



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**DURACION Y GRADO DE LA NEUTROPENIA
COMO FACTOR DE RIESGO DE MORTALIDAD
EN NIÑOS ONCOLOGICOS EN LA UTIP
DEL HOSPITAL
INFANTIL FEDERICO GOMEZ**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

**MEDICINA DEL ENFERMO
PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO**

PRESENTA:

Dra. Nayda Cossio Alba

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Alberto Jarillo Quijada



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Agosto 2007



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.

Agradecimientos:

A Dios por su inmenso amor y por permitirme ser lo que soy.

A mi madre, que siempre está conmigo, quien me enseñó que no existe mas amor divino que el de una madre.

A mis hermanos, mi tía, a toda mi familia y a mis amigos que siempre creyeron en mi.

A mi maestro. Dr. Jarillo, por su respeto, enseñanzas y paciencia.

A mis maestros de la Terapia. Dr. Chavez, Dra. Marroquin, Dra. Hernandez Dr. Olivar, por sus enseñanzas.

A los padres de nuestros pacientes por alentarnos y darnos su confianza en la lucha por el vivir de nuestros niños.

INDICE

	Páginas
Introducción.....	1
Marco Teórico.....	2
Planteamiento del problema.....	8
Objetivos.....	8
Hipótesis.....	9
Material y Métodos.....	9
Variables.....	9
Resultados.....	12
Discusión.....	14
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	17
Anexos.....	19

INTRODUCCION

Uno de los progresos más destacables de la medicina en los últimos años es el incremento de la expectativa de vida en los pacientes oncológicos. Esto es el resultado de la combinación de diferentes medidas terapéuticas entre las que cabe destacar: la administración de quimioterapias más intensivas, el trasplante de médula autólogo y alogénico, las transfusiones de plaquetas, la utilización de factores estimuladores de colonias de granulocitos, la disponibilidad de catéteres intravasculares de larga duración, el progreso de las técnicas de diagnóstico por imagen y el desarrollo de nuevos antimicrobianos que son usados de manera terapéutica o preventiva. Sin embargo, el incremento de la supervivencia durante períodos de profunda inmunosupresión ha hecho de las infecciones una de las complicaciones más frecuentes y devastadoras en estos pacientes¹.

Muchas de los esquemas de quimioterapia utilizados e inicialmente justificados bajo la premisa de prevenir complicaciones como la recaída tumoral, provocan incremento de complicaciones hemorrágicas, disrupción de mucosas, fallos multi-orgánicos e infecciones.¹

Las infecciones continúan siendo la principal causa de mortalidad en los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas que desarrollan neutropenia y fiebre (NF) ^{1, 2}. Estos conforman un grupo heterogéneo de enfermos, y no todos tienen el mismo riesgo de padecer infecciones y presentar complicaciones relacionadas con ellas³.

El tratamiento inicial de los pacientes con NF en los últimos años implicó la internación y la administración rápida de tratamiento con antibióticos de amplio espectro ⁴. En la última década ha habido cambios significativos en el tratamiento de los pacientes con NF. Estos avances se basan en el concepto de riesgo de mortalidad⁵. Diferentes factores han sido señalados como de alto riesgo, los enfermos que los presentan requieren ser tratados más intensamente. Entre los factores de alto riesgo más frecuentes figuran: la neutropenia que dura más de 10 días, el mal estado general, la presencia de algún foco de infección de riesgo (Ej. celulitis o mucositis severa), signos graves de co-morbilidad (Ej. hemorragias graves refractarias al tratamiento) y la bacteriemia^{6 - 10}.

MARCO TEORICO.

Las infecciones bacterianas en los pacientes neutropénicos son una de las más frecuentes y serias complicaciones de la quimioterapia antineoplásica. La presencia de fiebre en el contexto de neutropenia grave, se debe en la mayoría de los casos, a infecciones bacterianas. El riesgo de infecciones se incrementa a medida que el recuento de polimorfonucleares disminuye, siendo este máximo cuando el recuento es menor de 100 neutrófilos/mm³. La gravedad de las infecciones está también relacionada con la duración de la granulocitopenia.⁽²⁾

La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.500/mm³. Se clasifican como neutropenia leve la comprendidas entre 1,500 y 1,000 neutrófilos/mm³, moderada de 1,000 a 500 neutrófilos/mm³ y grave, si la cifra es inferior a 500/neutrófilos/mm³. (*An Pediatr (Barc) 2004; 60: 24 – 26*). Pero cuando hablamos de pacientes con enfermedad hemato-oncológica se considera neutropenia grave cuando los neutrófilos son < 100 neutrófilos/mm³ (2). Aunque el número de neutrófilos es inversamente proporcional al riesgo infeccioso, otros factores modulan este riesgo, como la duración de la neutropenia, la presencia de monocitosis vicariante y la situación del resto del sistema inmunitario (2).

Además de la alteración profunda de las defensas normales del huésped secundarias a la neoplasia subyacente y sus tratamientos, el aumento de riesgo y la gravedad de las secuelas infecciosas son resultado también de otros factores como la malnutrición, alteraciones de las barreras mecánicas de la piel y mucosas por catéteres, procedimientos quirúrgicos y mucositis inducidas por quimioterapia o radioterapia. Las defensas fagocitarias pueden estar seriamente comprometidas por la neutropenia inducida por la quimio o radioterapia, o ser secundaria a la infiltración tumoral de la médula ósea y/o hiperesplenismo. La inmunidad celular esta frecuentemente alterada en pacientes con linfomas o tumores sólidos metastáticos.¹¹

Además de los defectos cuantitativos, se han descrito anomalías cualitativas en la función de los neutrófilos en pacientes portadores de una neoplasia hematológica. Entre ellas se incluyen defectos en la quimiotaxis, fagocitosis, capacidad bactericida y ausencia de la fase respiratoria oxidativa que habitualmente acompaña la fagocitosis. Mientras la capacidad fagocítica sigue siendo normal, en pacientes afectados de linfoma o carcinoma no tratados, se han descrito alteraciones en las funciones quimiotácticas y descenso en la migración espontánea de los leucocitos, lo que sugiere la presencia de un factor inhibidor circulante en el suero de estos pacientes. La quimioterapia también puede producir defectos de la función neutrófila. Se ha demostrado que la combinación de prednisona con vincristina-L asparaginasa o 6-mercaptopurina-metrotexate, produce un descenso significativo de la capacidad fagocítica y lítica de los leucocitos. Los corticosteroides, pueden disminuir la fagocitosis y la migración de los neutrófilos. Aunque el mecanismo no está totalmente aclarado la capacidad bactericida también puede afectarse de forma transitoria en el plazo de 3 meses tras la irradiación cráneo-espinal llevada a cabo en pacientes leucémicos y puede de este modo contribuir a las complicaciones infecciosas que tienen lugar durante este periodo.¹²

