

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

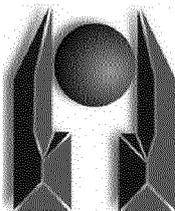
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

**“INFECCIONES EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON
FIEBRE Y NEUTROPENIA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA EN
EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

T E S I S D E P O S G R A D O
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD
EN **MEDICINA INTERNA****

P R E S E N T A:
DR. MARCO ISAAC BANDA LARA

ASESOR DE TESIS: DR CESAR RIVERA BENITEZ



MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PRESENTA:

MARCO ISAAC BANDA LARA

ASESOR DE TESIS:

DR. CESAR RIVERA BENÍTEZ

ÍNDICE

Antecedentes y marco teórico	3
Introducción	3
Justificación	8
Planteamiento del problema	9
Hipótesis	9
Objetivos	9
Material y métodos	10
Criterios de selección	10
Análisis estadístico	10
Definición de variables	10
Resultados	11
Discusión	21
Conclusiones	22
Bibliografía	23
Apéndices	26

INFECCIONES EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON FIEBRE Y NEUTROPENIA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La diversidad de patógenos, situaciones de inmunosupresión, pruebas diagnósticas, estrategias de prevención y antimicrobianos disponibles están en constante aumento. Para que se produzca una infección es necesario que un microorganismo penetre en los tejidos de un paciente susceptible. La susceptibilidad del paciente es escasa en inmunocompetentes y muy alta en los inmunodeprimidos. Los pacientes hematológicos presentan distintos tipos de inmunodepresión dependiendo de la enfermedad que padecen, del momento evolutivo y del tratamiento que hayan recibido. Cada tipo de inmunodepresión genera un riesgo de infección distinto y predispone a tipos relativamente seleccionados de agentes etiológicos. Los gérmenes responsables son habitualmente ubicuos y no suelen producir infección en sanos, por lo que se conocen como gérmenes oportunistas.

Según la enfermedad hematológica que padezca el paciente infectado, el cuadro clínico que presente y el tipo de tratamiento antitumoral recibido, el médico puede sospechar el microorganismo responsable, determinar las exploraciones diagnósticas a realizar y eventualmente iniciar tratamiento empírico o anticipado, que en muchos casos puede ser vital. Hay tres tipos básicos de déficit inmune: neutropenia, déficit de inmunidad celular y déficit de inmunidad humoral. Existe una correlación entre el tipo de déficit inmunitario, la enfermedad hematológica y la etiología de la infección; no obstante, en las enfermedades hematológicas suelen coexistir diferentes tipos de inmunodeficiencia. La fiebre en un paciente neutropénico debe considerarse una emergencia médica, antes de la era de los antibióticos empíricos las infecciones representaban 75% de la mortalidad asociada a quimioterapia. Con la disponibilidad de antibióticos de amplio espectro se han empleado esquemas de quimioterapia más agresivos. Aunque se diseñaron inicialmente para pacientes que recibían quimioterapia para leucemia y linfoma los antibióticos empíricos actualmente se inician en todos los pacientes con neutropenia y fiebre^{1,2,3}.

Definiciones: Fiebre en el paciente neutropénico se define como temperatura $>38.3^{\circ}\text{C}$ o temperatura sostenida de $>38^{\circ}\text{C}$ por más de 1 hora; **Error! Marcador no definido..** La definición de neutropenia es una cuenta absoluta de Neutrófilos $<500\text{cel}/\text{microL}$ ó $<1000\text{cel}/\text{microL}$ con un nadir esperado de $<500\text{cel}/\text{microL}$. La cuenta total de Neutrófilos se puede calcular multiplicando el total de leucocitos por el porcentaje de Neutrófilos y bandas¹; **Error! Marcador no definido..**

Factores predisponentes.-El riesgo de infección se relaciona con la virulencia del patógeno, la disfunción inmunológica del huésped y la disrupción de la piel y mucosas; **Error! Marcador no definido..**

La incidencia de una infección oculta en un paciente febril neutropénico incrementa con la severidad de la neutropenia, así como la morbilidad y mortalidad. Se han identificado otros factores de riesgo para infección oculta como son: disminución rápida de cuenta de Neutrófilos total, duración prolongada de la neutropenia ($>7-10$ días), neoplasia que no esté en remisión, comorbilidad que

requiera hospitalización, uso de catéteres centrales y periféricos y el uso de anticuerpos monoclonales contra receptores celulares^{4,5,6}.

Patogénesis: La quimioterapia induce mucositis, la cual ocurre en el tracto alimentario y la siembra hematológica de flora gastrointestinal se considera que explica la mayor parte de los episodios febriles con neutropenia. Otra causa común es la obstrucción de linfáticos, tracto biliar, bronquial, gastrointestinal o urinario por tumores como resultado de procedimientos quirúrgicos también es una causa común de infecciones. Defectos inmunes relacionados a neoplasias hematológicas asociados a los efectos inmunosupresores de la quimioterapia contribuyen a incrementar el riesgo, ya que la administración de quimioterapia no solo reduce la cuenta de Neutrófilos sino también causa defectos quimiotácticos y fagocíticos⁷.

El riesgo de infecciones específicas está influenciado por la naturaleza de la neoplasia subyacente. Se identifica una fuente infecciosa en el 30% de los pacientes con fiebre y neutropenia, frecuentemente la única evidencia de infección es bacteremia que puede ser documentada en 25% de los pacientes. El 80% de las infecciones son causadas por flora endógena del paciente⁸. El siguiente cuadro muestra los gérmenes encontrados en éstos pacientes.

