios con algunas de las variables identificadas han desarrollado escalas pronósticas <sup>8-16</sup>. Los resultados de los estudios donde se han establecido escalas que predicen el pronóstico han sido satisfactorios, ya que clasifican a los pacientes adecuadamente en bajo y alto riesgo en alrededor del 80%; sin embargo, persiste un 20% donde no es posible predecir con certeza la respuesta al tratamiento antimicrobiano empírico de los pacientes con cáncer neutropenia y fiebre <sup>2,3</sup>.

De los estudios publicados que con mayor frecuencia son referidos por otros autores, tanto en niños como en adultos, sobre el pronóstico de los pacientes con cáncer durante los episodios de neutropenia y fiebre se puede identificar que se han incluido diferentes criterios, tanto para las variables independientes (factores asociados al pronóstico) como para las dependientes (desenlace o pronóstico). Por ejemplo, donde se menciona “bajo riesgo” los autores lo han definido como la ausencia de bacteriemia significativa <sup>7,10,14,16,17</sup>; o bien



pacientes sin hipotensión, falla respiratoria y/o alteraciones del estado neurológico<sup>9,11</sup>. En otros estudios, "readmisión hospitalaria" se ha utilizado como la variable de desenlace en pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano empírico ambulatorio<sup>14,17</sup>. El retiro de los antibióticos antes de los tres días de haber iniciado el tratamiento<sup>13,11</sup> y la resolución de la fiebre por cinco días consecutivos sin complicaciones serias<sup>15</sup>, son otras dos formas de definiciones para definir a los pacientes con buen pronóstico. De las diferentes definiciones de "bajo riesgo", la resolución de la fiebre por cinco días consecutivos sin complicaciones serias es la definición más aceptada<sup>2,15</sup>. Mientras que "alto riesgo" se ha definido como falla al tratamiento antimicrobiano empírico inicial<sup>18,19</sup>; y en pocos estudios han utilizado el fallecimiento como la variable de desenlace o de mal pronóstico<sup>8,20</sup>.

Al igual que con la variable dependiente, las variables independientes o los factores pronósticos asociados a un desenlace determinado ha sido distintos en los diferentes estudios. Por ejemplo, como factores asociados a bacteriemia se han identificado: la cuantificación sérica de proteína C reactiva<sup>6,7,21</sup>, y de las interleucinas IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, IL-8, y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ <sup>22</sup>. En otros estudios, las variables independientes identificadas han sido la presencia de hipotensión, ser portador de leucemia, la cuenta de plaquetas  $<50,000\text{mm}^3$  o la administración de quimioterapia dentro los primeros siete días previos al inicio del episodio de neutropenia y fiebre<sup>6,12</sup>. Aquino y cols. desarrollaron una escala para predecir la ausencia de bacteriemia con variables clínicas y de laboratorio; dentro de las primeras utilizaron "estar clínicamente bien" (afebril por más de 24 horas y la resolución de los signos de

los sitios de infección) y; dentro del grupo de laboratorio, la recuperación de la médula ósea (monocitos  $>0.1$  células/mm<sup>3</sup>)<sup>14</sup>. En otra escala para la misma variable de desenlace se identificó que la combinación de dos variables: monocitos  $>0.1$  células/mm<sup>3</sup> y presentar fiebre menor de 39° C, se asociaba al pronóstico<sup>4,10,12</sup>.

Con lo descrito anteriormente, se puede determinar que en los estudios donde se ha evaluado el pronóstico en los pacientes con cáncer durante los episodios de neutropenia y fiebre se han considerado distintas variables independientes y dependientes, lo cual seguramente repercute en la correcta estratificación<sup>23</sup> por grupos de riesgo. Por lo tanto, los criterios que apoyan las recomendaciones para una modificación a la administración del tratamiento antimicrobiano empírico en forma ambulatoria, no parecen estar basados en información consistente, en particular, para los pacientes pediátricos.

En resumen, como los estudios que han evaluado el pronóstico de los pacientes con cáncer neutropenia y fiebre no han sido consistentes, principalmente en lo que se refiere a las variables dependientes e independientes estudiadas<sup>6</sup>, en la actualidad aún se prefiere brindar el tratamiento convencional con la administración de medicamentos intravenosos dentro del hospital, y decidir el egreso de los pacientes hasta la resolución de la fiebre<sup>2-4,7,10,12-13,20</sup>. Sin embargo, esta alternativa lleva consigo disminución de la calidad de vida e incremento de los costos de atención<sup>8,11,20,24</sup> motivo por el cual se siguen buscando alternativas terapéuticas, tanto en pacientes adultos<sup>25-28</sup> como en niños<sup>17,20</sup>.

## Planteamiento del problema

El curso clínico de los pacientes que cursan con neutropenia y fiebre con cáncer y que reciben tratamiento antimicrobiano empírico, no es preciso puesto que cada episodio puede tener un desenlace distinto. Debido a este comportamiento heterogéneo, desde hace más de una década se empezaron a realizar estudios para identificar y clasificar a los pacientes que tendrán un “buen” o “mal” pronóstico durante estos episodios. En general, en los estudios realizados se han utilizado diferentes variables, tanto para el desenlace (pronóstico), como para las asociadas o predictoras con el desenlace lo cual los hace difícil de compara entre uno y otro. En contraste, las guías más recientes para el tratamiento para pacientes adultos recomiendan clasificar a los pacientes en bajo o alto riesgo para brindarles una forma diferente de administrar el esquema antimicrobiano empírico: ambulatorio o dentro del hospital.

Las preguntas de investigación son:

1. ¿Cuáles son las variables independientes y dependientes que han sido evaluadas en los estudios sobre el pronóstico de los pacientes con cáncer que cursan con neutropenia y fiebre que reciben tratamiento antimicrobiano empírico?
2. ¿Existe diferencia en la definición de “bajo riesgo” entre los estudios publicados en revistas con revisión por pares de los pacientes con cáncer durante los episodios de neutropenia y fiebre que reciben tratamiento antimicrobiano empírico?
3. ¿Existe diferencia entre los hallazgos de los estudios de niños y adultos con cáncer durante los episodios de neutropenia y fiebre que reciben tratamiento antimicrobiano empírico?

## **Objetivo general**

1. Realizar una revisión sistemática de los estudios publicados sobre el pronóstico de los pacientes con cáncer durante los episodios de neutropenia y fiebre, y que reciben tratamiento antimicrobiano empírico.

## **Objetivos específicos**

1. Describir las variables independientes y dependientes que han sido estudiadas sobre el pronóstico de los pacientes con cáncer durante los episodios de neutropenia y fiebre, y que reciben tratamiento antimicrobiano empírico.
2. Comparar las variables independientes y dependientes entre los estudios realizados en niños y adultos.
3. Comparar las variables independientes que definen al buen pronóstico o “bajo riesgo” de los pacientes con cáncer que reciben tratamiento antimicrobiano empírico, durante los episodios de neutropenia y fiebre.

## Hipótesis

1. Los estudios publicados sobre el pronóstico de los pacientes con cáncer, durante los episodios de neutropenia y fiebre bajo tratamiento antimicrobiano empírico son heterogéneos, ya que las variables independientes y dependientes son diferentes.
2. Las variables independientes y dependientes de los estudios de niños y los de los adultos con cáncer durante los episodios de neutropenia y fiebre que reciben tratamiento antimicrobiano son distintas.