El macrófago adulto es más resistente a la quimioterapia citotóxica que el granulocito, de este modo proporciona cierta actividad residual fagocítica durante los periodos de neutropenia grave. Además, el macrófago activado es asimismo una importante defensa frente a microbacterias, *Listeria*, *Brucella*, varios hongos, protozoarios y virus.¹²

Los pacientes afectos de neoplasias linfoides (especialmente la enfermedad de Hodgkin) pueden tener también anomalías de la inmunidad celular (p. ej. anergia), que puede incluso persistir tras el tratamiento de la neoplasia subyacente. Estos defectos están agravados además por la quimioterapia (p.ej. corticosteroides), convirtiendo este tipo de pacientes en especialmente susceptibles de determinadas infecciones víricas (p. ej., *H. zoster*) o por hongos (p. ej., *criptococos*). (12)

La quimioterapia citotóxica tiene efectos adversos significativos sobre las funciones de las células T y B, lo que condiciona un descenso en la actividad opsonizante, aglutinación y lisis bacterianas inadecuadas, y neutralización deficiente de las toxinas bacterianas. En pacientes no tratados, afectos de leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin, se han descrito alteraciones en la síntesis de anticuerpos.¹²

La flora microbiana endógena, si no es perturbada, refleja la existencia de un micro ambiente cuidadosamente equilibrado en el interior del huésped. Sin embargo, la gran mayoría de las infecciones (86%) que se presentan en pacientes neoplásicos, surgen a partir de esa flora microbiana endógena. Por otro lado, hasta el 47% de los microorganismos infectantes son adquiridos por el paciente durante su hospitalización (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *C. albicans*). Numerosas fuentes pueden contribuir a la colonización potencial del paciente hospitalizado, incluyendo la transmisión personal sanitario-paciente (muy frecuentemente debida a una falta de lavado de manos cuidadoso), la comida, aire, agua, equipos especiales (ventiladores mecánicos y humidificadores), así como los procedimientos médicos y quirúrgicos. La flora microbiana endógena del huésped puede asimismo estar perturbada por los antibióticos y quimioterápicos usados con frecuencia para tratar a los pacientes neoplásicos, si estas alteraciones microbianas tienen lugar conjuntamente con los defectos del huésped previamente descritos, pueden aparecer entonces las secuelas infecciosas.¹²

La presencia de fiebre es una situación común en pacientes oncológicos y puede ser el resultado de la existencia de necrosis tumoral, inflamación o el empleo de transfusiones y fármacos (incluidos los antibióticos y los quimioterápicos). Aunque ocasionalmente la neoplasia subyacente del paciente puede causar también fiebre, la mayoría (55-70%) de los episodios que se presentan en pacientes cancerosos parecen ser de etiología infecciosa, especialmente si el paciente presenta además, neutropenia (menos de 500 polimorfonucleares/mm³).¹²

La evaluación inicial y la actitud frente a un paciente febril dependerá de la neoplasia subyacente y del grado de afectación del huésped inducido por el tratamiento. Por ejemplo, la alteración de la inmunidad celular coloca al paciente afecto de enfermedad de Hodgkin en un grupo de levado riesgo de infección *H. zoster* o meningitis por *criptococo*, los pacientes sometidos a un trasplante alogénico de médula ósea

tienen mayor riesgo de sufrir neumonías intersticiales severas (especialmente por citomegalovirus y *Pneumocistis carinii*). Los pacientes con neoplasias hematológicas o linfomas han sido considerados en general dentro del grupo de mayor riesgo de infección bacteriana y por hongos que los pacientes con tumores sólidos.¹²

Se puede asumir que el 100% de los pacientes que presentan un recuento de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$ durante más de 10 días desarrollarán fiebre y si el recuento es inferior a $100/\text{mm}^3$ dicha complicación puede poner en riesgo su vida². El inicio precoz de antibioterapia en esta situación es fundamental, además deben ser administrados en la primera hora de la aparición de la fiebre. Aunque es obligado la obtención de hemocultivos de forma sistemática en todo proceso de neutropenia febril, en sólo el 30% de éstas se documentará bacteriemia^{3,4}.

Factores de riesgo para la morbimortalidad en el paciente neutropénico.

Los trabajos de Talcott et al han permitido la identificación de grupos de riesgo entre los pacientes febriles con neutropenia. Estos autores desarrollaron un modelo predictivo para identificar pacientes de bajo riesgo por medio de un análisis retrospectivo (261 pacientes) que posteriormente validaron en un estudio prospectivo con 444 pacientes. Mediante la información clínica obtenida el primer día, se clasificó a los pacientes en 4 grupos bien definidos. El Grupo 1 incluía pacientes con neutropenia que desarrollaron fiebre dentro del hospital. Estos fueron pacientes de alto riesgo, con neoplasias hematológicas o receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y presentaban una morbilidad significativa y una mortalidad global del 13%. El grupo 2 incluía pacientes que desarrollaron fiebre y neutropenia en el medio extrahospitalario pero que presentaban una comorbilidad significativa asociada (hipotensión, deshidratación, insuficiencia renal, hepática o respiratoria, sangrado incontrolado, deterioro del nivel de conciencia, etc...); presentaron complicaciones graves en aproximadamente el 40% y la mortalidad en este grupo fue del 12%. El grupo 3 incluía pacientes también ambulatorios, que no tenían comorbilidad significativa asociada pero tenían cáncer no controlado. Se complicaron en un 25% y 18% murieron. El grupo 4 consistió en pacientes clínicamente estables, con tumor controlado, sin comorbilidad asociada. Estos se complicaron excepcionalmente (3%) y no se asoció con mortalidad. En su mayoría tenían tumores sólidos, habían recibido quimioterapia convencional y la duración predecible de la neutropenia era menor de 7-10 días. Estos pacientes son considerados de bajo riesgo y constituyen el 40% de los casos atendidos en una unidad oncológica. Revisaremos ahora los distintos factores de riesgo implicados en la morbi-mortalidad de los grupos anteriormente mencionados.¹⁵

Riesgo relativo a la enfermedad de base, duración y severidad de la neutropenia.

