



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ.**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS EN  
PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y  
FIEBRE, QUE INGRESARON AL SERVICIO DE  
URGENCIAS EN EL PERÍODO COMPENDIDO ENTRE  
ENERO Y DICIEMBRE DE 2008, EN EL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO, FEDERICO GÓMEZ.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO PEDIATRA**

**PRESENTA:**

**DR. CÉSAR CANDIA TENOPALA**



**DIRECTOR:**

**DR. VÍCTOR OLIVAR LOPEZ**

**MÉXICO, D. F.**

**FEBRERO 2010**



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.

# **DEDICATORIAS**

## **A MI DIOS.**

Quien pese a mis errores siempre me acompaña

## **A MIS PADRES. LUIS Y EMELIA**

Por compartir un sueño, una aventura y siempre creer que todo se puede.  
Gracias. Los amo

## **A MIS HERMANOS Y MIS SOBRINOS**

Siempre juntos, por que la unión es nuestra fuerza, que aunque estamos separados  
por la distancia, siempre estamos juntos

## **AL AMOR DE MI VIDA.**

### **.... KEREN. A. !!**

Por fin juntos, después de tanta espera. Solo nos quedan pocos pasos para  
completar iniciar una aventura. Nuestra vida junto.

Gracias, por creer en mí.

Te amo...

## ÍNDICE.

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 1. INTRODUCCIÓN. -----                | 1  |
| 2. ANTECEDENTES. -----                | 2  |
| 3. EPIDEMIOLOGÍA. -----               | 3  |
| 4. MARCO TEORICO. -----               | 5  |
| 5. GENERALIDADES. -----               | 6  |
| 6. CLASIFICACIÓN. -----               | 7  |
| 7. DIAGNÓSTICO. -----                 | 10 |
| 8. TRATAMIENTO. -----                 | 11 |
| 9. PROFILAXIS. -----                  | 15 |
| 10. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ----- | 18 |
| 11. JUSTIFICACIÓN. -----              | 18 |
| 12. OBJETIVOS. -----                  | 19 |
| 13. METODOLOGÍA. -----                | 20 |
| 14. DESCRIPCIÓN. -----                | 21 |
| 15. RESULTADOS Y ANÁLISIS. -----      | 25 |
| 16. DISCUSIÓN. -----                  | 41 |
| 17. CONCLUSIONES. -----               | 44 |
| 18. BIBLIOGRAFÍA. -----               | 45 |
| 19. ANEXO 1. -----                    | 51 |

## **1. INTRODUCCIÓN.**

La neutropenia y fiebre post quimioterapia han identificadas como los factores de mayor relevancia predisponentes a infecciones en pacientes con cáncer. (43) A inicios de la década del 70 se estableció un manejo estandarizado para todos los episodios de neutropenia febril (NF), consistente en hospitalización y terapia antimicrobiana intravenosa empírica, de amplio espectro, lo que se tradujo en una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas en estos pacientes.

Las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, representan mayor morbilidad, implican mayor mortalidad y un aumento importante de los costos derivados de hospitalizaciones, uso de exámenes de laboratorio con fines diagnósticos e indicación de antimicrobianos. (43)

Diversos factores contribuyen a aumentar el riesgo de infección en estos pacientes siendo primordiales los defectos de inmunidad humoral y celular debidos a la patología de base o secundarios al tratamiento citostático o radioterapia, la desnutrición y los daños en las barreras anatómicas (36)

En el Hospital Infantil de México, un importante porcentaje de todos los ingresos en el servicio de urgencias es secundario a fiebre y neutropenia en pacientes oncológicos; los cuales, se encuentran en fases iniciales o avanzadas de infección con o sin foco identificado motivo por el cual se realiza el siguiente trabajo de investigación.

## **1. ANTECEDENTES.**

La intensidad y duración de la neutropenia post quimioterapia fueron identificadas en la década del 60 como los factores de mayor relevancia predisponentes a infecciones en pacientes con cáncer. A inicios de la década del 70 se estableció un manejo estandarizado para todos los episodios de neutropenia febril (NF), consistente en hospitalización y terapia antimicrobiana intravenosa empírica, de amplio espectro, lo que se tradujo en una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas en estos pacientes. En los últimos 10 a 15 años, distintos grupos de investigadores han considerado poco beneficiosas estas estrategias estandarizadas, que proporcionan un manejo uniforme a todos los pacientes con episodios de NF, independiente de la gravedad de estos. Así, se acuñaron en la década pasada los conceptos de NF de alto y bajo riesgo, lo que ha permitido implementar estrategias terapéuticas diferenciadas según el riesgo que entrañe el episodio para cada paciente en particular. **(43)**

En 1978 la Organización Europea para la investigación en el Tratamiento del Cáncer (EORTC) propuso la utilización de cefalosporinas de primera generación que proveían cobertura contra bacterias entéricas y gram positivas más un aminoglucósido para la cobertura de bacterias gram negativas. **(39)** y a partir de 1980 la utilización de cefalosporinas de tercera generación especialmente el uso de Ceftazidima sola o en combinación con un aminoglucósido. Para 1985 se observó un cambio de los agentes infectantes existiendo un predominio de gram positivos y bacterias gramnegativas con resistencia antimicrobiana, entonces aumentó el uso de de agentes como ceftriaxona, aztreonam y carbapenems. **(24)**

Para 1997, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciones (IDSA) propone una guía para el manejo del paciente con neutropenia y fiebre; destacan el manejo inicial del paciente neutropénico febril pues está basado en la utilización de una cefalosporina antipseudomónica como monoterapia o en combinación con una aminoglucósido, además de que se considera la utilización de vancomicina en casos de mucositis severa. **(43)**

Los agentes etiológicos identificados en las bacteriemias de los pacientes con episodios de neutropenia febril (NF) incluyen tanto cocos gram positivas como bacilos gram negativos (22). En los últimos años, muchos centros de atención de pacientes con cáncer han experimentado cambios mayores en la etiología de las infecciones durante la presentación de episodios de NF (22, 29); así, mientras predominaban los bacilos gram negativos en la década de los 70 y principios de los 80, la frecuencia de las bacterias gram positivas aumentó marcadamente, transformándose en los patógenos predominantes en muchas instituciones en los 90'. A fines de los años 90, series europeas reportaban una similar incidencia entre infecciones causadas por cocos gram positivas y bacilos gram negativos (29).

El enfoque diagnóstico y el manejo del paciente que cursa con un episodio de NF fueron uniformes hasta principios de los años 90, basándose en una pronta hospitalización e inicio de terapia antimicrobiana empírica, de amplio espectro, cuya duración dependía de la resolución del cuadro febril y la recuperación de la médula ósea (11, 36). En los últimos 10 a 15 años, distintos grupos de investigadores han intentado adoptar un acercamiento terapéutico más racional según sea la gravedad de cada uno de los episodios.