Cuadro 1. Microorganismos causantes de infección en pacientes con neutropenia febril

Organismos más frecuentes.	Menos frecuentes	Otros
Gram-negativos	Gram-negativos	Hongos
Escherichia coli	Proteus	Cryptococcus
Klebsiella	Haemophilus	Histoplasma
Pseudomonas	Citrobacter	Coccidioides
Enterobacter	Serratia	Zigomicetos
Corynebacterium (JK)	Acinetobacter	Pneumocystis jiroveci
Streptococcus	Neisseria	
	Capnocytophaga	
	Legionella	
	Moraxella	
	Stenotrophomonas	
Gram-positivos	Gam-positivos	Virus
Staphylococcus coagulasa-negativo	Bacillus	Virus Herpes simple 1,2
Staphylococcus aureus	Listeria	Virus varicela zoster
Streptococcus pneumoniae	Stomatococcus	Citomegalovirus
Corynebacterium (JK)		Virus Epstein Barr
Streptococcus		Virus herpes 6
		Enterovirus
		Virus sincitial respiratorio
		Influenza
Otros		Otros
Clostridium difficile		Babesia
Anaerobios		Toxoplasma
Aspergillus		Strongyloides
Candida albicans		Nocardia

Otras especies de Candida Micobacterias
--

Evaluación del paciente: Se debe realizar una cuidadosa historia clínica y exploración física que incluya valoración de los senos paranasales, fondo de ojo, y área perirectal, ya que en ausencia de neutrófilos los signos de inflamación pueden ser muy sutiles. Se debe buscar en la piel y mucosas signos de eritema, rash, celulitis, úlceras, furúnculos, erupciones herpéticas, paroniquia, mucositis, abscesos dentales o periamigdalinos o enfermedad pilonidal. La revisión de los síntomas y exploración física debe repetirse diario. En un estudio retrospectivo de 968 episodios de fiebre y neutropenia en pacientes que no respondieron inicialmente a tratamiento 41% de los pacientes persistían con fiebre de causa no determinada a las 72 horas de inicio de la misma y aparecieron nuevos sitios de infección en 11%⁹.

Estudios de laboratorio: Cuenta celular completa, transaminasas, bilirrubina, amilasa, electrolitos y cultivos. La punción lumbar no es necesaria de rutina excepto para los que presentan cambios en estado mental. Los cultivos microbiológicos deben incluir 2 o más hemocultivos (1 de catéter y uno periférico) que se deben repetir 48 a 72 horas después de acuerdo a la evolución o sospecha de infección de catéter, expectoración cultivo y Gram, si es necesario con ayuda de broncoscopia si el paciente no produce expectoración y se muestran infiltrados en la radiografía de tórax y urocultivo con tinción de Gram.

Estudios de imagen: Se debe solicitar radiografía de tórax al ingreso aún cuando el paciente no tenga síntomas pulmonares. Y repetirla si aparecen o persiste sintomatología pulmonar. La tomografía computada (TC) de tórax puede demostrar anomalías cuando la radiografía de tórax es normal. Se ha demostrado neumonía con TC de alta resolución en más de la mitad de los pacientes con fiebre y neutropenia persistente con ganancia de tiempo de 5 días para el diagnóstico comparada con radiografías de tórax seriada; sin embargo, no se demostró mejoría en los desenlaces clínicos¹⁰. Otros estudios de imagen o bioquímicos se deben considerar si existen signos o síntomas que sugieran su investigación.

Principios de tratamiento: Se deben administrar antibióticos de amplio espectro a dosis plenas (ajustados para función renal o hepática) tan pronto como sea posible. Incrementa 70% la mortalidad si se retrasa el inicio de antibióticos¹¹.

Tratamiento empírico: Se debe elegir el tratamiento en base a la historia clínica, hallazgos físicos, alergias y el sitio de sospecha de infección. Si el paciente continúa con fiebre 5 días después sin fuente identificada se sugiere: 1) continuar con tratamiento si el paciente está estable y se espera resolución de neutropenia en menos de 5 días, 2) cambiar de antibióticos o agregarlos si hay evidencia de progresión de la enfermedad o una nueva complicación como enterocolitis y 3) agregar antimicóticos al tratamiento con o sin cambio de antimicrobiano si se espera que persista por más de 5 a 7 días. La elección de antibiótico se indica según si el agente es bactericida o no, ya que algunos antibióticos dependen de la concentración para tratamiento de sepsis por gram-negativos como las fluorquinolonas o aminoglucósidos. Otros antibióticos como los betalactámicos son dependientes de tiempo para hacer su efecto. El tratamiento inicial puede incluir 1 o 2 fármacos, pues los esquemas que se han estudiado no han mostrado superioridad sobre otros esquemas^{12,13,14}. Un abordaje es utilizar un betalactámico de espectro en combinación con un aminoglucósido, otros esquemas son doble betalactámicos (usualmente evitados por sobreposición de efecto y toxicidad) o betalactámicos y fluorquinolona. Un metaanálisis de 8 estudios controlados aleatorizados comparando

ciprofloxacino/betalactámico con aminoglucósido/betalactámico demostró similar eficacia para remisión de infección clínica y mortalidad¹⁵. (Ver apéndice de recomendaciones IDSA 2002. Tabla 1) La monoterapia (ceftazidima, cefepime, meropenem o imipenem, piperacilina tazobactam) también se usa ampliamente con ensayos clínicos demostrando desenlaces equivalentes comparando monoterapia contra doble esquema^{16,17}. Una preocupación del uso de monoterapia es la posibilidad de incremento en las resistencias en algunos patógenos y disminuya la eficacia del esquema propuesto. Aún en pacientes con infecciones de tejidos blandos que tienen mayor incidencia de bacteremia por gram-positivos comparados con infecciones de otros sitios el agregar vancomicina no mejoró el desenlace y si incrementó la toxicidad. El riesgo de adquirir infección por gérmenes resistentes a vancomicina es otra razón para evitar uso empírico de la misma¹⁸. La adición de vancomicina debe considerarse en pacientes que se presenten con hipotensión, mucositis, infección de la piel o asociada a catéter, colonización por estafilococo meticilino resistente o profilaxis reciente con quinolona, así como en pacientes con deterioro clínico a pesar de antibióticos empíricos¹⁹. El linezolid es una alternativa a pacientes que son intolerantes a vancomicina con ensayos clínicos que han demostrado su éxito clínico y similares frecuencias de mortalidad con mayor frecuencia de efectos adversos en el grupo de vancomicina, disminución de fiebre más rápido con linezolid y más tiempo para incrementar neutrófilos en grupo con linezolid²⁰. Se debe suspender vancomicina o linezolid empíricas después de 72 horas si los cultivos se mantienen negativos. La duración del tratamiento antimicrobiano se debe continuar por 14 días si se conoce la fuente de infección; en caso contrario depende de la resolución de la fiebre y neutropenia, aunque deben mantenerse por un mínimo de 7 días si la cuenta total de neutrófilos es $>500/\mu\text{L}$; si la fiebre remitió pero el paciente persiste neutropénico no se ha determinado un tiempo específico para la suspensión, sin embargo se sugiere suspenderlo después de tener signos tempranos de recuperación hematológica. Si la fiebre persiste después de 5 a 7 días la elección de antibióticos debe reevaluarse y se debe iniciar tratamiento antimicótico empírico.