## Justificación

En los pacientes con cáncer una de sus complicaciones más frecuentes es la neutropenia y fiebre, que motiva su hospitalización para brindarles tratamiento antimicrobiano empírico. Debido a la heterogeneidad de cada uno de los episodios en cuanto a su pronóstico, la tendencia actual en pacientes adultos es la estratificación de pacientes en “bajo y alto riesgo”<sup>2,3</sup>, tanto para determinar la eficacia del esquema antimicrobiano<sup>23</sup> como para disminuir los costos inherentes a la necesidad de hospitalización<sup>24</sup>; sin embargo, los estudios disponibles hasta el momento no aportan información consistente en cuanto a la identificación y definición de las variables dependientes como las independientes.

En las últimas décadas, en parte, debido al incremento exponencial del conocimiento y a que existen estudios con hallazgos diferentes y contradictorios, las revisiones sistemáticas y los meta-análisis han tenido un papel cada vez más importante para la toma de decisiones y en las recomendaciones para otorgar las mejores medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento en muchas áreas de la medicina<sup>30</sup>. De ahí que una revisión sistemática sobre el pronóstico de los pacientes con cáncer que cursan con neutropenia y fiebre, podrá brindar una perspectiva sobre el estado del conocimiento sobre el tema y ofrecer recomendaciones para la toma de decisiones, o bien, para la realización de otros estudios.

## **Material y métodos**

### **1. Lugar de realización del estudio**

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **2. Diseño**

Revisión sistemática de la literatura.

### **3. Universo de trabajo**

Estudios publicados en revistas de circulación periódica con revisión por pares, donde se hayan evaluado pacientes con cáncer que cursaran con neutropenia y fiebre, que hubieran recibido tratamiento antimicrobiano empírico.

### **4. Criterios de selección**

#### **Inclusión:**

- a) Estudios primarios.
- b) Publicados en español, inglés, alemán o francés.
- c) El enfoque principal de los estudios fue sobre los episodios de neutropenia y fiebre.
- d) Los pacientes incluidos en los estudios pueden ser de cualquier edad, sexo y tipo de neoplasia, y con cualquier tipo de tratamiento antimicrobiano empírico.

#### **No inclusión:**

- a) Estudios donde se incluyeron pacientes con padecimientos distintos al cáncer.
- b) Estudios en los cuales no se obtuvo el artículo en extenso.

Exclusión:

- a) Publicaciones en las cuales no se pudo determinar o extraer la información sobre las variables dependientes o independientes.

## **5. Variables**

### **Dependientes**

- a) Desenlace estudiado:
  - “bajo riesgo”, por ejemplo resolución de la fiebre en menos de cinco días.
  - “alto riesgo”, por ejemplo readmisión hospitalaria, recurrencia de la fiebre posterior al abandono de los antimicrobianos, bacteriemia, falla al tratamiento, choque séptico, muerte.

### **Independientes**

1. Variables clínicas, por ejemplo factores o características clínicas asociadas con el pronóstico de los pacientes con cáncer durante un episodio de neutropenia y fiebre.
2. Variables de laboratorio o gabinete asociadas con el pronóstico de los pacientes con cáncer durante un episodio de neutropenia y fiebre.
3. Escalas pronósticas donde se incluyeran variables clínicas y/o de laboratorio asociadas con el pronóstico de los pacientes con cáncer durante un episodio de neutropenia y fiebre.

### **Otras variables**

- a) Autores del estudio.
- b) Lugar de realización del estudio.
- c) Año de realización del estudio.



- d) País de realización del estudio.
- e) Objetivo del estudio.
- f) Diseño del estudio.
- g) Características de los pacientes.
- h) Número de pacientes incluidos en cada estudio.
- i) Edad de los pacientes.
- j) Tipo de neoplasias de los pacientes.
- k) Tipo de tratamiento antimicrobiano empírico empleado.
- l) Tipo de tratamiento antineoplásico empleado.
- m) Grado de neutropenia o número de neutrófilos absolutos, al inicio del estudio.
- n) Características del lugar donde se atendieron a los pacientes.
- o) Tratamiento Hospitalario
- p) Tratamiento Ambulatorio

## 6. Método de búsqueda de los artículos publicados

Se realizó la búsqueda de los títulos y resúmenes de los artículos en las bases electrónicas Medline, desde 1966 hasta el mes de julio del 2004, utilizando la plataforma del sistema OVID.

La estrategia para la identificación de artículos se basó en los términos MeSH (medical sub-headings), incluyendo, entre otros: "*Neutropenia*", "*Fever*", "*Neoplasm*" *Febrile neutropenia*"; además de los términos recomendados <sup>30</sup> para la localización de artículos sobre pronóstico ("cohort studies"; "mortality", "follow-up studies").

Con el objeto de validar la estrategia de búsqueda desarrollada, los artículos que se incluyeron en los antecedentes <sup>2,6-10,11-13,15</sup> sirvieron de punto de referencia. La estrategia que fue más sensible y que identificó todos estos artículos fue la que se utilizó para la identificación de los títulos y resúmenes que constituyeron la primera fase de la revisión sistemática.

## **7. Selección de los estudios**

De la estrategia de búsqueda seleccionada se obtuvieron los resúmenes de los artículos seleccionados. Se revisaron en forma independiente todos los resúmenes por los dos investigadores principales (RRR, MAV); cada revisor seleccionó los resúmenes que consideró cumplieron con los criterios de selección. Una vez terminado este proceso, se compararon las listas de ambos, y se incluyeron sólo los resúmenes donde los dos revisores coincidieron. En los casos de desacuerdo, la inclusión o exclusión del resumen particular se efectuó por consenso.

Una vez seleccionados los resúmenes se procedió a conseguir los artículos en extenso. Al tener disponibles los artículos en extenso, se entregó una copia de cada uno a dos revisores. Cada artículo fue leído por cada uno de los revisores en forma independiente para determinar si cumplían con los criterios de selección. El proceso para la inclusión de cada artículo fue igual que con la selección de los resúmenes, por consenso. Los artículos que fueron elegidos en esta fase, fueron los que cumplieron con los criterios de selección y fueron los que finalmente constituyeron los estudios que se utilizaron para presentar los resultados de la revisión sistemática.

## **8. Extracción de la información**

De los artículos en extenso incluidos, se buscaron e identificaron las variables a estudiar. La extracción de la información fue también independiente por los dos revisores, la cual se efectuó en formatos previamente diseñados. La extracción de la información sobre las variables estudiadas también se comparó, a fin de determinar la concordancia entre los dos observadores.

## **9. Síntesis de la información**

Para facilitar la descripción de los hallazgos, se decidió presentar la información de acuerdo con las variables con las variables independientes y dependientes, y diferenciando los estudios por la edad de los pacientes (niños y adultos).

Debido a que, en general, los estudios se consideraron heterogéneos no se realizó análisis cuantitativo (meta-análisis).

## **10. Aspectos éticos**

El presente protocolo se sometió a evaluación por el Comité de Investigación del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, siendo aprobado, posteriormente se presentó y fue aprobado por la Coordinación Delegacional de Investigación en salud el 31 de agosto del 2004 (anexo 7).

## Resultados

### Estrategia de búsqueda de estudios

En el Cuadro 1 se describe la estrategia final que se utilizó para la identificación de las publicaciones. Como se observa en la Figura 1, los 855 resúmenes fueron revisados por los dos autores y se seleccionaron un total de 139; en el 90% ambos estuvieron de acuerdo, tanto para los que se incluyeron como los que se excluyeron. De los 139, hasta el momento de la realización de este manuscrito se habían localizado 117 artículos en extenso.

Con excepción de 10 publicaciones, hubo una buena concordancia para la selección de los estudios que forman este reporte. De los 117 estudios en extenso, se seleccionaron 37 publicaciones que cumplieron los criterios de selección. En dos publicaciones se describe el mismo estudio <sup>44,46</sup> pero se reportan resultados diferentes.