### 3. EPIDEMIOLOGÍA

En la década del 60 se concluyó que la intensidad y la duración de la neutropenia post quimioterapia eran los principales favorecedores de complicaciones infecciosas en los pacientes oncológicos (23). A inicios de los 70', la introducción de la terapia antimicrobiana empírica precoz trajo consigo una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas (45)

Algunos factores involucrados en estos cambios epidemiológicos son: el aumento en la instalación de catéteres intravasculares, lo que favorece una mayor incidencia de infecciones por *Staphylococcus* coagulasa negativa y otras cocos gram positivas que colonizan la piel; la toxicidad sobre la mucosa oral de quimioterapia con altas dosis de citosina arabinósido y la reactivación de infecciones por virus herpes simples (VHS), que permiten la traslocación de *Streptococcus* del grupo *viridans*; y el uso de profilaxis de infecciones bacterianas con fluoroquinolonas, que se ha relacionado a la disminución relativa de bacilos gram negativos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp y *Pseudomonas aeruginosa* (4, 9)

Desde finales de los '90 la epidemiología de las enfermedades que motivan ingreso a los hospitales de tercer nivel ha cambiado importantemente; ahora, los ingresos en los grandes hospitales están condicionados en primer lugar por enfermedades oncológicas y sus complicaciones (47). De tal manera que un importante número de los ingresos en los hospitales de tercer nivel de atención pediátrica están representados por enfermedades hemato-oncológicas; a su vez, la causa de ingreso más frecuente de estos pacientes es la fiebre, ya sea como manifestación clínica de la enfermedad oncológica o como parte de las complicaciones agudas relacionadas con el tratamiento de la misma ya sea por lisis tumoral o por la adquisición de infecciones producto de la inmunosupresión. (17)).

La epidemiología de las infecciones en pacientes oncológicos en los últimos años ha tenido un cambio significativo que muestra datos contrastantes entre los pacientes oncológicos de los países desarrollados y la de los países en vías



de desarrollo; donde los primeros tienen ahora predominio de infecciones causadas por microorganismos Gram positivos y los segundos muestran predominio de los Gram negativos,(1, 55) similar a la de los países desarrollados en los años setenta y sesentas (37, 55)

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1 DEFINICIONES.

Según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés *Infectious Diseases Society of America*), define neutropenia y fiebre en su última publicación de 2002 (22):

- ❑ **Neutropenia:** recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 céls/mm<sup>3</sup>.
- ❑ **Fiebre:** Una medición de temperatura oral > 38,5°C o dos mediciones > 38,0°C espaciadas por al menos una hora.

Se debe tomar en cuenta que cuando la cuenta de neutrófilos cae por debajo de 1,000 cel/ml incrementa la susceptibilidad a un proceso infeccioso, así como la frecuencia y severidad del mismo es inversamente proporcional a la cuenta de neutrófilos, por lo cual este tipo de pacientes se deberá valorar el inicio de antibiótico sobre todo si se espera que en las próximas 48 a 72hrs su cuenta absoluta de neutrófilos será de  $\leq 500$  cel/ml. (43)

Los pacientes con cuenta de neutrófilos de  $\leq 100$  cel/ml son los que tienen el mayor riesgo de adquirir un proceso infeccioso, adicionalmente la duración de la neutropenia es un factor importante a tomar en cuenta con mayor riesgo de procesos infecciosos con mas de 10 días de duración de la neutropenia. (43)

**IIINFECCIÓN INVASIVA.** Incluye todas las bacteriémicas (SNC, osteoarticular, endocarditis, etc) o no bacteriémicas con localizaciones pulmonar, intraabdominal, renal, tejidos blandos profundos. Incluye infecciones superficiales de piel y mucosas. (22, 43)

## 5. GENERALIDADES

Las infecciones en pacientes inmunocomprometidos oncológicos son debidas a los defectos en los mecanismos de defensa inducidos por la enfermedad de base, por las alteraciones causadas por diversos agentes citotóxicos quimioterapéuticos y por lo múltiples procedimientos invasivos a los que se ven sometidos. (38)

En el tabla 1 se refieren las principales alteraciones o defectos en los mecanismos de defensa de los diferentes diagnósticos oncológicos, así como las infecciones más comunes asociadas.(36)

**Tabla 1.** Defectos en los mecanismos de defensa y las infecciones más comunes en enfermedades oncológicas.

| Tabla 1. Defectos en los mecanismos de defensa y las infecciones más comunes en enfermedades oncológicas. |  |  |
|---|--|--|
| ENFERMEDAD  | DEFECTO PREDOMINANTE   | INFECCIONES PREDOMINANTES  |
| <b>Leucemia Aguda, Anemia Aplásica</b>  | Neutropenia<br>Integridad de mucosas y piel alteradas.<br>Alteracion de la inmunidad humoral y celular.<br>Trombocitopenia             | Bacilos gramnegativos ( <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> ),<br>Cocos grampositivos, <i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> .   |
| <b>Leucemia crónica, Mieloma múltiple</b>   | Hipogammaglobulinemia  | Organismos encapsulados:<br><i>S.pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> .  |
| <b>Enfermedad de Hodgkin´s y no Hodgkin´s</b>   | Disminucion en la respuesta de<br>Linfocitos T<br>Inmunidad humoral alterada   | <i>Pneumocystis</i> , <i>Cryptococcus</i> ,<br><i>Listeria</i> , <i>CMV</i> .  |
| <b>Leucemia mieloide aguda</b>  | Neutropenia.<br>Disfuncion de neutrofilos<br>Integridad de mucosas y piel alteradas.<br>Inmunidad humoral y celular<br>Trombocitopenia | Cocos grampositivos<br>( <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> )<br>Bacilos gramnegativos<br>( <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ), <i>Candida</i> ,<br><i>Aspergillus</i> . |

La mayoría de las infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia son causadas por especies de la microbiota endógena, seguida en frecuencia por algunos patógenos adquiridos en el medio hospitalario, transmitidos por el aire o por los alimentos (22). En general, en este tipo de pacientes son más frecuentes las infecciones bacterianas, aunque también infecciones por hongos y virus son causa de enfermedad.

En la mayoría de los episodios de fiebre y neutropenia no se puede determinar el origen de la fiebre y en menos de la mitad de los pacientes, se documenta infección desde un punto de vista clínico o microbiológico. Debido a esto, los episodios de infección se clasifican por su expresión en fiebre de origen desconocido (si solo hay fiebre), infección clínicamente documentada (si hay un foco demostrable) o infección microbiológicamente demostrada (si se identifica el microorganismo responsable, con o sin bacteriemia). Aproximadamente la mitad de los pacientes se distribuyen en el primer grupo y el resto, se distribuyen casi por igual entre los otros dos grupos, no habiendo cambios significativos en su distribución en los últimos años. (43)

## 6. CLASIFICACIÓN

En los últimos 10 a 15 años, distintos grupos de investigadores han intentado adoptar un acercamiento terapéutico más racional según sea la gravedad de cada uno de los episodios. Se ha buscado definir mediante parámetros objetivos, qué factores predicen que un episodio de NF sea de **alto** o **bajo riesgo** para cursar con una infección bacteriana invasora, infección bacteriana significativa o bacteriemia. Así, se han explorado factores relacionados con la patología oncológica, la presencia de co-morbilidades, el grado de depresión medular, y aspectos relacionados con el propio episodio infeccioso (27,42, 48, 49)

La IDSA publicó en 2002, las variables a considerar para que los pacientes fueran catalogados como bajo riesgo si se encuentran ausentes dichas variables, las cuales se ilustran en la tabla 2. (22)

**Tabla 2.** Factores de **Bajo riesgo** para proceso infeccioso severo pacientes con neutropenia.

- Cuenta Absoluta de Neutrófilos >100cel/mm<sup>3</sup>
- Cuenta Absoluta de Monocitos >100cel/mm<sup>3</sup>
- Radiografía de Tórax Normal
- Pruebas de función hepáticas y renales normales
- Duración de la neutropenia menor de 7 días.
- Resolución esperada de la neutropenia menor de 10 días
- No evidencia infección de catéter venoso.
- Evidencia temprana de recuperación medular
- Enfermedad en remisión
- Temperatura menor de 39 grados.
- Sin cambios en el estado neurológico.
- No apariencia de Enfermo
- No presencia de dolor abdominal
- Sin complicaciones agregadas. (Choque, hipoxia, neumonía, vomito, diarrea, etc....)