Antimicóticos: Existe incremento en la incidencia de infecciones por *Candida* o *Aspergillus* posterior a 7 días de fiebre y neutropenia persistente y se sugiere iniciar terapia antifúngica 5 días después de inicio de la neutropenia si no se ha establecido la causa de la fiebre persistente^{21,22}. Se recomienda el uso de anfotericina B aunque las guías que sugieren el manejo se publicaron antes de los resultados de los ensayos de caspofungina y voriconazol, ya que caspofungina tiene eficacia equivalente y menor toxicidad que anfotericina B la cual tiene similar eficacia que la formulación lipídica aunque ésta última con menos efectos secundarios asociados^{23,24,25}. Actualmente algunos estudios recomiendan caspofungina como terapia empírica de primera línea en pacientes con sospecha de infecciones micóticas debido a los datos en resistencias, eficacia y seguridad, siendo voriconazol o anfotericina liposomal alternativas razonables; **Error! Marcador no definido..**

Retiro de catéter: Además de los antibióticos se recomienda remover el catéter en pacientes con candidemia o bacteremia asociada a catéter si se encuentra implicado alguno de los siguientes microorganismos: *S. aureus*, *Pseudomonas* especies, micobacterias atípicas, *Stenotrophomonas* especies, *Bacillus* especies, o *C. jeikeium*.

Neutropenia de bajo riesgo: Se ha hecho evidente que los pacientes neutropénicos con cáncer no son un grupo homogéneo y tiene variabilidad en riesgo de complicaciones. Los predictores de riesgo para tratamiento ambulatorio con antimicrobianos, se han descrito modelos de vigilancia de paciente ambulatorio con fiebre y neutropenia sin embargo sólo están recomendados donde se cuenta con

centros con amplia experiencia en el manejo de paciente oncológico y sus complicaciones. (Ver Tabla 2)

Antibióticos orales: Otro abordaje al manejo de estos pacientes es el uso de antibióticos orales en lugar de parenterales. Dos estudios cuidadosamente diseñados compararon ciprofloxacina + amoxicilina clavulanato contra ceftazidima o ceftriaxona + amikacina respectivamente en pacientes internados con neutropenia de bajo riesgo y se determinó similar éxito clínico así como mismas frecuencias de mortalidad. Las guías recomiendan sólo administrar la combinación de ciprofloxacino y amoxicilina-clavulanato en pacientes de bajo riesgo^{26,27,28}.

Factores estimulantes de Colonias: Un metaanálisis de 13 estudios demostró que los factores estimulantes de colonias (FEC) disminuían la duración de la neutropenia y la estancia hospitalaria. Sin embargo, no han demostrado disminuir la mortalidad y los efectos benéficos son modestos, por lo que éstos agentes no deben usarse de manera rutinaria en pacientes con fiebre y neutropenia. Se deben considerar en situaciones especiales como pacientes críticamente enfermos con neumonía, hipotensión, disfunción orgánica o pacientes en los que se espera recuperación de médula ósea prolongada²⁹.

De importante preocupación es el incremento en la frecuencia de microorganismos resistentes a antibióticos, de los gram-positivos, el estafilococo coagulasa negativo, estafilococo aureus meticilino resistente, enterococo resistente a vancomicina, estreptococo pneumoniae resistente a ceftriaxona, de los gram-negativos multirresistentes P. aeruginosa, E. coli, Citrobacter, Acinetobacter y Stenotrophomonas y el uso de profilaxis con fluorquinolonas ha contribuido a la emergencia de resistencia antibiótica³⁰.

Es muy importante conocer los patrones de resistencia institucionales ya que son la guía para la selección de la terapia antibiótica inicial. Las estrategias para reducir la resistencia farmacológica son limitar la profilaxis, utilizar tratamiento dirigido cuando es posible, discontinuar tratamientos empíricos cuando los cultivos se mantengan negativos e inicio de programas de restricción antibiótica^{31,32,33}.

Prevención: Los FEC como profilaxis no son recomendados en los esquemas de la American Society of Clinical Oncology o la Infectious Diseases Society of America. Las guías sólo los recomiendan con esquemas quimioterapéuticos que se asocian con alta incidencia de neutropenia febril. La profilaxis con antibióticos no está recomendada por la Infectious Diseases Society of America; sin embargo se debe evaluar cada caso de forma individual^{34,35}.

JUSTIFICACIÓN

Las infecciones en los pacientes con neutropenia por quimioterapia son muy frecuentes y se presentan inicialmente con fiebre. Es indispensable determinar las características específicas de los pacientes que reciben quimioterapia y presentan neutropenia febril en nuestra institución, la identificación de los microorganismos, así como su respuesta o la falta de ella al tratamiento antimicrobiano para poder tener mayor impacto en la supervivencia. Hasta el momento no se han realizado estudios descriptivos epidemiológicos en nuestra institución en pacientes con neutropenia febril. En nuestra institución el boletín de mortalidad de los años 2001 a 2005 reportó 739 defunciones en total, la mortalidad por neoplasias 2109 defunciones y las enfermedades de la sangre y trastornos que afectan los mecanismos de inmunidad causaron 108 muertes en éste período por lo que la patología en estudio representa la integración de las tres entidades y la insistencia en el conocimiento de las características particulares de nuestra población en tratamiento para poder incidir en los factores de riesgo específicos con bases epidemiológicas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes que desarrollan fiebre y neutropenia posterior a tratamiento con quimioterapia hematológica y las infecciones asociadas?

HIPÓTESIS

Las infecciones bacterianas son la causa más frecuente fiebre en el paciente con neutropenia por tratamiento con quimioterapia.

OBJETIVOS

- Conocer las características epidemiológicas de los pacientes y causales de fiebre en el paciente con neutropenia posterior a quimioterapia.
- Conocer la microbiología patógena en los pacientes con neutropenia por quimioterapia y fiebre
- Conocer la mortalidad asociada a fiebre y neutropenia

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo en pacientes con fiebre y neutropenia post quimioterapia que fueron atendidos en el servicio de Hematología del Hospital General de México en el período de febrero de 2006 a febrero de 2007. Se recogieron datos clínicos, de laboratorio y gabinete en una tabla de registro que incluyó tipo de neoplasia, fecha de inicio de quimioterapia, de inicio de sintomatología, microbiología, estudios de gabinete, niveles de neutrófilos, germen identificado, ó en su caso diagnóstico de sitio de infección aún sin determinación del microorganismo causante, esquema antimicrobiano empleado y desenlace del cuadro.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

INCLUSIÓN:

- Pacientes adultos mayores de 18 años.
- Diagnóstico de neoplasia hematológica y que recibieron tratamiento con quimioterapia que desarrollaron neutropenia y fiebre.