El principal factor o predictor de riesgo es la duración y severidad de la neutropenia. Se ha establecido como neutropenia de bajo riesgo cuando dura menos de 7 días, de riesgo moderado cuando dura entre 7 y 14 días y de alto riesgo cuando se prolonga por más de 14 días. En cuanto a la severidad de la neutropenia, ya se ha hecho referencia en párrafos anteriores sobre la definición cuantitativa de neutropenia grave en el paciente oncológico. Recientemente se ha observado cómo el número absoluto

de monocitos es un factor de riesgo independiente. Algunos autores incluyen la aparición del *nadir* dentro de los primeros 10 días después de la quimioterapia como factor de riesgo a tener en cuenta.

La duración e intensidad de la neutropenia dependerá del tipo de enfermedad de base (tumor sólido vs. neoplasia hematológica), el estado de la enfermedad de base (actividad vs. remisión, etc...) y el tipo de tratamiento quimioterápico recibido (quimioterapia convencional, trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico). En general la quimioterapia ambulatoria estándar para tumores sólidos produce menor toxicidad medular que la quimioterapia para neoplasias hematológicas. Además de condicionar la duración e intensidad de la neutropenia, la enfermedad de base y el tipo de quimioterapia utilizada se constituyen en factores de riesgo independientes por el riesgo intrínseco que implican (mucositis, inmunodepresión, etc...).¹⁵

Riesgo relativo a proceso infeccioso

La adquisición intrahospitalaria de la infección conlleva un mayor riesgo que la adquisición comunitaria. Se debe distinguir también entre el síndrome febril con y sin foco infeccioso clínico o con y sin identificación microbiológica. El riesgo dependerá de la entidad clínica (la neumonía clínicamente detectada implica riesgo elevado) y/o por la patogenicidad del microorganismo responsable.¹⁴

Riesgo relativo a enfermedades asociadas y repercusión clínica

Por último, la edad, el estado de salud previo del paciente, las enfermedades asociadas y la repercusión clínica en la fase inicial del cuadro infeccioso (hipotensión, deshidratación, insuficiencia renal, respiratoria o hepática, alteración del nivel de conciencia, etc...) son determinantes en la selección de los pacientes.

Algunos autores consideran que en las primeras doce horas de la presentación se puede hacer una valoración del riesgo que permita predecir el pronóstico incluyendo las complicaciones secundarias al proceso infeccioso y la mortalidad. Esta valoración debe incluir la respuesta al tratamiento inicial. Sin embargo, incluso en opinión de los autores más audaces, se debe ser muy estricto a la hora de categorizar a los pacientes dentro del grupo de bajo riesgo sobre todo si esto implica la posibilidad de un tratamiento ambulatorio. Así, estos autores consideran que hasta que dispongamos de más estudios, sólo se deben considerar candidatos a tratamiento ambulatorio aquellos pacientes estables, con tumores sólidos, con síndrome febril de adquisición extrahospitalaria y con una duración prevista de la neutropenia de menos de 7 días.

Por último y no menos importante, además de evaluar o categorizar a los pacientes según los factores de riesgo enumerados, en el caso de considerar el tratamiento ambulatorio, deberemos tener en cuenta factores socio-culturales y de infraestructura del centro que aseguren la capacidad de

colaboración del paciente o sus acompañantes y la accesibilidad al centro hospitalario para una vigilancia y seguimiento adecuado.¹⁴

Alto riesgo	Riesgo moderado	Bajo riesgo
<i>Neutropenia >14 días</i>	7-14 días	< 7 días
<i>Neoplasia hematológica</i>	Tumor sólido	Tumor sólido
<i>Neoplasia activa</i>		Remisión
<i>TPH alogénico</i>	TPH autólogo	QT convencional
<i>Comorbilidad significativa</i>	Mínima comorbilidad	No comorbilidad
<i>Inestabilidad clínica</i>	Estable	Estable

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos
QT: Quimioterapia

Tabla1. Factores de riesgo.

Enfermedad hemato-oncológica y su pronóstico en las unidades de cuidados intensivos.

El pronóstico de las enfermedades hematológicas malignas ha experimentado un importante avance en las últimas décadas, debido sobre todo a los mejores resultados obtenidos con las nuevas combinaciones de quimioterapia y tras el trasplante de médula ósea (TMO), así como a la terapia antimicrobiana más eficaz. Estos hechos han propiciado que muchos de estos pacientes en algún momento de su enfermedad sean tratados en unidades de cuidados intensivos (UCI). A pesar de todos estos avances, sigue existiendo controversia sobre cuál es el beneficio real que el tratamiento en UCI brinda a estos pacientes a corto como a medio o largo plazo. Si bien existen algunos factores sobre los que hay cierta unanimidad en cuanto a su mal pronóstico (como la insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de ventilación mecánica), no existe un consenso sobre que factores definen el pronósticos en estos pacientes durante su estancia en la UCI.

En un estudio realizado entre pacientes adultos con enfermedad hemato-oncológica en la Unidad de Cuidados Críticos y Urgencias del complejo Hospitalario Carlos Haya de Málaga, se reporta que la mortalidad hospitalaria fue del 90% (n=26) de los cuales el 72,4% (n=21) fallecieron en un primer ingreso en la UCI. Se dio orden de no realizar maniobras de reanimación cardiopulmonar en 10 casos (30,3%) con una estancia media de 8,9 días cuando dicha orden fue dada. La principal causa de mortalidad intra-UCI fue la falla multiorgánico (FMO). El 10,% de los pacientes restantes (n=3), sobrevivían en sus domicilios tras un año de alta de la unidad. Al segundo año tras el alta, sólo un paciente de 45 años (3,3%) sobrevivía.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Cerca del 50% de los ingresos a las Unidades de Terapia Intensiva Médica y Quirúrgica del Hospital Infantil Federico Gómez, corresponden a pacientes oncológicos, muchos de ellos presentan neutropenia y se complican con cuadros infecciosos severos que son en su mayoría son la causa de mortalidad.