Guidelines for Febrile Neutropenic Patients • CID 2002:34

La categorización en grupos de diferente riesgo ha permitido implementar estrategias de manejo selectivo más conservadoras para los episodios de bajo riesgo, con importantes beneficios tanto para el paciente como para los sistemas de salud. Se sabe hoy en día que la clave del buen éxito de cualquier terapia selectiva se basa en una acuciosa definición de los grupos de riesgo (26)

Rackoff y cols concluyeron, en una serie de 115 episodios de NF, que con la medición de dos parámetros de ingreso: temperatura y recuento absoluto de monocitos (RAM), su población se podía diferenciar en niños con alto, medio y bajo riesgo de bacteriemia, definiendo que temperatura < 39 °C y RAM > 100/mm<sup>3</sup> eran predictores de bajo riesgo. Klaasen y cols midieron el riesgo de infección bacteriana significativa en 227 episodios de NF en niños con cáncer, concluyendo que los siguientes parámetros de ingreso: RAM > 100/mm<sup>3</sup>, radiografía de tórax normal y ausencia de co-morbilidad, se relacionaban con bajo riesgo de infección bacteriana significativa (10% o menos) (27) (Tabla 3).

| <b>Tabla 3.</b> Parámetros de ingreso que se correlacionan con un <b>Bajo riesgo</b> de proceso infeccioso bacteriano invasivo |                            |
|--|----------------------------|
| <b>Parámetro</b>   | <b>Valor</b>               |
| Cuenta Absoluta de Monocitos   | > 100cel / mm <sup>3</sup> |
| Co-morbilidad (Choque, hipoxia, neumonía, vomito, diarrea, etc.)   | Ninguna                    |
| Radiografía de Tórax   | Normal                     |

Klaassen y col. J. Clin. Oncol 2000

Santolaya y cols, en Chile, desarrollaron en dos estudios colaborativos, prospectivos, multicéntricos, en 447 y 263 episodios de NF respectivamente, el primero con el objeto de crear un modelo predictor de riesgo y el segundo, para validarlo. Cinco son las variables al momento de una primera consulta, que en forma independiente están asociadas a un riesgo significativamente mayor de infección bacteriana (42) (Tabla 4).

**Tabla 4.** Variables al ingreso asociadas con riesgo de infección bacteriana invasora en niños con episodios de neutropenia y fiebre.

| <b>Variable</b>                         | <b>RR</b> | <b>IC 95%</b> |
|---|-----------|---------------|
| PCR sérica > 90 mg/L                    | 4,2       | 3,6 - 4,8     |
| Presencia de hipotensión arterial       | 2,7       | 2,3 - 3,2     |
| Recaída de leucemia                     | 1,8       | 1,7 - 2,3     |
| Rcto plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup> | 1,7       | 1,4 - 2,2     |
| < 7 ds lapso última QT-inicio fiebre    | 1,3       | 1,1 - 1,6     |

Santolaya y col. Rev. Chil Infec 2005

La validación de estos datos mostró que el modelo creado obtuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 92, 76, 82 y 90% respectivamente. Por lo cual para poder categorizar a los pacientes en alto riesgo o bajo riesgo se toman en cuenta estas variables al ingreso. (43) (Tabla 5)

**Tabla 5. Criterios de Alto o Bajo riesgo de infección bacteriana invasora en episodios de neutropenia febril**

| Alto riesgo  | Bajo riesgo  |
|--|--|
| Presencia de dos o más factores cualquiera   | Ausencia de factores de riesgo   |
| Presencia de alguno de los siguientes como factor único:<br>PCR > 90 mg/L<br>Hipotensión arterial  | Presencia de alguno de los siguientes como factor único:<br>Rcto. plaquetas < 50.000/ mm <sup>3</sup><br>Menos de 7 días desde la última quimioterapia |
| Alguno de los siguientes tipos de cáncer:<br>Leucemia en recaída<br>LLA de alto riesgo<br>Leucemia mieloide aguda<br>Linfoma no Hodgkin B y de células grandes<br>Neuroblastoma etapa IV<br>Recaída de tumores sólidos |  |

Santolaya y col. Rev. Chil Infec 2005

## 7. DIAGNOSTICO. ESTUDIOS DE LABORATORIO.

La exploración de laboratorio de todo paciente con un episodio de NF está orientada a tres propósitos: evaluar su estado general, detectar el(los) foco(s) infeccioso(s) y su probable etiología, y medir parámetros útiles en la predicción de riesgo. Se recomienda solicitar al momento de hospitalizar a todos los pacientes biometría hemática con recuento de plaquetas, pruebas de función renal y hepática, proteína C reactiva (PCR) cuantitativa (validada en pediatría) (5), radiografía de tórax, orina completa, cultivos de sangre y orina. Son útiles para presumir una etiología del episodio considerar la intensidad y tiempo de duración de la neutropenia, el uso o no de profilaxis antimicrobiana, la sintomatología y signología (en estos pacientes pueden ser muy escasas y/o inespecíficas por su menor capacidad de respuesta inflamatoria), la epidemiología de las infecciones en la institución y finalmente, la disponibilidad de técnicas diagnósticas. (22, 43)

La precisión etiológica es, en general, escasa, alcanzando a ~20% de infecciones bacterianas y 10% de infecciones fúngicas (5). Para infecciones virales los porcentajes son variables dependiendo del agente, momento epidemiológico, cuadro clínico, etc.

El estudio microbiológico regular deberá incluir la búsqueda de agentes infecciosos en el torrente sanguíneo y orina. La exploración restante debe ser orientada según sea la sospecha clínica de infección, hacia el tracto respiratorio, digestivo, sistema nervioso central, senos paranasales, piel y tejidos blandos, teniendo en cuenta cuáles son los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se asocian a infección en estos episodios. La fiebre sin foco aparente es una de las formas clínicas más frecuentes en estos pacientes y, cuando hay sistemas u órganos comprometidos, éstos pueden tener un amplio rango de compromiso y expresión clínica. En estas situaciones el mejor sitio para obtener una muestra es el órgano que “mejor focaliza” los síntomas. (22, 43)

## **8. TRATAMIENTO.**

- **Terapia Antibacterial**

Las decisiones de terapia antibacteriana empírica inicial en el paciente con episodios de NF se deben basar en tres factores principales: categorización de riesgo del episodio, manifestaciones clínicas, que orientan a una determinada localización de la infección, y estadísticas microbiológicas de cada institución hospitalaria. (6, 22, 32)

### ***Episodios de neutropenia febril de bajo riesgo***

Para este grupo en que se espera una menor tasa de complicaciones se han planteado estrategias de terapia selectiva, tales como uso de antimicrobianos orales, manejo secuencial hospitalizado ambulatorio y manejo enteramente ambulatorio. El uso de antimicrobianos orales se ha evaluado preferentemente como parte de un esquema secuencial: *hospitalización del paciente durante 24 a 48 horas para su evaluación e inicio de terapia intravenosa, seguimiento del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre.*(22, 34, 43)