Los 37 publicaciones fueron en inglés, y 24/37 publicaciones fueron estudios de pacientes en edad pediátrica. Para responder a los objetivos del estudio, las 37 publicaciones se separaron en dos grupos:

1. Estudios (cohortes) que han evaluado factores o variables asociadas a un desenlace favorable (“bajo riesgo”), tanto en niños (nueve estudios), como en adultos (seis estudios).
2. Estudios (ensayos clínicos controlados) que han utilizado criterios de “bajo riesgo” para evaluar diferentes esquemas de terapia antimicrobiana empírica para el tratamiento de los episodios de fiebre y neutropenia en niños (16 estudios) y en adultos (seis estudios).

## **Estudios sobre el pronóstico de los pacientes con fiebre y neutropenia**

Se pudo determinar que los primeros estudios del pronóstico de neutropenia y fiebre se realizaron en adultos, y posteriormente se publicaron estudios en niños.

De los estudios seleccionados de este grupo, nueve correspondieron a estudios para determinar el pronóstico de los episodios de fiebre y neutropenia en niños con cáncer (Cuadro 2). El primero se publicó en el año 1990 y el más reciente en el 2002. Con excepción de dos realizados en Chile, los demás fueron llevados a cabo en Canadá (n = 1) y EUA (n = 6). Cinco estudios fueron prospectivos y cuatro retrospectivos. En todos los estudios, los niños incluidos se les brindaron tratamientos antimicrobianos empíricos. El número de eventos de neutropenia y fiebre incluidos varió de 96 hasta 1171; ocho estudios fueron realizados en un solo centro hospitalario <sup>7,11,14,17,34,39-42</sup>, un estudio se realizó en tres <sup>38</sup>.

Los seis estudios seleccionados y que se realizaron con pacientes adultos con cáncer se describen en el Cuadro 3. El primero se publicó en el año 1988 y el más reciente en el 2004. Los estudios se realizaron en España (n = 2) Alemania (n = 1) y EUA (n = 3). Cinco fueron prospectivos <sup>9,15,35-37</sup>, y uno retrospectivo <sup>8</sup>. Como en los estudios de niños, todos los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano empírico, con diferentes esquemas. El número de pacientes incluidos varió de 104 hasta 756. Cuatro estudios fueron realizados en un solo centro hospitalario <sup>8,15,35-37</sup>; mientras un estudio se desarrolló en dos hospitales <sup>9</sup>.

### **Variables dependientes evaluadas**

Como se observa en el Cuadro 2, en los nueve estudios de niños han existido diferencias en los términos y en el número de desenlaces que se han evaluado; en seis se describió uno desenlace <sup>4,16,17,33,34,39</sup>; en dos estudios, dos desenlaces <sup>7,11</sup>; y en dos estudios, tres <sup>4,16</sup>. En cuanto a las definiciones de los desenlaces, en cinco estudios utilizaron la bacteriemia como variable dependiente <sup>16,33-34</sup>; mientras que Santolaya y col. <sup>11</sup> en sus dos estudios utilizaron el término infección bacteriana invasiva. Si bien, ambos términos pudieran significar lo mismo, Santolaya y col. lo definieron como infección bacteriana invasiva mientras que el resto lo definen simplemente como bacteriemia. La diferencia radica sólo en el término, ya que la descripción en ambos casos es similar. La infección bacteriana invasiva en los estudios de Santolaya y col. se define como uno o más hemocultivos positivos, (con excepción de *Staph. species*, que requería como mínimo dos cultivos positivos) o bien, un cultivo positivo de un sitio estéril (LCR, catéter venoso central, orina). Mientras que el resto definen la bacteriemia como positiva al aislar a organismos de sangre tomados del catéter o puerto; en caso de haber aislamiento de *Staphylococcus*, debía haber sido en dos ocasiones.

Por otro lado, en dos estudios determinaron el pronóstico con la variable muerte <sup>14,16</sup>. Mientras que Aquino y col. <sup>14</sup> y Mullen y col. <sup>4</sup>, a fin de determinar la posibilidad de brindar el esquema antimicrobiano empírico en forma ambulatoria, evaluaron como variable dependiente a la readmisión hospitalaria. En cuanto a las variables dependientes estudiadas en los seis estudios de adultos, se observó que existen diferencias con los estudios de niños. La

variable más frecuentemente evaluada ha sido la muerte (cuatro estudios) <sup>8,9,15,37</sup>. En un estudio <sup>35</sup> se consideró como variable dependiente a la lisis de la fiebre en menos de siete días. Recientemente, Jimeno y col. <sup>36</sup> evaluaron a la bacteriemia como variable dependiente, y la definieron como: el desarrollo de uno o más hemocultivos positivos, (con excepción de las especies de *Staphylococcus* que requerían un mínimo de dos cultivos positivos) o bien, la obtención de un cultivo positivo de un sitio estéril: líquido cefalorraquídeo, catéter venoso central, o en orina. Por su parte Kern y col. <sup>37</sup> evaluaron a la infección documentada microbiológicamente, lo cual podría representar lo mismo que la bacteriemia; sin embargo, su definición sólo incluyó el crecimiento de gérmenes Gram negativos en uno o más hemocultivos, al inicio del evento de neutropenia y fiebre.

De los estudios en adultos, destaca el estudio de Klastersky y col. <sup>15</sup> que a diferencia de los cinco restantes, es un estudio multicéntrico donde incluyeron en forma prospectiva a 756 pacientes de 10 hospitales europeos. También es de comentar que en este estudio el análisis se realizó en base a pacientes; en otros estudios se describen los eventos, donde se pueden incluir en más de una ocasión al mismo paciente. A partir de un modelo de regresión logística múltiple se obtuvieron los factores asociados a la muerte; estas variables son con las que proponen su escala denominada de MASCC por sus siglas en inglés :Multinacional Association for Supportive Care in Cancer. <sup>15</sup>:

### **Variables independientes evaluadas**

Como se observa en los Cuadros 5 y 6, en comparación con las variables dependientes, las variables independientes que se han asociado con los

desenlaces son muy diferentes entre los diferentes estudios. Cabe señalar que en estos dos cuadros sólo se incluyeron las variables que han resultado estadísticamente significativas; de esta forma es fácil comprender que el número de variables estudiadas ha sido muy alto (por ejemplo, en el estudio de Klastersky y col. se evaluaron 44 variables que resultaron significativas en el análisis univariado).

En cada uno de los nueve estudios de niños las variables descritas son las que se asociaron a un buen pronóstico, es decir, a la ausencia de bacteremia, complicaciones médicas o de muerte. En estos nueve estudios se obtuvieron un total de 19 variables (Cuadro 4). Lo que más frecuentemente ha sido evaluado han sido variables relacionadas con las características clínicas al momento de la evaluación clínica; las cuales, en general, se basan en la ausencia de signos o síntomas clínicos (diferentes a la fiebre): en cuatro estudios <sup>7,11,33,53</sup> se utilizó la misma definición de la ausencia de co-morbilidad. Esta misma definición podría considerarse como “buena apariencia clínica”, de acuerdo con lo descrito por Aquino y col. y por Mullen y col.<sup>44,46,53</sup>; sin embargo, los primeros <sup>53</sup> utilizaron ambos términos. El término “buen estado clínico” responde al valor que se le da a la observación del clínico, sin tener criterios explícitos en cada uno de los artículos. También desde el punto de vista clínico parece ser importante la enfermedad de base, en tres estudios <sup>7,11,33</sup> se identificó a las leucemias y linfomas como entidades de mayor riesgo para un mal desenlace. Un aspecto interesante es que en dos estudios <sup>17, 34</sup> la magnitud y duración de la fiebre se han asociado al pronóstico.