Si bien existen algunos factores sobre los que hay cierta unanimidad para definir el pronóstico en estos pacientes, tal como la insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de ventilación mecánica, la duración y grado de neutropenia entre la población pediátrica oncológica atendida en esta unidades no ha sido estudiado. Es en este sentido que con este trabajo se busca determinar la influencia de la duración y el grado de la neutropenia en la mortalidad de los pacientes neutropénicos ingresados a las Unidades de Terapia Intensiva Médica y Quirúrgica del Hospital Infantil de México.

OBJETIVO GENERAL.

Identificar la asociación entre el grado y la duración de la neutropenia con la mortalidad en los pacientes neutropénicos hemato-oncológicos ingresados a la UTIP del Hospital Infantil Federico Gómez, en el periodo comprendido entre enero a julio del 2007.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Describir la proporción de pacientes oncológicos que ingresan a la UTIP y de estos, que proporción corresponden a enfermedades hemato-oncológicas (leucemias).
- Describir la duración y grado de neutropenia en los pacientes hemato-oncológicos.
- Describir el porcentaje de mortalidad de pacientes neutropénicos graves.
- Comparar la sobrevida en un periodo de seguimiento a 28 días a partir del ingreso a la TM o TQ entre los pacientes con enfermedad hemato-oncológica que presentan neutropenia grave (< 100 neutrófilos/mm³)
- Describir las infecciones más frecuentes adquiridas durante la estancia en la UTIP
- Relacionar la fecha de última quimioterapia y aparición de la neutropenia.

HIPOTESIS.

La severidad de la neutropenia al ingreso a las UTM o TQ es un factor de mal pronóstico para la vida de los pacientes con enfermedad hemato-oncológica

La persistencia de la neutropenia durante la estancia en las UTM o TQ es un factor de mal pronóstico para la vida de los pacientes con enfermedad hemato-oncológica.

MATERIAL Y METODOS.

DISEÑO.

Estudio descriptivo, observacional, prospectivo, longitudinal, tipo cohorte.

POBLACION

Se estudiarán a los pacientes de más de un mes de edad con diagnóstico oncológico establecido y con neutropenia establecida (neutrófilos < de 1500) que ingresen a la UTIP del Hospital Infantil Federico Gómez en el periodo comprendido entre enero al 15 julio del 2007.

LUGAR DEL ESTUDIO.

Unidad de terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil Federico Gómez.

Criterios de inclusión.

Pacientes mayores de un mes y menores de 18 años.

Pacientes con diagnóstico hemato-oncológico establecido de Leucemia Aguda Linfoblástica o Mieloblástica.

Pacientes que a su ingreso a la UTM o UTQ se encuentren neutropénicos (con menos de 1500 neutrófilos/mm³).

Criterios de exclusión.

-Pacientes en los que no se recolecten datos completos.

VARIABLES.

-Edad. Expresada en años momento de su ingreso a la terapia intensiva. Numérica continua.

-Género. Expresado como femenino o masculino. Categórica dicotómica.

-Cuenta de neutrófilos al ingreso y diaria. Expresado en número de neutrófilos totales con los que ingresó el paciente a la terapia y cual fue su tendencia posterior. Numérica continua.

-Diagnóstico oncológico. Diagnóstico oncológico de base con el que ingresa a la terapia intensiva. Nominal.

-Fase de tratamiento. Fase de tratamiento quimioterápico en el que se halla en paciente a su ingreso a la terapia. Nominal.

-Estado de la enfermedad: recaída o no. Expresado como si se hallaban o no en recaída a su ingreso a la terapia intensiva. Nominal.

-Esquema de quimioterapia previa al ingreso. Expresado como el último esquema quimioterápico empleado antes de su ingreso a la terapia intensiva. Descriptivo.

-Estancia hospitalaria. Número de días que el paciente estuvo internado en la terapia intensiva. Numérica.

-Neutropenia. Definida como aquella en la que los neutrófilos totales están por debajo de 1500. (leve 1000 a 1500, moderada 500 a 1000 y grave < de 500).

-Neutropenia grave. Definida en el paciente hematológico como un recuento de neutrófilos de < de 100 mm³.

- **Casos.** Pacientes hematológicos con neutropenia grave (neutrófilos < de 100). Nominal.

- **Controles.** Pacientes hematológicos con neutropenia no grave. (Neutrófilos >100). Nominal.

INDEPENDIENTE.

- **Mortalidad: vivo o muerto.**

METODO ESTADISTICO.

Descriptivo Medidas de tendencia central, rango, desviación estándar, dispersión para numéricas con distribución Gaussiana, medianas con min-máx para numéricas sesgadas y porcentajes para categóricas.

Comparación. Para variables categóricas mediante Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher, análisis para comparación de medias numéricas con prueba de T de Student para aquellos modelos de distribución normal, o pruebas no paramétrica de U de Mann Whitney para medidas con distribución anormal. Riesgo Relativo (RR) con IC de 95%. Análisis de supervivencia diferencia con tablas curva de sobrevida y prueba de Wilcoxon (Gehan), para comparación entre grupos.