EXCLUSIÓN:

- Pacientes con origen de neutropenia diferente a tratamiento por quimioterapia (fármacos no quimioterápicos)
- Pacientes con infección por VIH.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión, se verificó normalidad de los datos. El análisis univariado para variables continuas fue realizado con prueba de T y para variables nominales con χ^2 .

DEFINICIÓN DE VARIABLES

DEFINICIÓN OPERACIONAL

- Fiebre: temperatura $>38.3^{\circ}\text{C}$ o temperatura sostenida de $>38^{\circ}\text{C}$ por más de 1 hora
- Neutropenia: $<500\text{cel}/\text{microL}$ ó $<1000\text{cel}/\text{microL}$ con un nadir esperado de $<500\text{cel}/\text{microL}$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 68 pacientes, de los cuales 34 (50%) fueron hombres y 34 (50%) mujeres (Ver Tabla 1). De todos ellos 34 (50%) presentaron leucemia linfoblástica aguda L2 (LAL-L2), 14 (20.6%) leucemia mieloblástica aguda (LAM), 9 (13.2%) linfoma no Hodgkin (LNH), 4 (5.9%) linfoma de Hodgkin, 4 (5.9%) otras neoplasias hematológicas, 2 (2.9%) leucemia linfoblástica aguda L3 (LAL-L3), y 1 (1.5%) mieloma múltiple (MM) (Ver Tabla 2).

Tabla 1. Género

	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	34	50.0
Mujer	34	50.0
Total	68	100.0

Tabla 2. Tipo de neoplasia

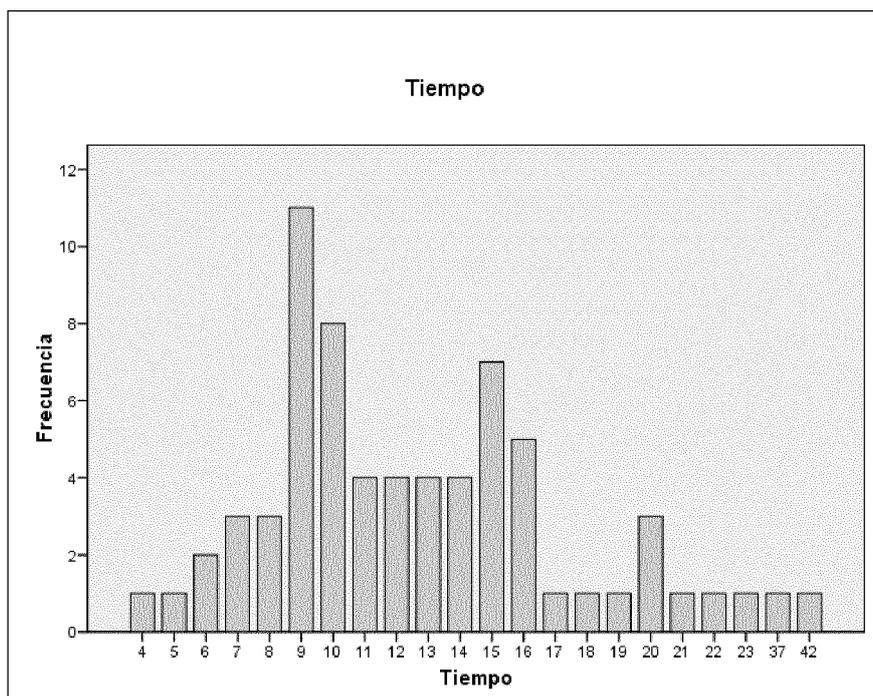
	Frecuencia	Porcentaje
LAL-L2	34	50.0
LNH	9	13.2
LAM	14	20.6
LH	4	5.9
MM	1	1.5
LAL-L3	2	2.9
Otros	4	5.9
Total	68	100.0

El tiempo de aparición de los síntomas (fiebre o neutropenia) más frecuente fue de 9 días (16.2%); sin embargo, la media fueron 13 días. (Ver Tabla 3 y Gráfica 1)

Tabla 3. Tiempo de aparición de los síntomas

Días	Frecuencia	Porcentaje
4	1	1.5
5	1	1.5
6	2	2.9
7	3	4.4
8	3	4.4
9	11	16.2
10	8	11.8
11	4	5.9
12	4	5.9
13	4	5.9
14	4	5.9
15	7	10.3
16	5	7.4
17	1	1.5
18	1	1.5
19	1	1.5
20	3	4.4
21	1	1.5
22	1	1.5
23	1	1.5
37	1	1.5
42	1	1.5
Total	68	100.0

Gráfica 1. Tiempo de aparición de los síntomas QT



El esquema de quimioterapia (QT) más frecuentemente utilizado fue VAP-LAL (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, L-Asparaginasa y prednisona), en 29 pacientes (42.6%); después otros esquemas (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina, dexametasona, ciclofosfamida, vincristina, mitoxantrona, L-Asparaginasa, talidomida, fludarabina y metrotexate) en 14 pacientes (20.6%), ARA-C MITOX ET (arabinósido de citosina, mitoxantrona y etopósido) en 10 pacientes (14.7%), ARA-C DAUNO (arabinósido de citosina y daunorrubicina) en 7 pacientes (10.3%), DEP (dexametasona, etopósido y platino) en 4 pacientes (5.9%), CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) en 2 pacientes (2.9%) y VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona) en 2 pacientes (2.9%). (Ver Tabla 4)