Las variables de laboratorio también han resultado asociadas a los desenlaces en seis estudios <sup>13,27,42,43,47,53</sup>, sobretodo la cuenta de neutrófilos, monocitos y



de plaquetas. Por su parte, en los dos estudios de Santolaya y col.<sup>7,11</sup> identificaron el incremento en los valores de proteína C reactiva asociado a un mal pronóstico.

En los estudios de adultos (Cuadro 5), las variables independientes son muy similares a los de los estudios en niños. Sin embargo, en prácticamente todos los estudios relacionan más el pronóstico con el estado clínico de los pacientes, más que las variables de laboratorio. También llama la atención que los estudios en adultos tienen criterios más homogéneos: en 5/6 la ausencia de comorbilidad es la variable más estudiada<sup>8,9,15,35,36</sup>, en el sexto estudio, Kern y col.<sup>37</sup> identificaron a la ausencia de neumonía o de infección focal asociada a bacteriemia y muerte.

En 4/6 estudios<sup>8,9,15,36</sup> se consideró el lugar del inicio del evento de neutropenia y fiebre; el inicio del episodio en el hogar se identificó como asociado a bajo riesgo para bacteremia<sup>36</sup> o para muerte<sup>8-9,15</sup>. En tres estudios<sup>8,9,36</sup> se identificó el estado del cáncer ("bajo control") como factor asociado a un buen pronóstico. Al igual que en los estudios en niños, también el tipo de tumor se ha estudiado: en dos estudios encontraron que los tumores sólidos se asociaron a la ausencia de bacteriemia o de muerte<sup>15,36</sup>.

A diferencia de los estudios de niños, las variables de laboratorio estudiadas son mediadores inmunológicos y no la cuenta de células; de esta forma se ha determinado que la interleucina 8<sup>35</sup> y la procalcitonina<sup>36</sup> se asocian con infección sistémica. Solamente García-Suárez y col.<sup>35</sup> mencionan en su estudio a la "neutropenia anticipada < 7 días" (disminución en el número de neutrófilos después de siete días de haber terminado la administración de quimioterapia), como asociado al desenlace.

## Validación de las variables independientes estudiadas

En cuanto a la validez de los resultados, se puede señalar que pocos estudios han sido validados prospectivamente <sup>8,15,11,17</sup>. En el caso de los criterios de Talcott y cols <sup>8,9</sup>, inicialmente proponen los criterios basados en una cohorte histórica y lo validan dos años después de manera prospectiva en 1992. Con estos criterios se reportan el 5% de complicaciones. Klastersky y col. <sup>15</sup> realizaron la validación de la escala MASCC con un grupo de pacientes distinto al elegido para hacer la escala.

En niños, el grupo de Klassen y col. <sup>17</sup>, diseñaron y validaron una regla de predicción clínica que pretende mejorar la atención de pacientes con neutropenia y fiebre identificando el riesgo de desarrollar infección bacteriana significativa (IBS), con base en cuatro parámetros clínicos: encontrarse sin morbilidad, con cultivos negativos en las primeras 48 horas de evolución, resolución de la fiebre (< 38°C) por lo menos 24 horas previo al egreso, cultivos negativos a *P. Aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (Cuadro 6). Con este modelo se presentaron 8-12% IBS en el grupo de bajo riesgo. En Chile se propuso <sup>11</sup> y posteriormente se validó <sup>7</sup> un modelo de predicción de infección bacteriana invasiva, basado en cinco variables clínicas y de laboratorio (Cuadro 4), que son tomados al ingreso del paciente. Con este modelo de predicción en su más bajo estrato, se encontraron un 8% de infecciones bacterianas.

### **Utilización de criterio de bajo riesgo para brindar tratamiento antimicrobiano empírico**

La estrategia de búsqueda de estudios sobre el pronóstico de los pacientes con cáncer durante los episodios de fiebre y neutropenia, condujo a la inclusión de estudios donde se ha utilizado el “bajo riesgo” como criterio de inclusión para la evaluación de los tratamientos con la terapia antimicrobiana empírica. Como se observa en los Cuadros 6 y 7, a pesar que el estudio de los factores asociados al pronóstico se iniciaron en adultos, se obtuvieron más estudios de este tipo en pacientes pediátricos (n = 16) que de adultos (n = 6).

En los ensayos clínicos en niños, las variables más usadas fueron las clínicas: 12 usaron el término “sin co-morbilidad asociada”, definida, en general, como: sangrado descontrolado, hipoglucemia refractaria, hipocalcemia, hipotensión, estado mental alterado; o bien, insuficiencia renal, hepática o falla respiratoria o hipoxemia; y en tres estudios la definieron como “buena condición clínica”. Es de hacer notar, que a diferencia de los años anteriores, a partir los estudios reportados del año 2000, el resto no incluyen alguna variable de laboratorio.

### **Utilización de escalas de bajo riesgo**

En los estudios recabados en este estudio, tanto los de niños como los de adultos, se han utilizado escalas para definir bajo riesgo como criterio de inclusión. Sin embargo, a pesar que en la mayoría de los trabajos citan a los autores de las escalas, en los criterios de inclusión terminan modificándolos. En niños el uso de escalas se menciona poco, y se tiende a usar criterios propios de cada autor. Las modificaciones identificadas de las escalas encontradas, fueron la mezcla de tres escalas de bajo riesgo (Talcott, Lucas, Klassen) para

generar la definición de bajo riesgo para egreso temprano <sup>40</sup>. Friedfeld y col. utilizaron en pacientes pediátricos la escala de Talcott <sup>9</sup>, pero agregaron dos variables más: no presentar infección relacionada al catéter y mantenerse sin nuevo infiltrado pulmonar. El mismo grupo de Santolaya y col. modificó sus criterios propuestos previamente como: 1) sin infección focal localizable (neumonía, celulitis extensa, meningitis o pielonefritis) 2) estar hemodinámicamente estable, y 3) tener cultivos negativos al momento de la admisión; a estos tres criterios agregaron la medición de la proteína C reactiva ( $\leq 40\text{mg/dl}$  en el día 1 y 2), como variable asociada al pronóstico <sup>47</sup>.

Asimismo en los estudios de adultos se modificaron las escalas de bajo riesgo planteados por los autores originales. Como Aquino y col. quienes cambiaron la escala de Lucas, agregando la variable "encontrarse clínicamente bien" y la cuenta de fagocitos <sup>53</sup>. Otra escala modificada fue la de Talcott <sup>9</sup>, donde en dos ensayos clínicos se refiere como criterios de ingreso de bajo riesgo <sup>27,45</sup> pero en ninguno de los dos estudios se llevó a cabo tal como fue publicada: la escala original de Talcott, tiene criterios de bajo riesgo tres características clínicas: 1) inicio del evento de neutropenia y fiebre en su hogar, 2) cáncer bajo control, y 3) sin co-morbilidad concurrente seria. Malik y col. <sup>25</sup> e Hidalgo y col. <sup>45</sup> agregaron a la escala original, la no presentación de infección focal seria (neumonía, celulitis extensa, meningitis o pielonefritis) y la ausencia de hipercalcemia, falla cardíaca, hepática o renal.

## Discusión

El objetivo principal del presente estudio fue la identificación de todas las publicaciones donde se ha tratado de identificar los factores asociados al pronóstico de los episodios de fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer. En este sentido, con la estrategia de búsqueda descrita se obtuvieron las publicaciones de las revistas que se listan en Index Medicus de 1966 a abril del 2004. Si bien, la búsqueda en una sólo base de datos pudiera traer como consecuencia no tener disponible toda los artículos que se han descrito al respecto, el Index Medicus es una de las bases de datos más grande de revistas médico-científicas. Esta base se puede comparar con Excerpta Medica (Current Contents); sin embargo, la primera tiene la ventaja de tener un sistema de registro más estandarizado (a través de los términos MeSH: Medical SubHeadings) lo que facilita la localización de artículos. Por lo anterior, los resultados descritos en el presente estudio pueden considerarse confiables; sin embargo, hay que considerar que este es un reporte preliminar puesto que la descripción sólo se basa en aproximadamente el 85% de las 177 publicaciones seleccionadas. En el momento del corte de la información no se habían conseguido 22 publicaciones en su versión en extenso.