RESULTADOS

1. De los 209 ingresos a la terapia médica en el período de estudio, 61 fueron pacientes oncológicos (29%), de los cuales 35 (57%) fueron hemato-oncológicos con cuenta de neutrófilos $\leq 1500/\text{mm}^3$. Estos últimos pacientes constituyen la población de estudio en los cuales el diagnóstico hemato-oncológico en el 62.9 % (n=22) fue leucemia linfoblástica y en el 37.1% (n=13), leucemias mieloblásticas, con una relación de 1.6.
2. En la población de estudio (n=35), el 29 % (n=10) ingresaron a la TM o TQ con neutropenia grave ($\leq 100/\text{mm}^3$) y el 71% (n=25) no presentaban esta condición y no la desarrollaron durante su estancia en la TM o TQ ni durante el seguimiento a 28 días (Gráfica 4). El inicio de la neutropenia en el 94% (n=33) se presentó en el curso de los 10 días posteriores a la quimioterapia y en el 6 % (n=2), después de 10 días..
3. En la población de estudio (n=35), la mortalidad observada fue del 17.6% (n=6) (tabla 3). La mortalidad observada entre los pacientes neutropénicos graves al ingreso (neutrófilos ≤ 100 o $<$) fue del 40% (n=4), todos ellos durante su estancia de la TM o TQ. La mortalidad observada entre los pacientes sin neutropenia grave fue del 8% (n=2). Existió diferencia estadísticamente significativa en la proporción de muertos entre estos grupos (U- Mannwhitney= 35, p= 0.021). El riesgo relativo de morir en los pacientes neutropénicos graves al ingreso fue de 5 con IC 95% de 1.12 a 50.
4. La curva de supervivencia a 28 días muestran que la probabilidad de seguir vivo al segundo día de estancia en la UTM o UTQ de un paciente neutropénico no grave al ingreso es del 92% y no se modifica durante el seguimiento a 28 días, en cambio la probabilidad de seguir vivo de un paciente neutropénico grave al ingreso es del 80% al segundo día de estancia, se reduce al 60% al séptimo día de estancia y se mantiene sin modificarse durante el seguimiento. Al comparar ambas curvas de supervivencia a 28 días, se observa diferencia en entre ambos grupos (Wilcoxon- Gehan 4.79, p=0.029) gráfico 8).
5. Se observó que la media de neutrófilos entre los pacientes con y sin neutropenia grave fue estadísticamente significativa no solamente al ingreso (media = , p=) si no también durante toda la estancia en la UTM o UTQ (media = , p=) y al momento del egreso (media = , p=) siendo siempre menor en el primer grupo.
6. Cuatro pacientes fallecieron con el diagnóstico de choque séptico con germen aislado (tres por gérmenes gram negativos y uno por gérmenes gram positivos), uno falleció con el diagnóstico de choque refractario (sin germen aislado) y hemorragia intracraneana, y ultimo paciente falleció por muerte cerebral secundaria a infartos cerebrales. (tabla 4). El últimos pacientes descritos presentaban neutropenia grave.
7. El dolor abdominal y la diarrea fueron los síndromes infecciosos mas frecuentes afectando al 37%(n=13) de la población, seguido por los infiltrados pulmonares en el 29.4%(n=10) y la mucositis en el 17.4% (n=6).
8. El tipo de leucemia fue linfoblástica en el 63% (n=22) y no linfoblástica en el 37%(n=13). No se encontró diferencia significativa en la proporción de muertos por tipo de leucemia.

9. Según la fase de tratamiento 65.7% (n=23) estaban en inducción a la remisión y 34.2% (n=12) en mantenimiento. No se observó diferencia significativa en la proporción de muertos por grupos de fase de tratamiento
10. El 34.3% (n=12) de los pacientes fueron del sexo femenino y el 65.7% (n=23) del sexo masculino. De la mortalidad observada (n=6), el 16.7% (n=1) corresponden al sexo femenino y 83.3% (n=5) al sexo masculino, sin diferencia estadísticamente significativa.
11. Al relacionar la edad, el promedio de neutrófilos y la estancia hospitalaria, con la mortalidad, no se halló significancia estadística con la edad ni con la estancia hospitalaria si con el promedio de neutrófilos (188 neutrófilos +/- 135) (p. 0.04).

DISCUSION

Ante todo debemos mencionar que nuestra casuística es muy limitada debido a lo corto del periodo de estudio, lo cual ha impedido observar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad se refiere en la mayoría de los grupos analizados. A pesar de lo anterior fue posible observar diferencia significativa en la proporción de muertes, en la curva de sobrevivida a 28 días entre los pacientes con y sin neutropenia grave al ingreso a la unidad, así como también calcular un RR significativamente mayor entre el ultimo grupo de pacientes. Sin embargo, además de la limitación de la muestra, es pertinente decir que un paciente neutropénico grave falleció por una complicación no infecciosa (muerte cerebral) y dentro de las primeras 24 horas de estancia. Si bien este paciente no cumplía los criterios de exclusión definidos previamente y por lo tanto fue incluido en el análisis, estrictamente no debió haber sido así debido a que su muerte no tubo relación con la neutropenia, es decir, no se sospecho ni documento ni por clínica ni por laboratorio la presencia de infección. Es un hecho que de haber sido excluido, no se alcanzaría significancia estadística debido a la reducción en el tamaño de la muestra. Como ejemplo de lo anterior el RR calculado se reduciría a 4.1 con un IC al 95% sería de -0.8 a 3.4. Por lo anterior, los resultados deben ser reconsiderados y evaluarlos con un tamaño de muestra mayor.

Diferentes factores de riesgo han sido señalados como predictores de mortalidad en los pacientes con NF⁶⁻¹². De acuerdo a estudios realizados en adultos y niños, se ha pudo determinar que no todos los enfermos con NF se comportan de la misma manera frente a las infecciones³. Los que presentan alguna enfermedad hemato-oncológica con más riesgo de favorecer neutropenias prolongadas, que tengan comorbilidades graves, que se encuentren en mal estado general o presenten bacteriemia tienen mayor riesgo de morir⁸⁻¹⁰. También se ha relacionado el mayor riesgo de morir con la neutropenia grave (neutrófilos de 100 o menos).

La mortalidad observada del 32% de todos los niños oncológicos y mas baja aún para los neutropénicos graves (neutrófilos de 100 o >) del 17.6 %. contrasta evidentemente con la reportada por el Complejo Hospitalario Carlos Haya de Málaga del 90%. Nuestra consideración es que deberíamos compararnos con un centro hospitalario similar al nuestro antes de admitir que en realidad nuestra mortalidad es mucho menor a lo reportado en la literatura. Dicha comparación no es posible en el momento de escribir este reporte, pero si podemos compararnos con nuestra mortalidad histórica en el año 2005 la cuál fue de manera global para ambas terapias del 12.3% y para la terapia médica de 20.5% que es donde suelen atenderse la mayor parte de los pacientes neutropénicos graves (datos obtenidos a partir de la base de datos del Departamento de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez). Los datos sugieren también que los los neutropénicos graves no parecen morir mas que la población general atendida en ambas terapias y que mueren menos que los pacientes atendidos en la Terapia Médica. Para corroborar lo anterior nuevamente requiere de realizar un estudio mejor diseñado y con mayor tamaño de muestra.