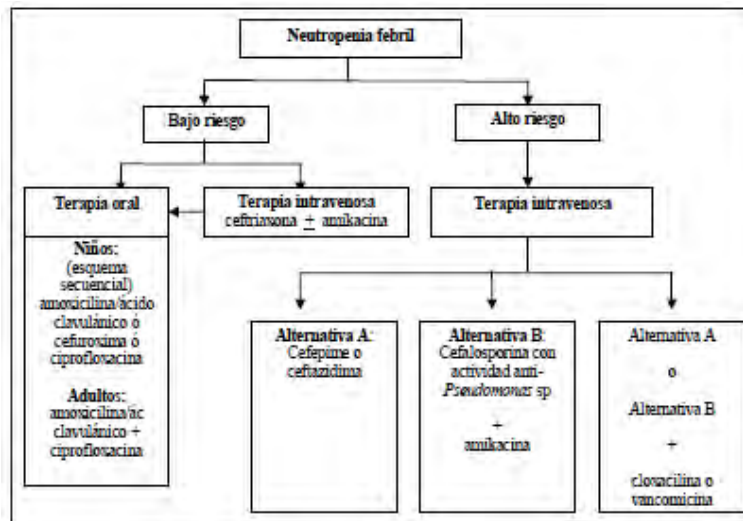
Se recomienda hospitalización e iniciar terapia intravenosa con cefalosporinas de 3ª generación, con o sin adición de aminoglucósidos. De confirmarse la condición de bajo riesgo, considerar el alta hospitalaria luego de 24 a 48 horas para continuar terapia ambulatoria intravenosa con ceftriaxona u oral con cefuroxima axetil, amoxicilina/ácido clavulánico o ciprofloxacina. (12, 22)

### **Tratamiento ambulatorio.**

El manejo ambulatorio no se puede considerar una estrategia universal, sino que deberá limitarse a pacientes con bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasora. Además debe asegurarse que los pacientes puedan acceder al hospital en cualquier momento y sin restricción horaria, de modo de garantizar su oportuna atención las veces que fuera necesaria. (22, 41)

### **Episodios de neutropenia febril de alto riesgo**

En vista de la gran variedad de los agentes reconocidos como responsables de infecciones invasoras en estos pacientes, y considerando además que la mortalidad se concentra en este grupo, debe recomendarse un esquema empírico inicial intravenoso, de amplio espectro, y siempre intrahospitalario. (22, 41) (Figura 1).



**Figura 1.** Esquema antimicrobiano empírico inicial en NF según categorización de riesgo.

Se recomienda antibioterapia de amplio espectro con cobertura anti-*Pseudomonas*: ceftazidima o cefepime. La elección de una u otra dependerá del foco clínico sospechado, la frecuencia de aislados de *Enterobacteriaceas*, *Pseudomonas* sp y de cocos gram positivas y los perfiles de resistencia en cada institución. En instituciones donde no se recupera habitualmente *Pseudomonas* sp como agente de bacteriemia en pacientes con NF, considerar la asociación de ceftriaxona más amikacina. La asociación con aminoglucósidos no parece ser necesaria en la mayoría de los casos pero es una estrategia válida a evaluar según los patrones de resistencia de los bacilos gramnegativos. (43, 50)

Se recomienda observar un uso racional de antimicrobianos prefiriendo aquellos de espectro más reducido para combatir infecciones por agentes que sean susceptibles a ellos y reservar el uso empírico de carbapenémicos como segunda línea terapéutica. La cobertura anti *Staphylococcus* sp desde un inicio, es recomendada solamente en situaciones clínicas y epidemiológicas en que *Staphylococcus* sp sea uno de los agentes más probablemente involucrados. (41, 43, 44)

### **Evaluación de la respuesta terapéutica**

Todos los pacientes que cursan con episodios de NF deben ser evaluados diariamente hasta que el RAN sea  $> 500/\text{mm}^3$  y completen 48 horas de evolución afebril. La eficacia del tratamiento antimicrobiano se evalúa luego de 72 horas de instaurado (día cuarto de tratamiento), y luego cada 3 días, hasta la resolución del episodio. A, D(114. 115)

- **Terapia antifúngica empírica**

### ***Inicio de la terapia antifúngica***

Alrededor de 20% de los pacientes con neoplasias hematológicas, que presentan neutropenia profunda ( $\text{RAN} < 100/\text{mm}^3$ ) y prolongada ( $> 10$  días) en la mayoría de los casos será causada por *Candida* sp o *Aspergillus* sp (13, 35) .

El tratamiento precoz es esencial para disminuir la mortalidad asociada a las infecciones fúngicas. Aunque los estudios que motivaron los tratamientos antifúngicos empíricos han sido criticados metodológicamente<sup>118</sup>, la mayoría de los médicos clínicos recomienda introducir antifúngicos en forma empírica, si la neutropenia y fiebre persisten después de 7 días de un tratamiento antimicrobiano apropiado (22, 33, 41), con el objeto de tratar precozmente infecciones micóticas ocultas o prevenir su desarrollo.

Antes del inicio de la terapia antifúngica, se deben hacer todos los esfuerzos para diagnosticar una posible infección fúngica mediante el siguiente *screening*: examen de fondo de ojo, búsqueda de hifas o pseudohifas en orina, biopsia y cultivo de lesiones de piel, estudio de diversos parénquimas por imágenes: TAC de pulmón, abdomen, y cavidades paranasales. Actualmente existen además nuevas técnicas, tales como búsqueda de antígeno fúngico (galactomanano) de *Aspergillus* y RPC para hongos en sangre (2, 3, 28). El antifúngico a usar como terapia empírica en pacientes con episodios de NF debe tener actividad demostrada para los hongos que con mayor probabilidad infectan a estos pacientes: *Candida* sp y *Aspergillus* sp. Anfotericina B deoxicolato ha sido durante muchos años el antifúngico de elección (20, 22, 54); sin embargo, su nefrotoxicidad y las reacciones relacionadas a su infusión han motivado la evaluación de alternativas tales como azoles (fluconazol, itraconazol y voriconazol), formulaciones lipídicas de anfotericina B y equinocandinas en este grupo de pacientes. Estudios comparativos comprobaron que formulaciones lipídicas de anfotericina B pueden ser usadas como alternativa a anfotericina B deoxicolato, presentando eficacia similar y menores reacciones adversas (54). *Fluconazol*. Es activo sobre levaduras con excepción de *Candida krusei* y algunas cepas de *Candida galabrata*, y tiene nula actividad sobre hongos filamentosos. Ha producido respuesta favorable en pacientes seleccionados, en estudios randomizados; puede ser considerado como una alternativa (dosis de 400 mg/día en adulto y 12 mg/kg/día en pacientes pediátricos) si el paciente tiene bajo riesgo de aspergilosis invasora, si no tiene signos o síntomas sugerentes de aspergilosis (síntomas de sinusitis o evidencias radiológicas de infección pulmonar), si los datos epidemiológicos locales sugieren que el paciente tiene bajo riesgo de adquirir infecciones por

hongos filamentosos o por especies de *Candida* resistentes a fluconazol, y si el paciente no ha recibido profilaxis con azoles (16, 46). *Voriconazol*. La información científica disponible arroja resultados controvertidos. Como terapia empírica en adultos es levemente inferior a anfotericina B liposomal; sin embargo, al analizar su uso empírico en el subgrupo de pacientes con mayor riesgo de infecciones fúngicas (leucemia en recaída), voriconazol fue superior a anfotericina B liposomal en prevenir infecciones fúngicas intercurrentes (51, 52). *Caspofungina*. Es otra alternativa estudiada para uso empírico en esta población de pacientes. Un estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico, recientemente publicado, mostró que en pacientes adultos con episodios de NF, caspofungina presentó eficacia similar que anfotericina B liposomal, como terapia empírica; sin embargo, fue superior a anfotericina B liposomal en la respuesta de infecciones fúngicas demostradas (53).

## **9. PROFILAXIS PARA PACIENTES CON CÁNCER Y NEUTROPENIA POST QUIMIOTERAPIA**

El objetivo de la terapia antimicrobiana profiláctica en pacientes con cáncer y tratamiento quimioterápico es disminuir el número y gravedad de los episodios de NF provocados por infección bacteriana o fúngica, con la meta global de disminuir su morbi mortalidad.