Con los resultados obtenidos, y de manera muy general, se puede afirmar que hasta el momento los estudios que se han realizado para identificar al grupo de pacientes denominado de bajo riesgo durante los episodios de neutropenia y fiebre son muy diversos y con metodologías diferentes. Pero sobretodo que no existe un consenso claro en la definición de las variables dependientes y en las independientes, en especial al comparar los estudios de niños con los de

adultos. Este hecho ya había sido comentado por un grupo de expertos en el 2002 <sup>2</sup> donde se insiste en la importancia de seguir ciertos pasos para garantizar la homogeneidad y reproducibilidad en los estudios donde se evalúe la terapia antimicrobiana empírica, para el tratamiento de los episodios de fiebre y neutropenia; estos comentarios provienen de estudios realizados al final de la década de los 80's y principios de la de los 90's <sup>55</sup>.

Con respecto a las variables dependientes, hasta el momento es más claro que en los diferentes estudios se han evaluado aproximadamente los mismos desenlaces, pero para identificarlo se tienen que separar los estudios de adultos y niños. En los primeros se ha estudiado más frecuente como desenlace a la muerte <sup>8,9,15,37</sup>, mientras que en los segundos, en prácticamente todos los estudios seleccionados se ha utilizado la infección sistémica documentada desde el punto de vista microbiológico <sup>4,16-17,33,34,38</sup>. Algo que es importante señalar es que la variable muerte no tiene ninguna forma de confundirse, por lo que no parece necesario una definición operacional; sin embargo, la infección sistémica o bacteriemia ha tenido diferentes definiciones, tales como simplemente bacteriemia (definida como aislamiento de gérmenes en sitios usualmente estériles como sangre, catéter u orina), hasta el concepto de infección bacteriana invasiva que se define como la ocurrencia de bacteremia <sup>7,11</sup>. Lo anterior pone en relieve que es necesario que los autores de nuevos estudios traten de evaluar o validar los desenlaces que ya han sido utilizados por otros autores, como recientemente lo realizaron en Sudáfrica <sup>56</sup>, a partir de la escala MASCC.

El escenario de las variables independientes no es tan favorable; como se describió en los resultados, los diferentes estudios han evaluado múltiples

factores, lo que hace difícil saber con exactitud cuáles son las variables más importantes para predecir el pronóstico de los pacientes con neutropenia y fiebre. Si bien, algunas se pueden agrupar, como el caso de la ausencia de comorbilidad, también es necesario tener en cuenta que no son muy precisas las definiciones utilizadas en los diferentes estudios. Por ejemplo, no es claro si con sólo la presencia de alguna de las co-morbilidades señaladas hacen a un individuo de alto riesgo o con menor probabilidad de un buen desenlace (bajo riesgo). En la escala de MASCC <sup>15</sup> esto parece ser más preciso; son siete elementos o factores que se deben considerar: 1) peso de la enfermedad (con síntomas leves o moderados), 2) sin hipotensión, 3) sin enfermedad obstructiva crónica, 4) tipo de tumor (sólidos, o bien, cuando no ha habido infecciones previas por hongos en caso de enfermedades hematológicas), 5) estado del paciente en su domicilio, 6) sin deshidratación y 7) edad menor de 60 años. El problema estriba en que hay elementos que son subjetivos, lo que hace difícil su reproducibilidad, tal es el caso de la primera y quinta variable. En esta misma situación estaría la escala propuesta por Santolaya y col <sup>11</sup>; sin embargo, en su modelo propuesto (proteína C reactiva, presencia de hipotensión, remisión de la leucemia, cuenta plaquetaria  $\leq 50,000/\text{mm}^3$ , intervalo de  $\leq 7$  días desde la última quimioterapia) tiene el problema que sólo la ausencia de todas estas variables definen al grupo de bajo riesgo, mientras que los grupos intermedios, tienen un desempeño pobre en la predicción del riesgo de infección bacteriana invasiva. A pesar que fue un estudio prospectivo y que su escala fue validada, es conveniente mencionar que sólo un número reducido de los pacientes tuvieron la condición de infección bacteriana invasiva (5% de los episodios de neutropenia y fiebre). Esto puede explicarse porque las

variables seleccionadas pueden considerarse como extremas, como el estado de choque (hipotensión al ingreso), o bien, el punto de corte más alto de los niveles de proteína C reactiva. Este modelo desarrollado en Chile, no se ha evaluado en otros países para conocer su reproducibilidad; los mismos autores que lo propusieron han publicado ya varios estudios, el más reciente es de septiembre del 2004 <sup>54</sup>.

Otro punto a considerar es el tipo de variables que se han estudiado, en general, han sido variables clínicas; sin embargo, existe información <sup>6,7,21,22</sup> que apoya que algunas variables que tienen que ver con la respuesta inmunológica de los individuos (por ejemplo, proteína C reactiva, interleucinas y procalcitonina), se asocian con el pronóstico; por lo que, en otros estudios se deberían considerarse. De ahí que, a pesar de las recomendaciones del año 2002 para el uso de la escala de Talcott o MASCC en pacientes adultos <sup>15</sup>, la evolución de la investigación en esta área posiblemente modifique estas recomendaciones.

El reconocimiento que existen grupos de pacientes distintos, es decir, donde los resultados de la terapia antimicrobiana empírica tendrán desenlaces distintos, han hecho que se recomiende <sup>2</sup> su estratificación en dos: pacientes de bajo riesgo y pacientes sin esta condición. Lo anterior porque la probabilidad de muerte o bacteriemia es diferente y, entonces, cuando se evalúa la terapia antimicrobiana empírica sin considerar esta condición, las conclusiones pueden estar sesgadas. Esta afirmación se tendrá que ver reflejada en estudios, como meta-análisis, donde se comparen pacientes con y sin esta condición. También se pudo observar que, hasta el momento, en los ensayos clínicos que evalúan la terapia antimicrobiana empírica y que se basan en



escalas previamente evaluadas (como la de Talcott y col.) para la selección de los pacientes, no se respetan los hallazgos de los autores originales de la escalas e incluyen otras variables. Esta es otra razón para que en este momento no se pueda establecer con certeza si la utilización de estas escalas, realmente ha cambiado la morbilidad o mortalidad de los pacientes con cáncer durante los episodios de fiebre y neutropenia.

## **Conclusiones**

1. Las variables dependientes e independientes utilizadas en los estudios para determinar el pronóstico de los sujetos con cáncer, durante los episodios de neutropenia y fiebre son diferentes si se trata de pacientes niños o adultos.
2. En los estudios de niños, la variable dependiente más estudiada es la bacteriemia; mientras que la variable independiente que más se asocia a un resultado favorable es la ausencia la co-morbilidad significativa.
3. En los estudios de adultos, la variable dependiente más estudiada es la muerte; mientras que la variable independiente que más se asocia a un resultado favorable es la ausencia la co-morbilidad significativa.
4. Existe una amplia diferencia en el significado de las variables independientes, por lo que es difícil establecer cuáles son las variables o los factores que se asocian con un bien o mal desenlace.
5. En los estudios que se han utilizado criterios de “bajo riesgo”, las características clínicas de los sujetos incluidos han sido muy distintas; por lo cual no es posible determinar si la utilización estos criterios en poblaciones diferentes tenga algún impacto en la atención de los pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia.