La causa de mortalidad continúan siendo las infecciones, de los 6 fallecidos el 66%(n=4) fallecieron con el diagnóstico de choque séptico y los otros 2 con problemas relacionados a la quimioterapia y la

plaquetopenia con hemorragias intracraneales. Y como menciona la literatura los gérmenes Gram negativos fueron los que mas se aislaron tanto en los que fallecieron como en los que sobrevivieron.

CONCLUSIONES.

Se encontró que el porcentaje de pacientes oncológicos que ingresan a la terapia es inferior al esperado 29% (n=61). Los neutropénicos febriles graves (neutrófilos 100 o menos) constituyen el 29% de ingresos oncológicos a la terapia y de estos la mortalidad encontrada fue del 17.6 %, que es parecida a la mortalidad general de la terapia médica. Parece ser que la neutropenia grave al ingreso a la TM o a la TQ, definida como una cuenta de neutrófilos $\leq 100/\text{mm}$ en el paciente oncológico es un factor de mal pronóstico para la vida en estos pacientes. El riesgo de morir de un neutropénico grave es mayor en los primeros 7 días de su estancia en la Unidad Terapia Intensiva. La probabilidad de seguir vivo a los 28 días de un paciente con leucemia aguda linfoblástica o mieloblástica que ingresa con neutropenia grave es del 60%. Todo lo anterior debe ser corroborado por un estudio que incluya una mayor muestra de la población y que considere excluir a pacientes neutropénicos graves en los que la causa de muerte no se encuentre relacionada con la neutropenia.

BIBLIOGRAFIA

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-39.
2. Bodey GP. Overview of the problem of infections in the immunocompromised host. *Am J Med* 1985; 79 (Suppl): 56-61.
3. Rolston KVI, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin of North Am* 1996; 10: 223-237.
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
5. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. 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.
6. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77: 791-8.
7. Bash RO, Katz JA, Cash JV, et al. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994; 74: 189-96.
8. Griffin TC, 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.
9. Klaasen RJ, Goodman R, Ba Pham et al. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-
10. Paganini H, Bologna R, Debbag R., et al. Neutropenia and fever in child in one single institution in Argentina. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 5: 1-9.
11. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2501-68.
12. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assesment in cancer patients with fever and neutropenia. A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-22.
13. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-9.
14. Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gata H. Oral versus intravenous antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-8.
15. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double- blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for lowrisk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-11.

16. Malik IA, Kaham WA, Karim M, et al. Feasibility of out-patient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98: 224-31.
17. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993; 71: 3640-6.
18. Rolston K, Rubenstein E, Elting L, Escalante C, Manzullo E, Bodey GP. Ambulatory management of febrile episodes in low-risk neutropenic patients. Programs and proceedings of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (abstract). San Francisco, CA, 1995: 333.
19. Hidalgo M, Hornedo J, Lumberras C, et al. Out-patient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999; 85: 213-9.
20. Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, Tanaka C, Gianni 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.
21. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999; 86: 126-34.
22. Karthaus M, Carratalá J, Jürgens H, Ganser A. New strategies in the treatment of infectious complications in haematology and oncology: Is there a role for out-patient antibiotic treatment of febrile neutropenia? *Chemotherapy* 1998; 44: 427-35.
23. Rolston K. New trends in patient management: Risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 515-21.
24. Finberg RW, Talcott JA. Fever and neutropenia
25. How to use a new treatment strategy. *N Engl J Med* 1999; 341: 362-3.
26. Philip A, Pizzo ,David G,Poclack. *Pediatric Oncology* 2006;41:1269-1320.
27. García Ma,Vazquez J.,Manual terapeutico de enfermedades oncohematológicas.1999;
28. Rivera R. diagnóstico de niños con cáncer. 1994;79-120.
29. Vincent T.,Devita Jr.,Hellman S., 1984.44: 1536-1555.