Tabla 4. Esquemas de quimioterapia

	Frecuencia	Porcentaje
VAP-LAL	29	42.6
CHOP	2	2.9
ARA-C DAUNO	7	10.3

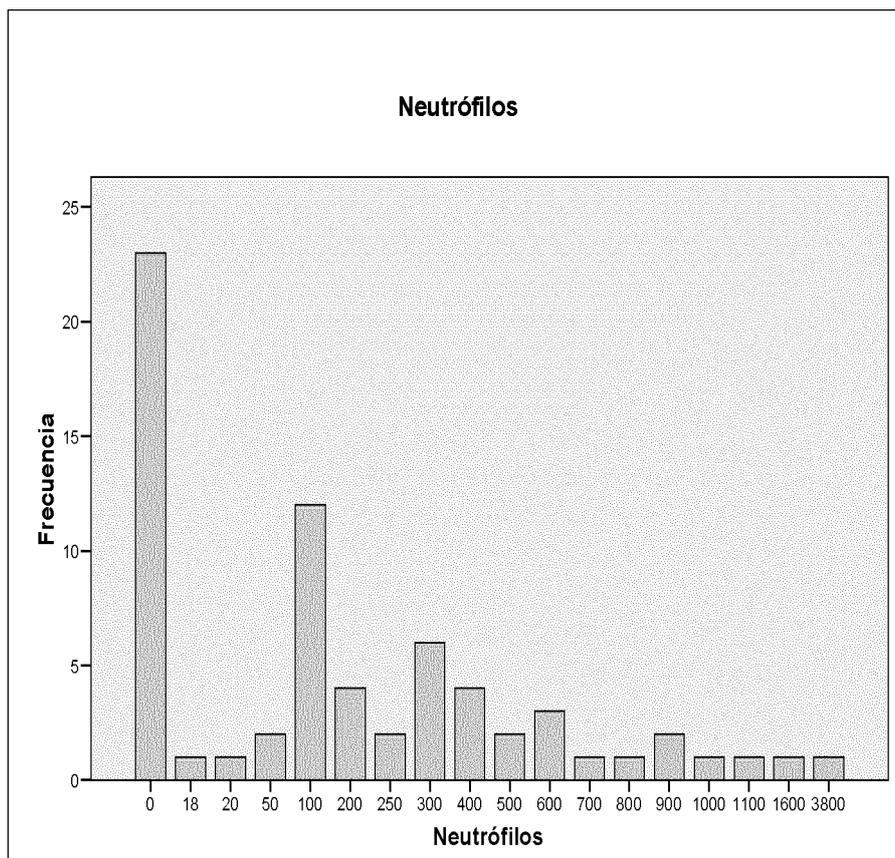
ARA-C MITOX	10	14.7
ET		
DEP	4	5.9
VAD	2	2.9
Otros	14	20.6
Total	68	100.0

La cifra más frecuente de neutrófilos fue 0 en 23 pacientes (33.8%). (Ver Tabla 5 y Gráfica 2)

Tabla 5. Neutrófilos

# Neutrófilos	Frecuencia	Porcentaje
0	23	33.8
18	1	1.5
20	1	1.5
50	2	2.9
100	12	17.6
200	4	5.9
250	2	2.9
300	6	8.8
400	4	5.9
500	2	2.9
600	3	4.4
700	1	1.5
800	1	1.5
900	2	2.9
1000	1	1.5
1100	1	1.5
1600	1	1.5
3800	1	1.5
Total	68	100.0

Gráfica 2. Cifras de neutrófilos



Se obtuvo positividad en los hemocultivos en 15 pacientes (22.1%), en los exudados en 8 pacientes (11.8%) y en los urocultivos en 3 pacientes (4.4%).

Entre los tratamientos más frecuentes se encontraron ceftazidima-amikacina, aplicada a 40 pacientes (58.8%), ceftazidima-amikacina-anfotericina en 7 pacientes (10.3%), imipenem-gentamicina en 7 pacientes (10.3%), ciprofloxacina-amoxicilina en 5 pacientes (7.4%) e imipenem-gentamicina-anfotericina en 5 pacientes (7.4%). (Ver Tabla 6)

Tabla 6. Tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje
Ciprofloxacina-amoxicilina	5	7.4
Ceftazidima-amikacina	40	58.8
Ceftazidima-amikacina-anfotericina	7	10.3
Imipenem-gentamicina	7	10.3
Imipenem-gentamicina-anfotericina	5	7.4
Vancomicina	2	2.9
Aciclovir	1	1.5
Fluconazol	1	1.5
Total	68	100.0

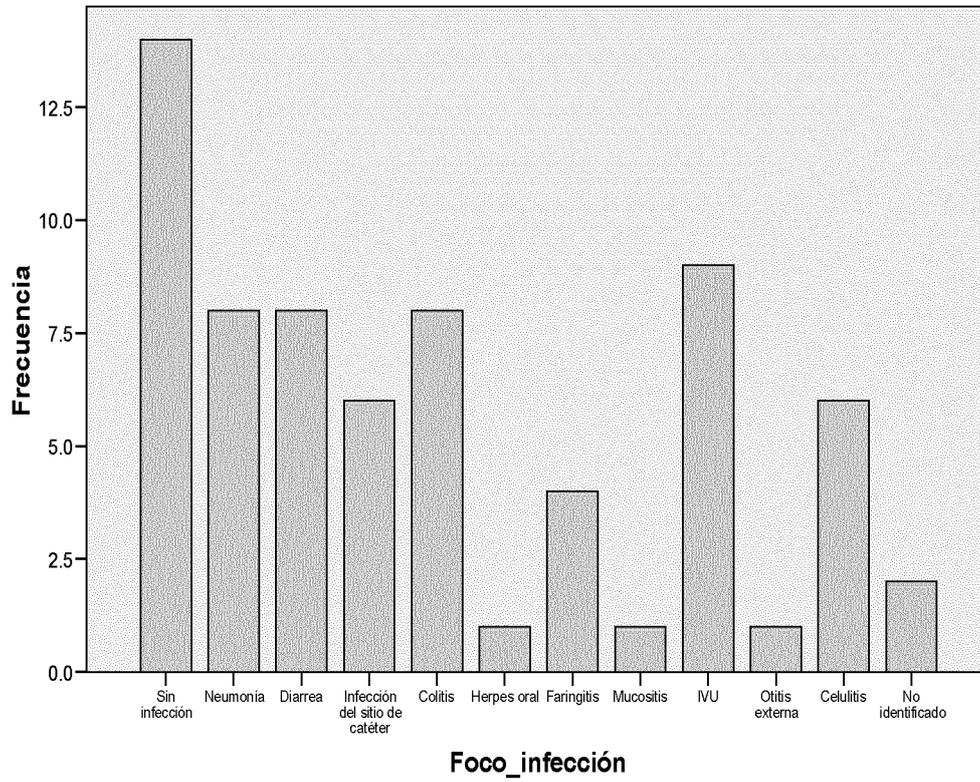
En este estudio las infecciones más frecuentes fueron infección de vías urinarias en 9 pacientes (13.2%) y, con la misma frecuencia, neumonía, diarrea y colitis neutropénica, cada una presentándose en 8 pacientes (11.8%). (Ver tabla 7 y Gráfica 3) Aunque se identificó el sitio de infección, no siempre se identificó el microorganismo causante, y el diagnóstico fue establecido a través de las manifestaciones clínicas del paciente.