## **Recomendaciones**

1. Realizar más y mejores estudios donde se validen las escalas hasta ahora propuestas, para determinar los factores asociados a un “bajo riesgo”, en los episodios de fiebre y neutropenia en los pacientes con cáncer.
2. Evaluar si la inclusión de sujetos con cáncer, fiebre y neutropenia, clasificados como de “bajo riesgo”, en los ensayos clínicos para la evaluación de la terapia antimicrobiana empírica tiene ventajas.

## Bibliografía

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-340.
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston K, Shenep JL, Young LS. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-751.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown A, Edwards J, Feld R, Pizzo PA, Rolston K, Shenep JL, Young LS. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-573.
4. Mullen CA, Buchanan GR. Early Hospital Discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: Identification and management of the low-risk Patient. *J Clin Oncol* 1990;81:998-2004.
5. Buchanan GR. Approach to treatment of the febrile cancer patient with low-risk neutropenia. *Hem - Oncol Clin North Am* 1993;7:919-35.
6. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Ped Oncol* 2002;39:77-85.
7. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, Cofre J, Enriquez N, O'Ryan M, Paya E, Salgado C, Silva P, Tordecilla J, Varas M, Villaroel M, Viviani, Zubieta M. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678-83.

8. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-8.
9. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
10. Klaasessen RJ, Goodman R, Pham BA, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;18:1012-9.
11. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofre J, Enriquez N, O'Ryan M, Paya E, Pilorget J, Salgado C, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-21.
12. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14:919-924.
13. Bash RO, Katz JA, Cash JV, Buchanan GR. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994;74: 189-96.
14. Aquino VM, Tkaczewski i, Buchanan GR. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997;25:74-8.
15. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038 51.
16. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77:7918.

17. Klaassen RJ, Allen U, Doyle J. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low risk with fever and neutropenia. *J Ped Hematol/Oncol* 2000;22:405-411.
18. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI. Outcome of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-59.
19. Miranda-Novales MG, Belmont-Martinez L, Villasis-Keever M: Empirical antimicrobial therapy in pediatrics patients with neutropenia and fever: Risk factors for treatment failure. *Arch Med Res* 1998;4:331-335.
20. Paganini H, Rodriguez-Brieschke T, Zubizarreta P, Latella A, Firpo V, Casimir L, Armada A, Fernandez C, Caceres E, Debbag R. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. *Cancer* 2001;91:1563-7.
21. Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG, Yan B, Chan YB, Fernández JA, Griffin JH, Hartman DL. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med* 2000;28:2209-16.
22. Soker M, Coipan L, Ece A, Deveciolu C, Haspolat K. Serum levels of IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, IL-8, and TNF-alpha in febrile children with cancer and neutropenia. *Med Oncol* 2001;18:51-7.
23. Elting LS. Stratification in clinical trials of febrile neutropenia. *Sup Care Cancer* 1998;6:457-61.
24. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000;18:3699-706.
25. Mallik IA, Khan WA, Karim M. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-3.

26. Rolston KVI. Outpatient management of febrile, neutropenic patients. *Infect Med* 1995;12:5-12.
27. Friefeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Eng J Med* 1999;341:305-11.
28. Garcia-Carbonero R, Cortes-Funes H. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999;85:21-39.
29. Bodey GP: Antibiotics in patients with neutropenia. *Arch Intern Med* 1984;144:1845-1851.
30. Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context. Bristol U.K. BMJ books. Segunda edición 2001.
31. Feinstein AR. Principles of Medical Statistics. CRC press company. 2002.
32. Mulrow C, Cook D. Systematic Reviews. ACP. 1998.
33. Alexander SW. Wade KC. Hibberd PL. Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Ped Hematol Oncol* 2002; 24(1):38-42.
34. Madsen K. Rosenman M. Hui S. Breitfeld PP. Value of electronic data for model validation and refinement: bacteremia risk in children with fever and neutropenia. *J Ped Hematol Oncol* 2002; 24:256-62.

35. Garcia-Suarez J. Krsnik I. Reyes E. De Miguel D. Hernanz N. Barr-Ali M. Burgaleta C. Elderly haematological patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia have similar rates of infection and outcome to younger adults: a prospective study of risk-adapted therapy. *Br J Haematol* 2003;120:209-16.
36. Jimeno A, Garcia-Velasco A, del Val O, González-Billalabeitia E, Hernando S, Hernández R, Sánchez-Muñoz A, Lopez-Martin A, Duran I, Robles L, Cortes-Funes H, Paz-Ares L. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004;100:2462-9.
37. Kern WV. Heiss M. Steinbach G. Prediction of gram-negative bacteremia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of interleukin-8 levels in serum: targeting empirical monotherapy versus combination therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:832-5.
38. Baorto EP. Aquino VM. Mullen CA. Buchanan GR. DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2000;92:909-13.
39. Paganini H. Gomez S. Ruvinsky S. Zubizarreta P. Latella A. Fraquelli L. Iturres AS. Casimir L. Debbag R. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2003. 97:1775-80.
40. Park JR. Coughlin J. Hawkins D. Friedman DL. Burns JL. Pendergrass T. Ciprofloxacin and amoxicillin as continuation treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:93-8.
41. Shenep JL. Flynn PM. Baker DK. Hetherington SV. Hudson MM. Hughes WT. Patrick CC. Roberson PK. Sandlund JT. Santana VM. Sixbey JW. Siobod KS. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001;32:36-43.

42. Paganini HR. Sarkis CM. De Martino MG. Zubizarreta PA. Casimir L. Fernández C. Armada AA. Rodríguez-Brieschke MT. Debbag R. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88:2848-52.
43. Petrilli AS. Dantas LS. Campos MC. Tanaka C. Ginani VC. Seber A. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:87-91.
44. Mullen CA. Petropoulos D. Roberts WM. Rytting M. Zipf T. Chan KW. Culbert SJ. Danielson M. Jeha SS. Kuttlesch JF. Rolston KV. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999;86:126-34.
45. Hidalgo M. Hornedo J. Lumbreras C. Trigo JM. Colomer R. Perea S. Gomez C. Ruiz A. Garcia-Carbonero R. Cortes-Funes H. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999;85:213-9.
46. Mullen CA. Petropoulos D. Roberts WM. Rytting M. Zipf T. Chan KW. Culbert SJ. Danielson M. Jeha SS. Kuttlesch JF. Rolston KV. Economic and resource utilization analysis of outpatient management of fever and neutropenia in low-risk pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 21:212-8.
47. Santolaya ME. Villarreal M. Avendano LF. Cofre J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis* 1997;25:92-7.
48. Mustafa MM. Aquino VM. Pappo A. Tkaczewski I. Buchanan GR. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Pediatr* 1996;128:847-9.