- **Profilaxis antibacteriana**

La indicación de antimicrobianos profilácticos surgió luego de la observación controlada de su eficacia en la disminución de los episodios febriles y las infecciones en los pacientes neutropénicos (23, 32). Sin embargo, pronto fue posible determinar que no había efecto en disminuir la mortalidad asociada a los episodios de NF4, y que la antibioprofilaxis se asociaba a algunas desventajas, como toxicidad, emergencia de resistencia bacteriana y aparición de infecciones fúngicas no habituales con alta morbilidad y letalidad (25, 32).

Los primeros estudios realizados utilizaron medicamentos orales no absorbibles como aminoglucósidos, polimixinas y vancomicina, en monoterapias o en combinaciones, observándose una escasa tolerancia, lo que sumado a su falta de efecto en disminuir la mortalidad asociada a infecciones, hizo que se probaran otras alternativas como cotrimoxazol, quinolonas, y otros (6, 14)

- **Profilaxis antifúngica**

Se han evaluado distintas alternativas en los últimos 20 años en pacientes neutropénicos sometidos a quimioterapia intensa. Los estudios clínicos, tanto de profilaxis como de tratamiento de infecciones fúngicas en adultos y niños con enfermedades oncológicas, tienen muchas limitaciones; son a menudo pequeños, no comparativos, enrolan población con diferente categorización de riesgo y usan diferentes criterios para definir éxito o falla terapéutica, lo que dificulta la interpretación de los resultados. La profilaxis antifúngica se puede clasificar en primaria y secundaria. (53)

***Profilaxis primaria.***

Definida como el uso de antifúngicos durante el episodio de NF, con el objeto de disminuir la incidencia de infecciones fúngicas y reducir la mortalidad en pacientes que cursan con episodios de NF de alto riesgo. Los resultados son contradictorios, no está indicada de rutina y su uso se considera sólo en las siguientes situaciones: Pacientes con episodios de NF de alto riesgo en los que se espera una neutropenia profunda ( $RAN < 100/mm^3$ ) y prolongada ( $> 10$  días), terapia corticoesteroidal prolongada, mucositis intensa (grado III), uso de antimicrobianos de amplio espectro por tiempo prolongado y exposición a faenas de construcción<sup>1</sup> (7)

### ***Profilaxis secundaria.***

Se define como el uso de antifúngicos durante los ciclos de quimioterapia en pacientes que tienen el antecedente de infección fúngica demostrada o probable en episodios previos de NF, con el objetivo de evitar reactivación. Hay consenso en su utilidad (7) El uso de fluconazol profiláctico estaría recomendado sólo en pacientes con neutropenia profunda y prolongada, terapia corticoesteroidal prolongada, mucositis grado III, uso de antimicrobianos de amplio espectro por tiempo prolongado y exposición a faenas de construcción. No se recomienda el uso de nistatina en profilaxis antifúngica (30)

### ***Profilaxis para *Pneumocystis jiroveci****

*Pneumocystis jiroveci* es un importante patógeno oportunista en hospederos inmunocomprometidos. La infección resulta de la inhalación o deglución desde fuentes ambientales o de la reactivación de una primoinfección latente. El riesgo de infección por *P. jiroveci* depende de la intensidad, tipo y duración de la inmunosupresión<sup>1</sup> La profilaxis para *P. jiroveci* está recomendada especialmente en pacientes con LLA y linfoma de células T (14, 22) El agente de elección en profilaxis es cotrimoxazol. En niños la indicación es de 4/20 mg/kg/día (trimetoprim/ sulfametoxazol) en régimen diario o 3 veces por semana.

- **Profilaxis antiviral**

No se justifica en general en pacientes con cáncer, excepto en contacto de varicela. La recomendación ante la exposición a un caso índice es precisar el antecedente si el paciente padeció antes de varicela y, en pacientes con antecedente poco claro, determinar el grado de susceptibilidad mediante IgG específica. Si existe el antecedente clínico con serología positiva, se recomienda observación durante 28 días post exposición; en estas circunstancias el riesgo de enfermar es mínimo y, de presentarse la enfermedad, su curso será benigno (19). En pacientes que requieran profilaxis se recomienda el uso de inmunoglobulina específica antiviral varicela zoster

(VZIG) dentro de 96 horas post exposición en dosis de 125 U (1,25 ml-1 vial) cada 10 kg de peso con un máximo de 625 U (6,25 ml-5 viales) (15). Si no se cuenta con este recurso, la alternativa es usar aciclovir 80 mg/kg/día oral (fraccionado cada 8 h) durante 7 días, iniciado al día octavo post exposición. La vacuna anti-varicela, elaborada en base a virus vivo atenuado, está contraindicada en pacientes con enfermedad oncológica en tratamiento activo con quimioterapia (15).

## **10. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre, que ingresan al servicio de urgencias, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?



## **11. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad los hospitales de tercer nivel de atención reciben y atienden pacientes con enfermedades oncológicas en forma rutinaria. Es conocido que las complicaciones propias de la enfermedad y las complicaciones secundarias al tratamiento, es decir, a la quimioterapia son las causas más frecuentes de internamiento en los hospitales que brindan atención a este grupo de pacientes.

Dentro de las urgencias médicas oncológicas se puede considerar a la neutropenia asociada a fiebre como un motivo de consulta, inclusive de internamiento en las áreas de urgencias de los hospitales especializados.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se atiende una población de pacientes oncológicos que en la actualidad se encuentra por arriba de mil quinientos pacientes, de ellos un porcentaje muy elevado cursa con eventos de neutropenia y fiebre en múltiples ocasiones durante su tratamiento. El grado de afectación de las condiciones generales, específicamente de las hemodinámicas e infectológicas es muy variable, por lo que conviene conocer las condiciones demográficas al momento del ingreso de este grupo de pacientes.

## **12. OBJETIVOS**

### **GENERAL.**

Describir las características clínicas y de laboratorio en los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre al momento de ingresar al servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez

### **ESPECIFICO.**

Describir los antecedentes propios de la enfermedad de base de los pacientes oncológicos que ingresan al servicio de urgencias con cuadro de neutropenia y fiebre.

Describir los hallazgos clínicos comunes y más frecuentes de los pacientes oncológicos que ingresan al servicio de urgencias con cuadro de neutropenia y fiebre.

Describir los resultados de los estudios de laboratorio de los pacientes oncológicos que ingresan al servicio de urgencias con cuadro de neutropenia y fiebre.



### **13. METODOLOGÍA**

A. **Diseño del estudio.** Estudio observaciones, retrospectivo, descriptivo de una serie de casos.

B. **Fases del estudio.**

- Fase 1. Clínica

En esta fase se identificaron los expedientes de los pacientes ingresados al servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre de 2008, con cualquier diagnóstico oncológico y con evidencia de “neutropenia y fiebre”. Al cumplir con los criterios de inclusión se recolectó la información en una hoja diseñado para ello. Ver Anexo 1

- Fase 2. Análisis de resultados

Los resultados fueron analizados mediante análisis descriptivo de frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión.

#### **CRITERIOS DE INGRESO**

- Todos los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre
- Edades comprendidas entre 1 mes hasta los 17 años.
- Haber ingresado al servicio de urgencias durante el periodo comprendido del 1 enero al 31 de diciembre de 2008.

#### **EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN**

- Pacientes en los cuales no se cuente con expediente completo para su análisis.
- Pacientes no oncológicos con neutropenia y fiebre.
- Paciente oncológico con neutropenia sin fiebre
- Paciente oncológico sin neutropenia con fiebre.