Tabla 7. Foco de infección

	Frecuencia	Porcentaje
Sin infección	14	20.6
Neumonía	8	11.8
Diarrea	8	11.8
Infección del sitio de catéter	6	8.8
Colitis	8	11.8
Herpes oral	1	1.5
Faringitis	4	5.9
Mucositis	1	1.5
IVU	9	13.2
Otitis externa	1	1.5
Celulitis	6	8.8
No identificado	2	2.9
Total	68	100.0

Gráfica 3. Foco de Infección

Foco_infección

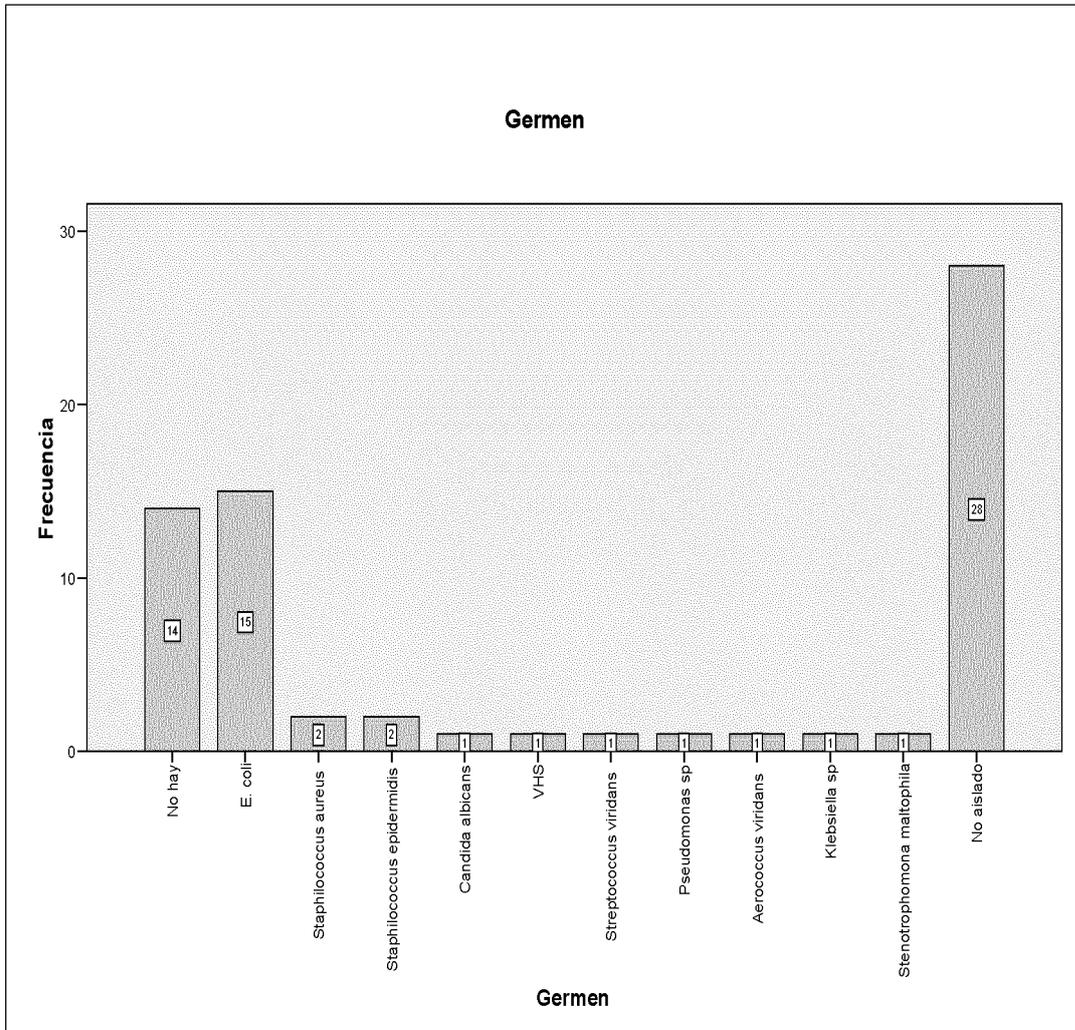


El germen más frecuentemente encontrado fue *E. coli* en 15 pacientes (22.1%) y con iguales frecuencias *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* en 2 pacientes (2.9%). Aunque no se presentó un germen en 14 pacientes (20.6%) y no se aisló un microorganismo en 28 pacientes (41.2%) a pesar de la evidencia de infección). (Ver Tabla 8 y Gráfica 4)

Tabla 8. Germen

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
No hay	14	20.6
<i>E. coli</i>	15	22.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2.9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2.9
<i>Candida albicans</i>	1	1.5
VHS	1	1.5
<i>Streptococcus viridans</i>	1	1.5
<i>Pseudomonas sp</i>	1	1.5
<i>Aerococcus viridans</i>	1	1.5
<i>Klebsiella sp</i>	1	1.5
<i>Stenotrophomona maltophila</i>	1	1.5
No aislado	28	41.2
Total	68	100.0

Gráfica 4. Germen identificado



En la muestra de pacientes observada se encontró que 11 pacientes (16.2%) presentaron sepsis y muerte. (Ver Tablas 9 y 10) La asociación entre estos dos factores es cercana a 1.0, con $p < 0.001$. Sin embargo, dado el escaso tamaño de la muestra y la falta de medición de parámetros hemodinámicos registrados que documenten sepsis y que no fueron incluidos en el estudio, la sepsis no debe considerarse un predictor de mortalidad a pesar de los hallazgos estadísticos.