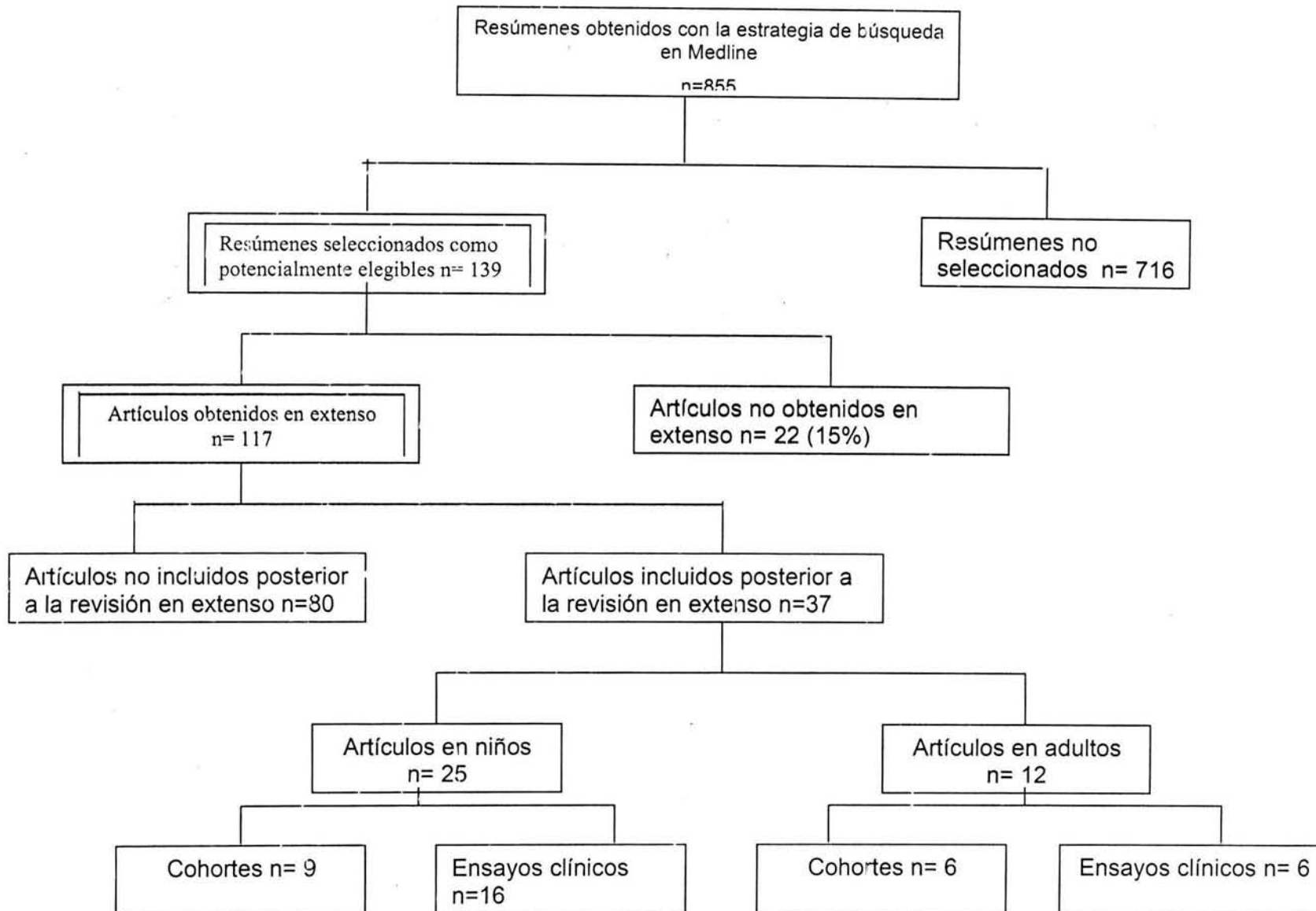


49. Innes HE. Smith DB. O'Reilly SM. Clark PI. Kelly V. Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomized controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003;89.
50. Mustafa Ernan. Akova M. Akan H. Korten V. Ferhanoglu B. Koksai I. Cetinkaya Y. Uzun O. Unal S. Febrile Neutropenia Study Group of Turkey. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective, randomized, multicenter study. *Scand J Infect Dis* 2001;33:827-3.
51. Velasco E. Costa MA. Martins CA. Nucci M. Randomized trial comparing oral ciprofloxacin plus penicillin V with amikacin plus carbenicillin or ceftazidime for empirical treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1995;18:429-35.
52. Rubenstein EB. Rolston K. Benjamin RS. Loewy J. Escalante C. Manzullo E. Hughes P. Moreland B. Fender A. Kennedy K. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3640-6.
53. Aquino VM. Herrera L. Sandler ES. Buchanan GR. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000;88:1710-4.
54. Santolaya, Maria E, Alvarez A, Aviles CL, Becker A, Cofre J, Cumsille MA, O'Ryan ML, Paya E, Salgado C, Silva P, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M, Early Hospital Discharge Followed by Outpatient Management Versus Continued Hospitalization of Children With Cancer, Fever, and Neutropenia at Low Risk for Invasive Bacterial Infection. *J Clin Oncol* 2004; 22:3784-3789.
55. Peter JL, Weir L. Reporting the results of randomized trials of empiric antibiotics in febrile neutropenic patients--a critical survey. *J Clin Oncol* 1986;4:346-52.

56. Uys A, Rapoport B, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Supp Care Can* 2004;12:555.

**Anexos**

**Figura 1.** Flujograma sobre la selección de estudios incluidos sobre el pronóstico de los episodios de los pacientes con cáncer neutropenia y fiebre.



Cuadro 1. Resultados de la búsqueda en la base Medline hasta Julio del 2004 "Ovid MEDLINE(R) &lt;1966 to July Week 4 2004&gt;"

Pasos	Palabras Clave	Número de publicaciones
1	NEUTROPENIA	9491
2	"FEVER OF UNKNOWN ORIGIN" o FEVER	22012
3	febrile neutropenia.mp.	1287
4	Paso 1 y 2	1261
5	Paso 3 y 4	2227
6	Cohort Studies	499320
7	PROGNOSIS	414561
8	Follow-Up Studies	286059
9	Risk Factors	241816
10	Risk o low risk	369089
11	Pasos 6 o 7 o 8 o 9 o 10	1088917
12	NEOPLASMS	1540329
13	Pasos 5 y 11	981
14	Pasos 12 y 13	855

**Cuadro 2.** Variables dependientes o desenlaces que han sido analizados en los estudios de cohortes en niños sobre le pronóstico de fiebre y neutropenia

<i>Variables dependientes</i>	<b>AUTORES</b>									<b>Total de "menciones"</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
	Madsen 2002 (34)*	Alexander 2002(33)	Santolaya 2002 (7)	Baorto 2001 (38)	Santolaya 2001 (11)	Klaassen 2000 (17)	Aquino 1997 (14)	Lucas 1996 (16)	Mullen 1990 (4)		
Bacteriemia	√	√		√		√		√	√	<b>6</b>	<b>67</b>
Infección bacteriana invasiva			√		√					<b>2</b>	<b>22</b>
Readmisión hospitalaria							√		√	<b>2</b>	<b>22</b>
Datos clínicos de infección					√				√	<b>2</b>	<b>22</b>
Muerte							√	√		<b>2</b>	<b>22</b>

\* Entre paréntesis se describe el número de la cita.

**Cuadro 3.** Variables dependientes o desenlaces que han sido analizados en los estudios de cohortes en adultos sobre le pronóstico de fiebre y neutropenia.

<b>Variables dependientes</b>	<b>AUTORES</b>						<b>Total de "menciones"</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
	Jimeno 2004 (36)	García-Suarez 2003 (35)	Kern 2001 (37)	Klastersky 2000 (15)	Talcott 1992 (9)	Talcott 1988 (8)		
Muerte			√	√	√	√	<b>4</b>	67
Sin complicaciones médicas				√	√	√	<b>3</b>	50
Lisis de la fiebre, resolución de los síntomas y signos sin modificaciones al régimen de tratamiento y sin recurrencia a los 7 días		√					<b>1</b>	16
Bacteriemia			√				<b>1</b>	16
Infección documentada microbiológicamente	√						<b>1</b>	16
Resolución de la fiebre por 5 días consecutivos.				√			<b>1</b>	16

\* Entre paréntesis se describe el número de la cita.

**Cuadro 4.** Variables Independientes en los estudios de cohortes en niños, que han estudiado el pronóstico de fiebre y neutropenia.