Página WEB de la National Comprehensive Cancer Network.- <http://www.nccn.org/>

ANEXOS

GRAFICA 1

NEUTROFILOS A SU INGRESO A LA UTIP

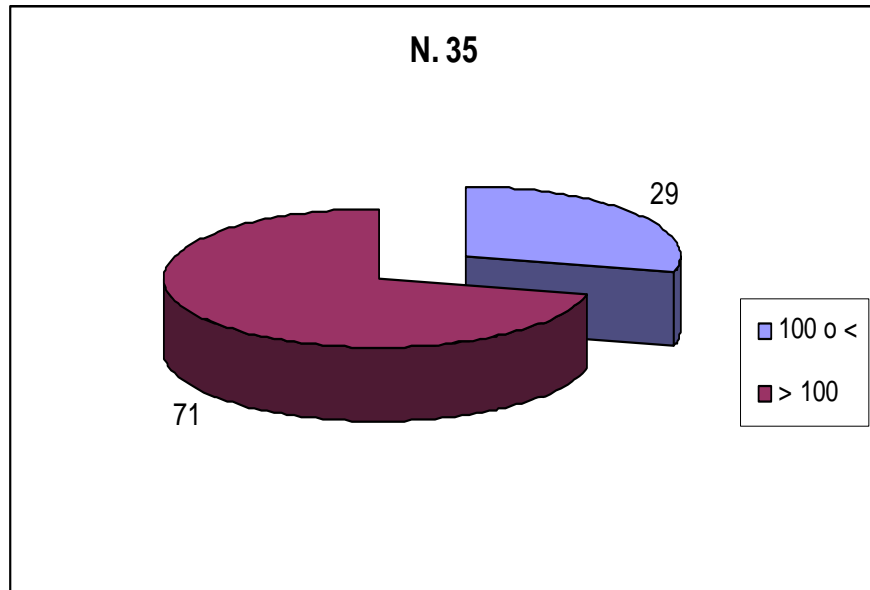


GRAFICO 2

PACIENTES NEUTROPENICOS SEGÚN EDAD Y GÉNERO

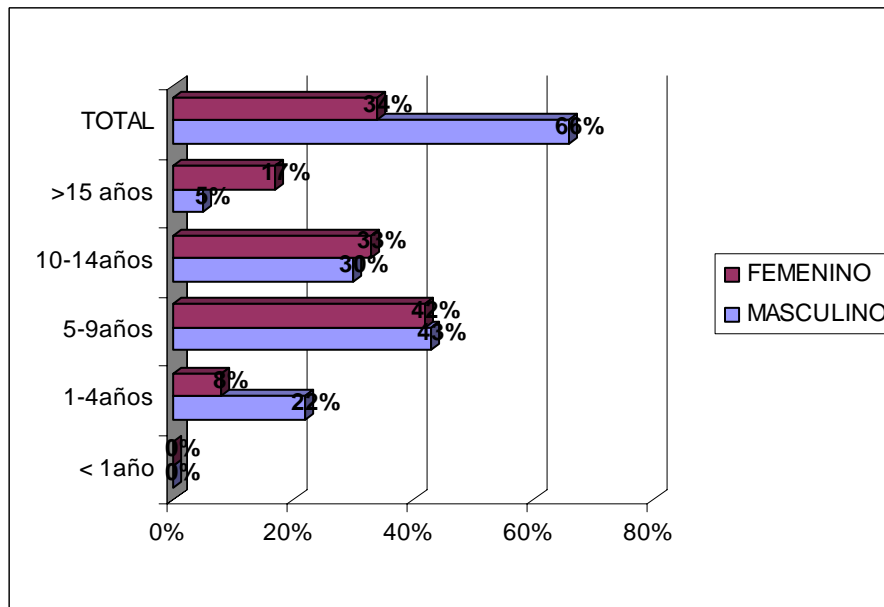


GRAFICO 3.

FECHA DE ÚLTIMA QUIMIOTERAPIA Y APARICION DE LA NEUTROPENIA

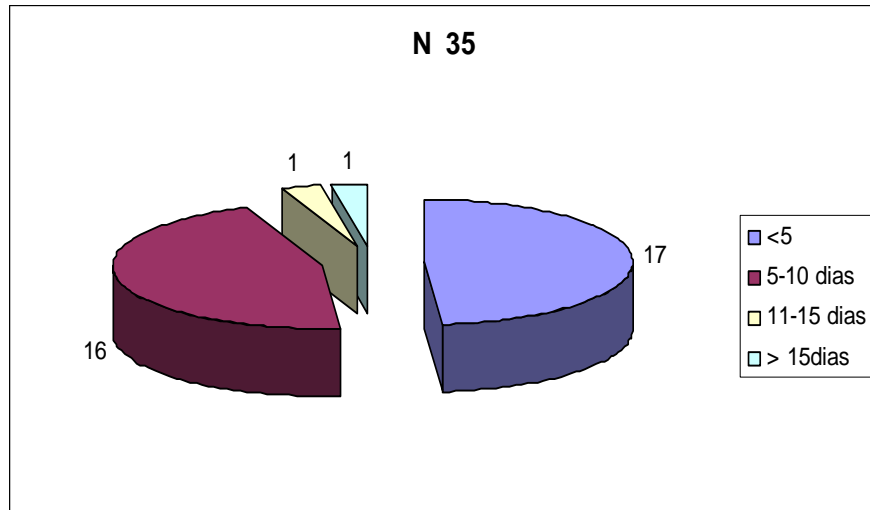


GRAFICO 4

SINDROMES INFECCIOSOS EN SU ESTANCIA EN LA UTIP

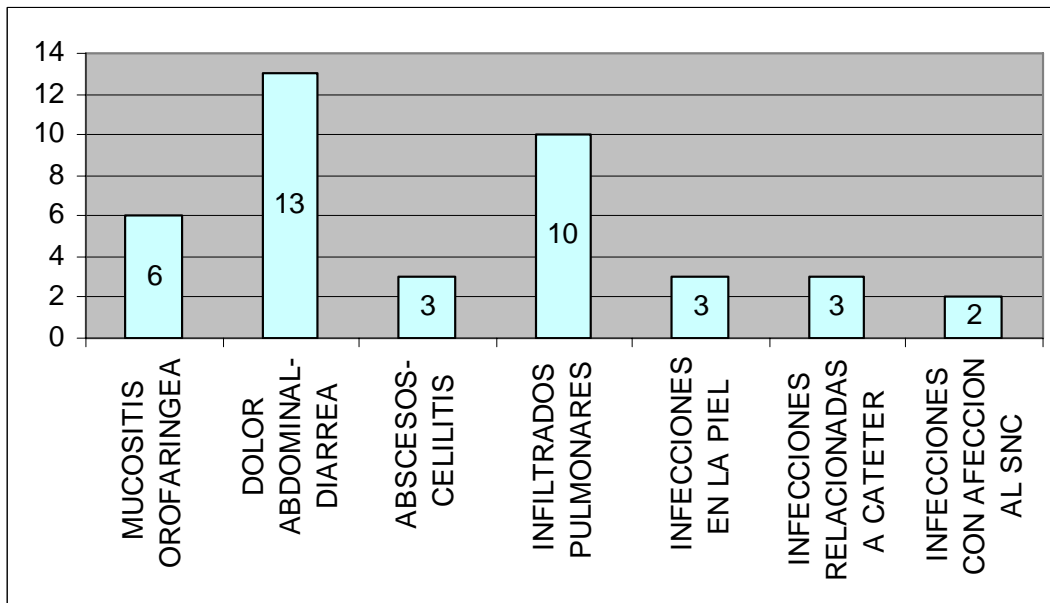


TABLA 1
PACIENTES NEUTROPENICOS INGRESADOS A LA UTIP Y RELACION CON LAS DEFUNCIONES.