## 14. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

### VARIABLES DEPENDIENTES.

1. Edad.
  - a. Conceptual. Numero de años cumplidos por el paciente de 1 a 17 años
  - b. Operacional. Cuantitativa continúa.
2. Genero.
  - a. Conceptual. Distinción de acuerdo a la características fenotípicas en masculino y femenino
  - b. Operacional. Cualitativa nominal.
3. Tipo de neoplasia.
  - a. Conceptual. Se estudia en 2 grandes grupos de acuerdo a su origen, hematológico y de tejido sólido.
  - b. Operacional. Cualitativa nominal
4. Estado actual de la neoplasia.
  - a. Conceptual. Se clasificara en estado remitido o sin remisión. De tipo tanto hematológica como sólido.
  - b. Operacional. Cualitativa nominal.
5. Utilización de CVC.
  - a. Conceptual. Se tomara con catéter intravenoso solo las vías centrales.
  - b. Operacional. Nominal dicotomica.
6. Co-morbilidades.
  - a. Conceptual. Nos referimos a los padecimientos agregados al diagnostico base que no sean de tipo infeccioso. Pero que no sean condicionantes de dicho internamiento.
  - b. Operacional. Nominal cualitativa.
7. Profilaxis.
  - a. Conceptual. A la toma de antibiótico por vía sistémica (oral), para prevención del desarrollo de enfermedades infecciosas oportunistas, bacterianas y micóticas
  - b. Operacional. Cualitativa nominal dicotomica.
  - c.

8. Días posteriores a última quimioterapia.
  - a. Conceptual. Días transcurridos posteriores a ultima quimioterapia
  - b. Operacional. Cuantitativa discontinua.
9. Fiebre.
  - a. Conceptual. Se define como la elevación de la temperatura térmica en un pico de 38.3°C o mas de 2 elevaciones de 38°C en 24hrs.
  - b. Operacional. Cuantitativa continua
10. SRIS.
  - a. Conceptual. La presencia de dos o mas de los siguientes criterios, uno de los cuales deberá ser una temperatura anormal (fiebre o hipotermia) o una cuenta anormal de leucocitos: Temperatura corporal de 38.5 grados o menor de 36 grados. Taquicardia, definida como una frecuencia cardiaca (FC) por arriba de 2 DE del valor normal en ausencia de un estimulo externo, drogas o dolor, o la persistencia de la elevación de la misma por mas de 30 minutos y hasta por un periodo de 4 hrs., o en niños menores de 1 año la bradicardia definida como FC por debajo de la percentil 10 para la edad, sin un estimulo vagal, drogas beta bloqueadoras o alteraciones congénitas, la frecuencia respiratoria (FR) por arriba de 2 DE del valor normal para la edad o uso de maniobras invasivas de ventilación en un proceso agudo, sin la presencia de enfermedad neuromuscular, anestesia general. Elevación o disminución de la cuenta de leucocitos o más del 10% de bandas.
  - b. Operacional. Cualitativa nominal dicotomica.
11. Tensión arterial.
  - a. Conceptual. Definida como una tensión arterial por bajo de percentil para su edad sexo y talla.
  - b. Operacional. Cuantitativa discontinua.
12. Sintomatología neurológica.
  - a. Conceptual. Deterioro del Glasgow, Cefalea, cambios de conducta y comportamiento, que no sean debidas a efecto medicamentoso o por problemas psicológicos.
  - b. Operacional. Cualitativa nominal dicotomica.

13. Sintomatología abdominal
  - a. Conceptual. Referido como síntomas abdominales, como dolor abdominal, diarrea, distensión, vomito que este presentes al momento de ingresar a urgencias
  - b. Operacional. Cualitativa nominal dicotomica.
14. Ingreso a UTIP
  - a. Conceptual. Paciente quien ingreso al servicio de urgencias y de manera casi mediática ingresa al servicio de UTIP
  - b. Operacional. Cualitativa nominal dicotomica.
15. Niveles de hemoglobina.
  - a. Conceptual. Los niveles de hemoglobina con cifras menores de 7gr/dl y mayores de 7 grs./dl
  - b. Operacional. Cuantitativa continua.
16. Cuenta de leucocitos.
  - a. Conceptual. Referido con cuenta de leucocitos menos de 500 cel/mm<sup>3</sup> o mayores de 500 cel/mm<sup>3</sup>,
  - b. Operacional. Cuantitativa continua
17. Cuenta de neutrófilos.
  - a. Conceptual. Como grado Neutropenia se considerara como un factor de riesgo tener menos de 100 cel/mm<sup>3</sup> al ingreso.
  - b. Operacional. Cuantitativa continua
18. Cuenta de monocitos.
  - a. A. Conceptual. Como grado Neutropenia se considerara como un factor de riesgo tener menos de 100 cel/mm<sup>3</sup> al ingreso.
  - b. Operacional. Cuantitativa continua
19. Cuenta de plaquetas.
  - a. Conceptual. Se toman como factor de alto riesgo aquellos con valores menores de 20 000 unidades.
  - b. Operacional. Cuantitativa continua.
20. Niveles de proteína c reactiva.
  - a. A. Conceptual. Se toman como factor de alto riesgo aquellos con valores mayores de 90mg/l
  - b. Operacional. Cuantitativa continua

21. Niveles de calcio serico al ingreso.

- a. A. Conceptual. Se tomaran como factor de alto riesgo aquellos con valores menores de 8.5mg/dl (hipocalcemia corregida siempre y cuando se cuente con lo necesario para dicho procedimiento).
- b. Operacional. Cuantitativa continua

22. Pruebas de función hepática y renales.

- a. A. Conceptual. Toma como parámetros en pruebas de función renal, Niveles sericos de creatinina, urea, densidad urinaria y en relación de pruebas de función hepáticas, se tomaran como valores de normalidad las funciones de síntesis, marcadores de inflamación y de secreción en valores normales para la edad.
- b. Operacional. Cualitativa nominal dicotomica.

23. Radiografía de tórax.

- a. A. Conceptual. Se tomaran como factor de alto riesgo en aquellos pacientes en los cuales se documente alteraciones.( infiltrados, condensaciones, derrames )
- b. Operacional. Cualitativa nominal dicotomica.

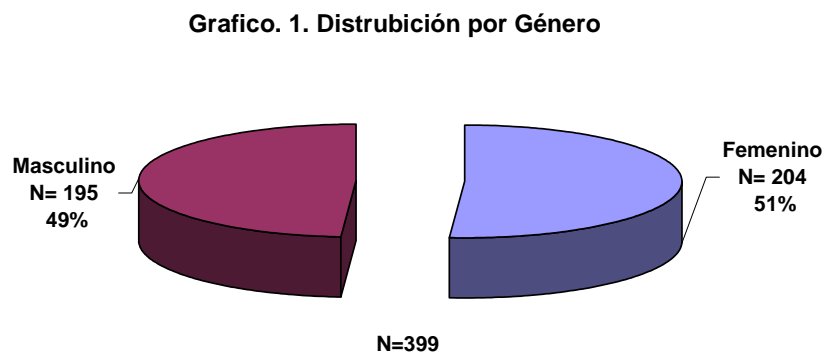




## 15. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

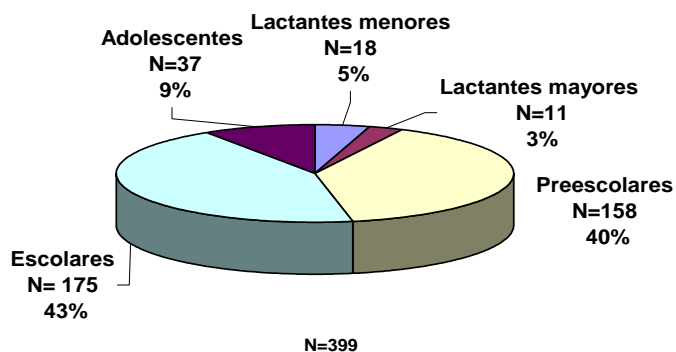
Se analizaron 430 expedientes con eventos de neutropenia y fiebre en pacientes oncológicos que ingresaron al servicio de urgencias durante el periodo del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2008; de los cuales, se excluyeron 31 pacientes por no contar con el expediente completo para su análisis (faltante de hojas, resultados de LABORATORIO incompletos o por reportarse extraviado) quedando para este estudio un total de 399 casos.