<b>Variables independientes</b>	<b>AUTORES</b>									Porcentaje (%)	
	Madsen 2002 (34)	Alexander 2002(33)	Santolaya 2002 (7)	Baorto 2001 (38)	Santolaya 2001 (11)	Klaassen 2000 (17)	Aquino 1997 (14)	Lucas 1996 (16)	Mullen 1990 (4)		Total de "menciones"
Sin comorbilidad significativa: hipotensión, taquipnea o hipoxia (saturación de O <sub>2</sub> < 94%); nuevos infiltrados en Rx.; alteración del estado mental; mucositis que requiera narcóticos intravenosos; vómito o dolor abdominal. Evidencia de una infección significativa: infección del túnel, absceso perirrectal o celulitis.		√	√		√			√		4	44
Número absoluto de monocitos $\geq 0.1 \times 10^9/L$	√					√				2	22
Sin neutropenia anticipada con intervalo de $\leq 7$ días desde la última quimioterapia		√			√					2	22
No tener LMA, linfoma Burkitt, LLA en fase de inducción, o progresión de la enfermedad con involucro de la médula ósea.		√			√					2	22
Proteína C reactiva $\geq 90$ mg/dL.			√		√					2	22
Plaquetas < 50,000 cel/mL			√		√					2	22
Buena apariencia clínica							√		√	2	22
Sin fiebre por > 48 h.							√		√	2	22
Hemocultivos sin crecimiento bacteriano > 48h							√		√	2	22
Evidencia de recuperación de la médula ósea, por incremento de neutrófilos, fagocitos o plaquetas.							√		√	2	22
Sin diagnóstico de leucemia o linfoma								√		1	11
Infecciones localizadas controladas							√			1	11
Haber recibido quimioterapia en forma "reciente" > 7 días			√							1	11
Cuenta absoluta de monocitos $\geq 155$ cels/mm <sup>3</sup>				√						1	11
Leucemia en recaída			√							1	11
Otra razón además del episodio de neutropenia febril que requiera de manejo intrahospitalario		√								1	11
Presentar temperatura < 39 grados						√				1	11
Sin temperatura >39.5° C, al momento del ingreso	√									1	11
Sin presencia escalofríos								√		1	11

\* Entre paréntesis se describe el número de la cita.



**Cuadro 5.** Variables independientes que han resultado significativas en las cohortes de adultos, que estudian neutropenia y fiebre.

<b>Variables independientes</b>	<b>AUTORES</b>						<b>Total</b>	<b>%</b>
	Jimeno 2004 (36)	García-Suárez 2003 (35)	Kern 2001 (37)	MASCC 2000 (15)	Talcott 1992 (9)	Talcott 1988 (8)		
Presentar algún estado de co-morbilidad concurrente seria: pobre ingesta de líquidos, hipotensión sistémica, falta de control del dolor, hemorragia no controlada, falla respiratoria, estado mental alterado, sospecha de compresión radicular, y otras	√	√		√	√	√	<b>5</b>	83
Lugar donde inicia el evento de neutropenia y fiebre (hogar u hospital)	√			√	√	√	<b>4</b>	67
Tener controlado el cáncer	√				√	√	<b>3</b>	50
Edad < 60 años	√	√		√			<b>3</b>	50
Sin hipotensión	√			√			<b>2</b>	33
Sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica	√			√			<b>2</b>	33
Tumores sólidos	√			√			<b>2</b>	33
Sin infección por hongos previa	√			√			<b>2</b>	33
Interleucina $\delta$ < 2000 pg/mL			√				<b>1</b>	17
Neutropenia anticipada <7 días		√					<b>1</b>	17
Sin evidencia de neumonía, ni infección focal			√				<b>1</b>	17
Sin mucositis seria		√					<b>1</b>	17
Escala de Talcott (9)	√						<b>1</b>	17
Escala del MASCC (15)	√						<b>1</b>	17
Procalcitonina <0.5ng/mL	√						<b>1</b>	17

\* Entre paréntesis se describe el número de la cita.

**Cuadro 6.** Criterios que se han utilizado para definir bajo riesgo, en los ensayos clínicos controlados que evalúan la terapia antimicrobiana empírica para los episodios de fiebre y neutropenia, en niños con cáncer.

Criterios de ingreso para definir bajo riesgo.	AUTORES													Total	
	Paganini 2003 (39)	Park 2003 (40)	Shenep 2001 (41)	Klaassen 2000 (17)	Paganini 2000 (42)	Aquino 2000 (53)	Petrilli 2000 (43)	Friefeld 1999(27)	Hidalgo 1999(45)	Mullen 1999(46)	Santolaya1997(47)	Aquino 1997 (14)	Mustafa 1996 (48)		Bash 1994 (13)
Sin co-morbilidad severa: Sangrado descontrolado, hipoglucemia refractaria, hipocalcemia, hipotensión, estado mental alterado; o insuficiencia renal, hepática o falla respiratoria o hipoxemia	√	√	√	√	√			√	√	√	√	√			12 (80)
Sin Infección local o foco neumónico	√		√		√			√	√	√	√	√		√	10(67)
Cultivos negativos en las primeras 48 h	√	√	√	√	√						√				6 (40)
Buena condición clínica.	√				√	√	√							√	5 (30)
Evidencia de enteritis o mucositis severa	√		√		√					√					5 (30)
Familiares que sean calificados por el personal médico como <i>confiables</i>	√					√	√			√					5 (30)
Celulitis facial, perineal o del sitio de salida del catéter	√	√						√		√					4 (26)
No ser trasplantados de médula ósea.	√									√					3 (20)
Resolución de la fiebre < 38°C, por lo menos 24 h previc al egreso		√		√										√	3 (20)
Inicio de la neutropenia y fiebre ≥ 7 días después del ciclo mas reciente de quimioterapia						√	√						√		3 (20)
Cuenta absoluta de fagocitos > 100 cels/mm <sup>3</sup>						√	√								2 (13)
En remisión de la enfermedad de base						√	√								2 (13)
En caso de los tumores sólidos, la enfermedad debe estar estable en su última evaluación radiográfica						√	√								2 (13)
Recuperación de la neutropenia en menos de 10 días								√				√			2 (13)
Sin falla cardiaca, hepática o renal									√	√					2 (13)
Con tumores sólidos													√		2 (13)
¡No tener leucemia en inducción a la remisión										√			√		1 (6)
predicción de neutropenia con duración de más de 7 días	√														1 (6)
Sin aislamiento de <i>P. aeruginosa</i> o <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente			√												1 (6)
Acidosis metabólica				√											1 (6)
Neutrófilos absolutos de 100 a 500 cels/mm <sup>3</sup>													√		1 (6)
Sin progresión de la enfermedad de base									√						1 (6)
Persistencia de la fiebre por > 48 h					√										1 (6)
PCR ≤ 40 mg/dL en el día 1 y 2											√				1 (6)

\* Entre paréntesis se describe el número de la cita.

**Cuadro 7.** Criterios que se han utilizado para definir bajo riesgo, en los ensayos clínicos controlados que evalúan la terapia antimicrobiana empírica para los episodios de fiebre y neutropenia, en adultos con cáncer..

<b>Criterios de bajo riesgo</b>	<b>AUTORES</b>						<b>Total</b>	<b>%</b>
	Innes 2003 (49)	Mustafá 2001 (50)	Hidalgo 1999 (45)	Velasco 1997 (51)	Malik 1995 (25)	Rubestein *1993 (52)		
Lisis de la fiebre, resolución de los síntomas y signos sin modificaciones al régimen de tratamiento y sin recurrencia a los 7 días	√	√	√	√	√		<b>5</b>	<b>(83)</b>
Sin sospecha clínica de infección		√	√				<b>2</b>	<b>(33)</b>
Bacteriemia						√	<b>1</b>	<b>(17)</b>
Sin infección documentada		√					<b>1</b>	<b>(17)</b>

\* Entre paréntesis se describe el número de la cita.