MES	INGRESOS			FALLECIMIENTOS		
	TOTAL	ONCO	NETROPENICOS	TOTAL	ONCO	NEUTRO
ENERO	36	12	7	7	1	1
FEBRERO	24	6	5	5	3	1
MARZO	35	9	2	4	1	0
ABRIL	29	4	2	7	3	2
MAYO	35	11	7	3	0	0
JUNIO	32	11	9	6	2	2
JULIO	18	8	3	2	1	0
TOTAL	209	61	35	34	11	6

TABLA 2
FALLECIDOS SEGÚN DIAGNOSTICO, GRADO DE NEUTROPENIA, DURACION DE LA NEUTROPENIA, QUIMIOTERAPIA PREVIA Y DIAS DE ESTADIA

DIAGNOSTICO	NEUTROFILOS	DIAS DE NEUTROPENIA		QUIMIO PREVIA	DIAS EN UTIP	DIAGNOSTICO ONCOLOGICO
		PREVIO	UTIP			
LLA M1 CHOQUE SEPTICO BACILO GRAM(-)	330	6	3	1día	3días	2 días
LLA L2 CHOQUE SEPTICO BACILO GRAM(-)	98	1	8	9	9 días	3 años
LLA L3 CHOQUE SEPTICO NEUROINFECCION GRAM (+)	100	13	8	12	8 días	7 meses
LLA L1 CHOQUE REFRACTARIO HEMORRAGIA I.C	55	1	12 horas	1	12horas	17días
LLA L1 INFARTOS CEREBRALES	98	7	8	2	5 días	1 año
LLA L1 C.I.D. CHOQUE SEPTICO GRAM (-)	200	7	2	5	2 días	1 año

TABLA 3
Neutropenia 100 o < * vivo 1 muerto 0

			vivo 1 muerto 0		Total
			0	1	
neutropenia 100 o menor	si	Recuento	4	6	10
		Frecuencia esperada	1.7	8.3	10.0
		% de neutropenia 100 o menor	40.0%	60.0%	100.0%
	no	Recuento	2	23	25
		Frecuencia esperada	4.3	20.7	25.0
		% de neutropenia 100 o menor	8.0%	92.0%	100.0%
Total		Recuento	6	29	35
		Frecuencia esperada	6.0	29.0	35.0
		% de neutropenia 100 o menor	17.1%	82.9%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.149(b)	1	.023		
Corrección por continuidad(a)	3.143	1	.076		
Razón de verosimilitudes	4.671	1	.031		
Estadístico exacto de Fisher				.043	.043
Asociación lineal por lineal	5.002	1	.025		
N de casos válidos	35				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.71.

GRAFICO 5

Función de supervivencia

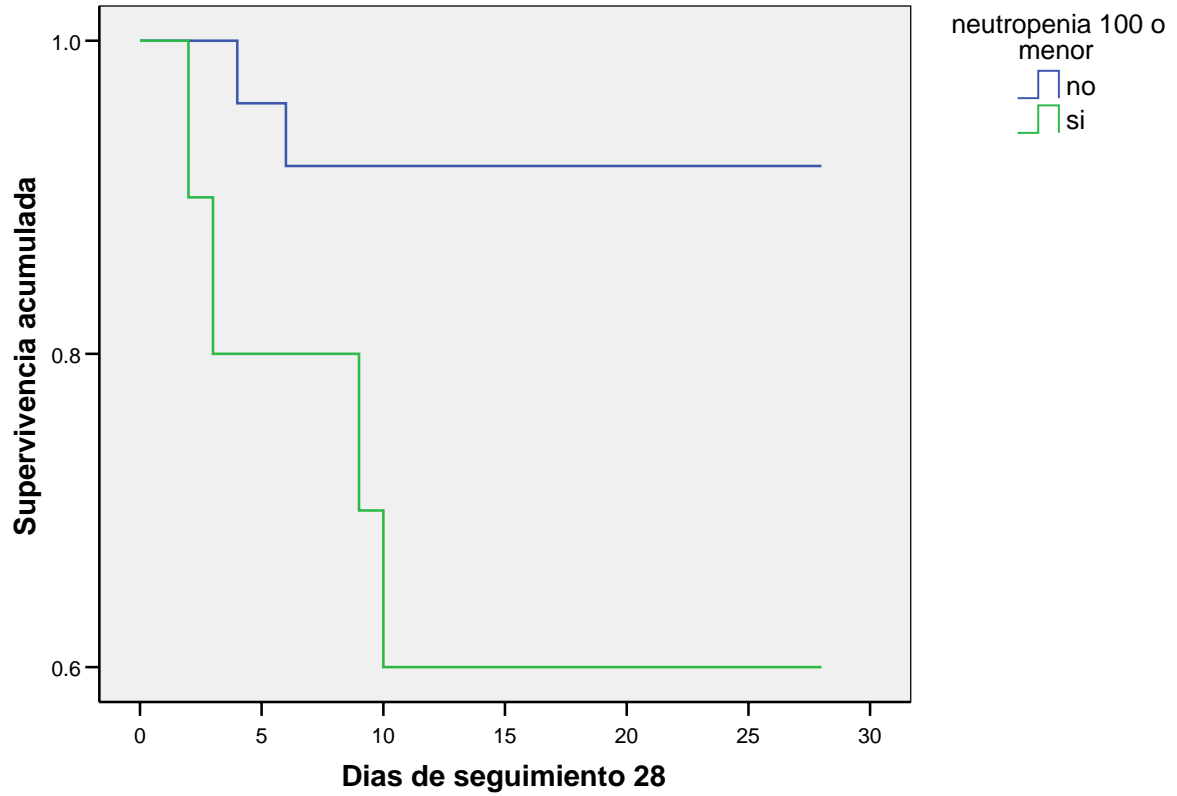


TABLA 4

MORTALIDAD RELACIONADA A GÉNERO

MORTALIDAD	FEMENINO	MASCULINO	N°	%
MUERTO	1	5	6	17.1
VIVO	11	18	29	82.9
TOTAL	12	23	35	100
%	34.3	65.7		

TABLA 5**MORTALIDAD EN RELACION AL TIPO DE LEUCEMIA**

	LINFOBLASTICA	NO LINFOBLASTICA	N°	%
MUERTO	5	1	6	17.1
VIVO	17	12	29	82.9
TOTAL	17	13	35	100
%	62.9	37.1		

TABLA 6**MORTALIDAD Y FASE DE TRATAMIENTO**

	INDUCCION	MANTENIMIETO	N°	%
MUERTO	5	1	6	17.1
VIVO	18	11	29	82.9
TOTAL	23	12	35	100
%	65.7	34.2		

TABLA 7**MORTALIDAD RELACIONADA A RECAIDA O NO**

	NO	SI	N°	%
MUERTO	2	4	6	17.1
VIVO	21	8	29	82.9
TOTAL	23	12	35	100
%	65.7	34.2		

GRAFICO 6.

MORTALIDAD ASOCIADA A PROMEDIO DE NEUTROFILOS Y ESTANCIA HOSPITALARIA