Tabla 9. Sepsis

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	11	16.2
No	57	83.8
Total	68	100.0

Tabla 10. Muerte

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	11	16.2
No	57	83.8
Total	68	100.0

DISCUSIÓN

La fiebre y neutropenia secundaria a tratamiento quimioterápico en el paciente con neoplasia hematológica es una entidad reconocida y frecuente en nuestro Hospital. El tratamiento antimicrobiano indicado en las complicaciones infecciosas observadas se aplica conforme a las guías actuales y protocolos aceptados internacionalmente; sin embargo, las mismas guías y protocolos de tratamiento sugieren reconocer las características individuales de las patologías observadas en cada centro de atención como el tiempo de aparición de la fiebre, la severidad de la neutropenia, los microorganismos causales, y los focos de infección más frecuentemente implicados para adaptar los planes de tratamiento para un resultado óptimo para el paciente. Es por esto que es necesario conocer las características específicas de la patología en cuestión para posteriormente establecer asociaciones, poder predecir desenlaces y posteriormente adaptar las guías de tratamiento a nuestra población mediante el empleo de las herramientas de la medicina basada en evidencia.

Es así que se encontraron 64 pacientes a lo largo del período de observación y se identificó que la neoplasia más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda L2, el esquema de tratamiento más utilizado VAD-LAL y se presentó neutropenia en más del 90% de los pacientes y fiebre en más del 80%, identificamos que la infección más frecuente fue la de vías urinarias y el microorganismo *E. coli*. Es importante destacar que la neutropenia que se presenta en los pacientes es severa y aparece a partir del noveno día posterior al tratamiento de quimioterapia, aunque no fue posible incluir otros factores que contribuyeran a establecer asociaciones en las variables y partir de aquí para hacer inferencias generalizables.

Nuestro estudio presenta algunas debilidades: primero, la mortalidad puede estar subestimada, ya que algunos pacientes pueden fallecer por complicaciones asociadas a la quimioterapia, no necesariamente por neutropenia como trombocitopenia severa y hemorragia secundaria o complicaciones de procedimientos quirúrgicos (colitis neutropénica) o de intervención. Por otra parte puede existir sesgo de selección hacia pacientes más graves por ser un centro de referencia para atención de pacientes con enfermedades oncológicas en población abierta sin la cobertura de atención a la salud en cuanto a prevención y atención temprana de las patologías así como con nivel socioeconómico que les permitan un adecuado estado nutricional en función de los efectos secundarios de la quimioterapia y la resistencia intrínseca a las infecciones. Y finalmente por el gran volumen de pacientes que son atendidos en la institución algunos pacientes son internados en otros pabellones del hospital y se les administra el tratamiento quimioterápico ahí, en el mismo servicio son atendidos de las complicaciones de los tratamientos por médicos del servicio de Hematología. Debido a que no hay un servicio específico donde se internen los pacientes sólo se incluyeron los pacientes que se encontraron en el servicio de Hematología. Los resultados pueden no ser generalizables por predictores de mortalidad independientes que no fueron incluidos. A pesar de lo anterior, nuestros resultados representan las características de los pacientes con potencial complicación así como las infecciones o gérmenes implicados. Consideramos que nuestros resultados reflejan las características observadas en nuestra práctica clínica diaria y pueden ser aplicables a los planes de tratamiento local. Es necesario realizar estudios que incluyan la susceptibilidad microbiológica y estudien las complicaciones infecciosas de manera individual en estudios prospectivos de mayor duración y que incluyan a mayor número de pacientes.

CONCLUSIONES

De los 68 pacientes que se incluyeron en la muestra 50% fueron hombres y 50% mujeres así como el 50% presentaron leucemia linfoblástica aguda L2 (LAL-L2), e iniciaron tratamiento con esquema de quimioterapia VAP LAL, y consideramos que por la alta frecuencia de esta neoplasia hematológica y la necesidad de inducción a la remisión con el tratamiento inicial se observaron cifras tan bajas de neutrófilos, siendo la cifra más frecuente 0 en el 33.8% de los pacientes, el tiempo de aparición de la fiebre o neutropenia más frecuente fue de 9 días con una media de 13 días, esto probablemente asociado a la susceptibilidad inicial al quimioterápico y estado de desgaste con que ingresan los pacientes a tratamiento antineoplásico. A pesar de que se solicitan cultivos de microorganismos para identificarlos y establecer susceptibilidad antimicrobiana se obtuvieron solo 22% de resultados en hemocultivo, 11.8% en los exudados y 4.4% en los urocultivos aunque cabe mencionar que no se reciben cultivos las 24 horas en nuestra institución por lo que en muchas ocasiones se realizan las pruebas cuando el paciente ya ha recibido tratamiento antimicrobiano, lo que pudiera explicar la falta de obtención de resultados positivos. El esquema antimicrobiano empírico más utilizado en nuestra institución es la combinación de ceftazidima + amikacina aplicada a 58.8% de los pacientes y con escala terapéutica de acuerdo a la evolución clínica y resultados de cultivos. Identificamos la infección más frecuente en las vías urinarias con un segundo lugar compartido por neumonía, síndrome diarreico y colitis neutropénica. Logramos identificar al microorganismo más frecuente a E. coli, aunque es más frecuente no aislar un patógeno específico a pesar de evidencia de infección. Las complicaciones severas como sepsis y muerte se incluyeron con fines descriptivos y, aunque estadísticamente encontramos asociación perfecta, sabemos que no se incluyeron variables indispensables como los criterios diagnósticos de sepsis que permitan definir a esta entidad y su asociación con el desenlace enfermedad por lo que dicha observación la tomamos con reserva y nos permitimos describir la frecuencia observada de 16.2% de ambas patologías en la población de estudio, siendo una cifra considerable y que justifica el desarrollo de nuevos protocolos de investigación en este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes, WT, Armstrong, D, Bodey, GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730.
2. Hathorn, JW, Lyke, K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 2:S256.
3. Viscoli, C, Vamier, O, Machetti, M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4:S24
4. 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.
5. Morrison, V. An overview of the management of infection and febrile neutropenia in patients with cancer. *Supportive Cancer Therapy* 2005; 2:88.
6. Mermel, LA, Farr, BM, Sherertz, RJ, et al. IDSA guidelines for the management of intravascular catheter-related infections-I. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249.
7. Hubel, K, Hegener, K, Schnell, R, et al. Suppressed neutrophil function as a risk factor for severe infection after cytotoxic chemotherapy in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 1999; 78:73
8. Pizzo, PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328:1323
9. Leyland, MJ, Bayston, KF, Cohen, J, et al. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:843
10. Heussel, CP, Kauczor, HU, Heussel, GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:796
11. Giamarellou, H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Med Clin North Am* 1995; 79:559.
12. Rolston, KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4:S246.
13. Sepkowitz, KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4:S253