De los 399 pacientes oncológicos con Neutropenia y fiebre; la distribución por género, no mostró predominio de algún sexo, ya que el 48.87% (195 pacientes) eran del sexo masculino y el 51.12% (204 pacientes) eran del sexo femenino; una relación hombre: mujer de 1:1.04, como se muestra en la **Gráfica 1**.



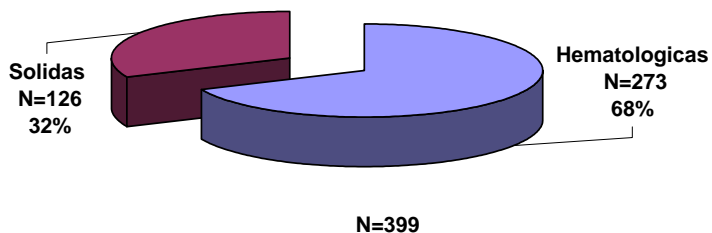
En relación al grupo etáreo, el grupo de escolares fue el más afectado en un 43% de todos los casos; seguida de los preescolares con un 40% de casos y en menor proporción los adolescentes en un 9%, lactantes menores 5 % y lactantes mayores 3%. **Gráfico 2**

**Grafico 2. Grupos de edad**



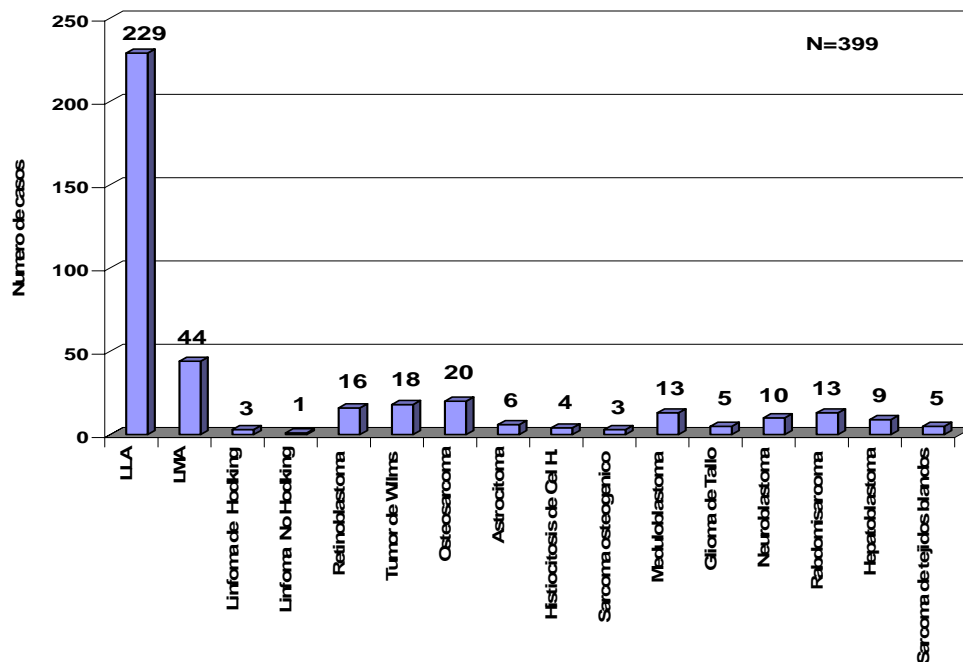
Las neoplasias se agruparon en 2 grupos para su análisis: A) Hematológicas y B) sólidas. De tipo hematológico se ingresaron 273 pacientes que representa el 68.42%, y de tipo sólido 126 pacientes que representan 31.57%. **Grafico 3**

**Grafico. 3. Distribución de las neoplasia.**



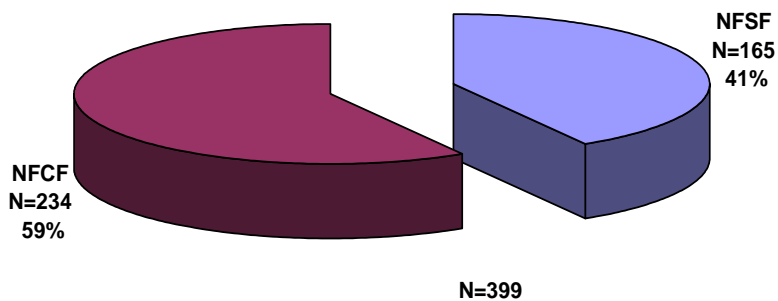
En relación al diagnóstico de base, es decir, de la enfermedad neoplásica, la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) fue la mas frecuente en un 57.39% (229 pacientes), seguida por la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) con un 11.02% (44 pacientes) y en menor porcentaje el Osteosarcoma en un 5.01% (20 pacientes) entre las mas comunes. **Gráfica 4**

**Grafico 4. Distribución de las neoplasias**



El principal problema de los pacientes portadores de problema oncológico es la infección, sin embargo la identificación de un foco de inicio resulta difícil en múltiples ocasiones. Se identificó un foco infeccioso, ya fuera por clínica o por cultivo en 234 pacientes (59%), mientras que en 165 pacientes en ningún momento de su estancia hospitalaria se identificó algún sitio de infección (41%), como se muestra en el **Grafico 5**.

**Grafica. 5. Distribución de pacientes con Neutropenia y Fiebre**



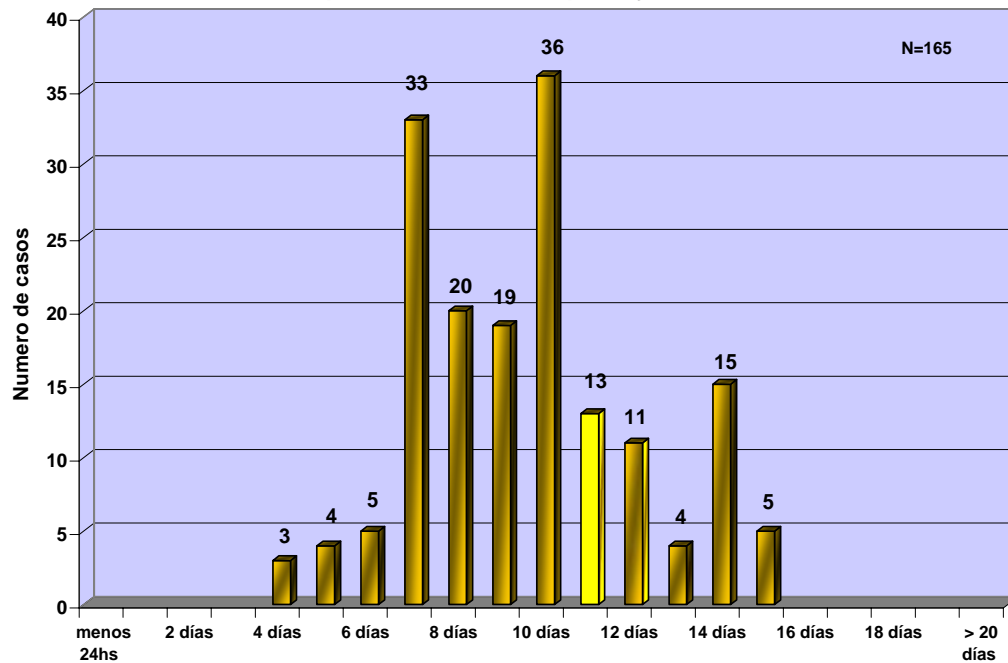
Existen condiciones que acompañan a los pacientes oncológicos al momento que ingresan al servicio de urgencias, que en un momento dado pueden servir como factores asociados a la identificación del sitio de infección. A continuación se presentan algunas de las condiciones que acompañan a los pacientes al momento de su internamiento en urgencias y que se presentarán en el **Cuadro 1**. Del grupo de pacientes que no presentó foco infeccioso (NFSF), el 90.90% de los pacientes (150) en ningún momento de sus antecedentes se le colocó catéter venoso central (CVC); mientras que en aquellos con foco detectado (NFCF), la mitad de los pacientes de ese grupo contaba con antecedente de habersele colocado CVC en algún momento histórico. El estado de la neoplasia al momento del ingreso catalogada como “sin remisión” fue descrita en 73% de los pacientes del grupo de NFCF (171 pacientes), sin que existiera una diferencia significativa en los pacientes del grupo NFSF. En el 92% de los pacientes 216 con NFCF, se encontraron cursando con “co-morbilidades” como desnutrición, enfermedades renales, cardiopatías y daño hepático. Finalmente, en los pacientes de ambos grupos predominó aquellos pacientes que recibían algún tipo de profilaxis bacteriana y/o micótica **Cuadro 1**.