14. Viscoli, C, Castagnola, E. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1998; 102:879
15. Bliziotis, IA, Michalopoulos, A, Kasiakou, SK, et al. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1146
16. Raad, II, Escalante, C, Hachem, RY, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 2003; 98:1039.
17. Bow, EJ, Rotstein, C, Noskin, GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43:447.
18. Dompeling, EC, Donnelly, JP, Deresinski, SC, et al. Early identification of neutropenic patients at risk of grampositive bacteraemia and the impact of empirical administration of vancomycin. *Eur J Cancer* 1996; 32A:1332.
19. Freifeld, A, Baden, L, Brown, A, et al. Fever and neutropenia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2004; 2:391.
20. Jaksic, B, Martinelli, G, Perez-Oteyza, J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42:597
21. Kibbler, CC. Empirical antifungal therapy in febrile neutropenic patients: current status. *Curr Top Med Mycol* 1997; 8:5
22. Klastersky, J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia--more rational and less empirical?. *N Engl J Med* 2004; 351:1445
23. Walsh, TJ, Pappas, P, Winston, DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225.
24. Walsh, TJ, Teppler, H, Donowitz, GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351:1391
25. Patterson, TF, Boucher, HW, Herbrecht, R, et al. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1448

26. Innes, HE, Smith, DB, O'Reilly, SM, et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003; 89:43.
27. Klastersky, J, Paesmans, M, Georgala, A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24:4129.
28. Freifeld, 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 Engl J Med* 1999; 341:305.
29. Clark, O, Lyman, G, Castro, A, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:4198
30. Santolaya, ME, Alvarez, AM, Aviles, CL, et al. 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.
31. Innes, HE, Smith, DB, O'Reilly, SM, et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003; 89:43.
32. Kern, WV, Cometta, A, de Bock, R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:312.
33. Freifeld, 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 Engl J Med* 1999; 341:305
34. Bucaneve, G, Micozzi, A, Menichetti, F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353:977.
35. Gafter-Gvili, A, Fraser, A, Paul, M, Leibovici, L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:979.

APÉNDICES

Tabla 1. 2002 IDSA Guías para el uso de antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer

<p>Tratamiento antibiótico inicial Monoterapia: Cefepime o ceftazidima o imipenem o meropenem Tratamiento doble: Aminoglucósido + betalactámico antipseudomona, cefalosporina (cefepime o ceftazidima), o carbapenem Vancomicina debe agregarse a monoterapia o tratamiento doble si se cumplen los criterios. Tratamiento Oral (solo para adultos de bajo riesgo): Ciprofloxacina + amoxicilina-clavulanato</p>
<p>Afebril dentro de los primeros 3 a 5 días Si se identificó etiología: Ajustarse a tratamiento mas apropiado Si no se identificó etiología: Bajo riesgo: Cambiar después de 48hrs a antibióticos orales (ciprofloxacina/amoxicilina-clavulanato [adultos], cefixima [niños]) Alto riesgo: Continuar mismo antibiótico</p>
<p>Fiebre persistente dentro de los primeros 3 a 5 días de tratamiento Reevaluar en día 3 Si no hay cambio: Continúa antibióticos, suspender vancomicina si cultivos son negativos Si progresa enfermedad: Cambio de antibióticos Si persiste con fiebre posterior a día 5: Considerar agregar antifúngica con o sin cambio de antibióticos.</p>
<p>Duración de tratamiento antibiótico Afebril en día 3: Si la cuenta absoluta de neutrófilos es de 500/μL por 48 horas: Suspender antibióticos mientras no haya sitio de infección o cultivos positivos. Si la cuenta absoluta de neutrófilos < 500/μL para día 7: Bajo riesgo: detener cuando se encuentre afebril por 5 a 7 días Alto riesgo: Continuar antibióticos.</p>
<p>Fiebre persistente: Si la cuenta absoluta de neutrófilos es >500/μL: Detener si la cuenta absoluta de neutrófilos es >500/μL y reevaluar Si la cuenta absoluta de neutrófilos <500/μL: Continuar por 2 o mas semanas, reevaluar y detener si no hay evidencia de infección.</p>
<p>Uso de antivirales No de rutina Transfusiones de granulocitos No de rutina Uso de factores estimulantes de colonias No de rutina; considerar si se predice peor curso Profilaxis antibiótica en pacientes afebriles neutropenicos No de rutina, excepto para Pneumocystis pneumoniae Antimicótico profilaxis: Con fluconazol y con aciclovir antiviral o ganciclovir cuando se decida trasplante de células hematopoyéticas.</p>
<p>* Vancomicina solo debe agregarse si hay hipotension u otros signos de compromise cardiovascular, infección relacionada al catéter, colonización con SAMR o pneumococcimucositis resistente a penicilina y cefalosporina, Hemocultivos positivos para cocos gram-positivos antes de identificar al microorganismo final. También pueden considerarse en pacientes con profilaxis reciente en quinolona y para los que reciben quimioterapia con daño sustancial a la mucosa. Adapted from Hughes, WT, Armstrong, D, Bodey, GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34:730.</p>

Tabla 2. Requerimientos para tratamiento ambulatorio en pacientes con fiebre y neutropenia

<ul style="list-style-type: none"> • Infraestructura Institucional y soporte 24/d, 7/d/semana, servicio de emergencias, laboratorio y radiología. • Equipo de cuidados médicos dedicado y experimentado. • Disponibilidad de datos epidemiológicos específicos de la institución de susceptibilidad y resistencia. • Selección cuidadosa. • Tratamientos microbiológicos apropiados (no necesariamente convenientes). • Seguimiento frecuente de pacientes ambulatorios. • Familia y pacientes motivados y apegados. • Capacidad para adecuado transporte. • Acceso al equipo de tratamiento 24h/d, 7d/semana con número telefónico y razonable cercanía al centro de atención médica. <p>Rolston, KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. Clin Infect Dis 2005; 40 Suppl 4:S246.</p>
--

Tabla 3. Registro de datos.

Nombre del paciente y características clínicas	Edad	Fecha	Expediente	Sexo	Tipo de neoplasia	Fecha Inicio QT	Día de inicio de fiebre o neutropenia	Fármacos QT empleados	Número total de neutrófilos
--	------	-------	------------	------	-------------------	-----------------	---------------------------------------	-----------------------	-----------------------------

Hemocultivo	Coprocultivo	Exudados	Urocultivo	Tratamiento	infecciones/germen	Sepsis	Muerte
-------------	--------------	----------	------------	-------------	--------------------	--------	--------