**Cuadro 1. Antecedentes al ingreso al servicio de Urgencias.**

| Antecedentes   |                 | NF sin Foco (NFSF) | NF con foco (NFCF) |
|----------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| CVC previo     | Sin antecedente | 150<br>(90.90%)    | 116<br>(49.57%)    |
|                | Con antecedente | 15<br>(9.09%)      | 118<br>(50.42%)    |
| Neoplasia      | Remitida        | 87<br>(52.72%)     | 63<br>(26.92%)     |
|                | No Remitida     | 78<br>(47.27%)     | 171<br>(73.07%)    |
| Comorbilidades | Presentes       | 27<br>(16.36%)     | 18<br>(7.69%)      |
|                | Ausentes        | 138<br>(83.63%)    | 216<br>(92.30 %)   |
| Profilaxis     | Recibe          | 147<br>(89.09%)    | 165<br>(70.51%)    |
|                | No recibe       | 18<br>(10.90%)     | 69<br>(29.48%)     |

Como es sabido durante la primera o segunda semana posteriores a la administración de quimioterapia, se espera que el paciente curse con neutropenia y fiebre, por lo tanto en la **gráfica 6** se evidencia que, entre los días 7 y 11 posteriores a la aplicación de esa, se encuentra distribuida la mayoría de la población, encontrando dos picos, uno el día 7, en donde se encuentran 33 pacientes (20%) y el día 10 en donde se encuentran 36 pacientes (21%) en el grupo de pacientes NFSF, el resto se distribuyó entre los días 5 y 16.

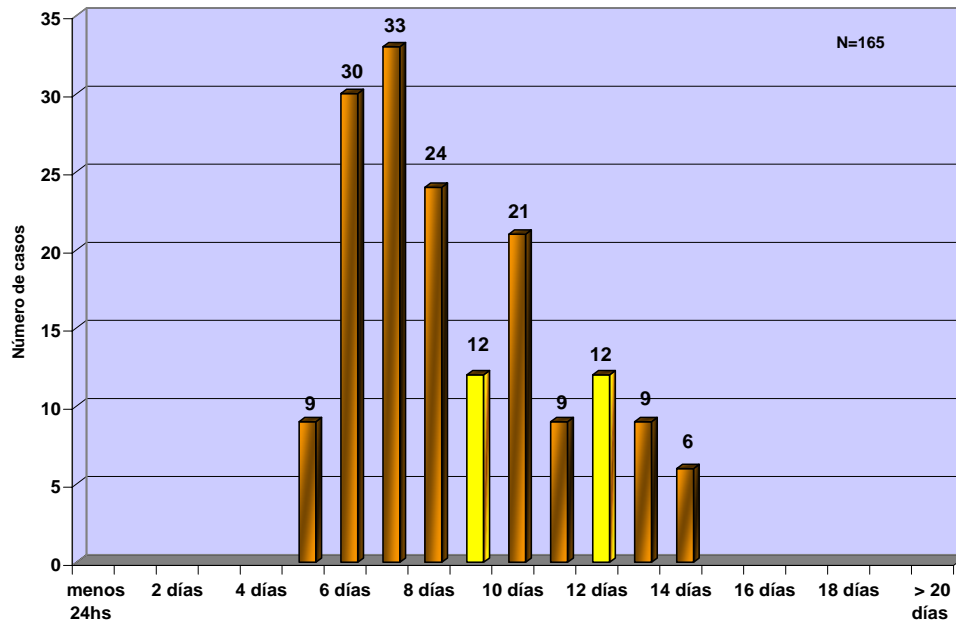
**Gráfico 6. Distribución de los días posteriores a la quimioterapia en pacientes con neutropenia y fiebre sin foco**



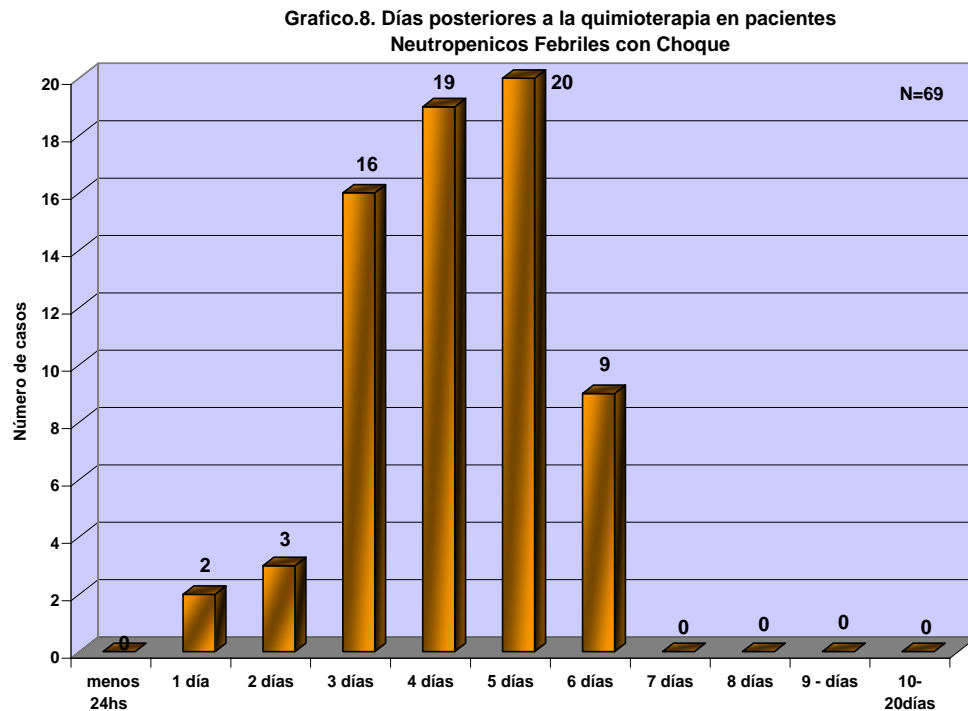
Para el grupo de NCF la distribución varía un poco puesto que desde el día 6 posterior a la quimioterapia se observa una distribución mayor de pacientes (18.8%), la cual se sostiene en una distribución mas regular hasta el día 10.

**Gráfica 7.**

**Grafico 7. Días posteriores a la quimioterapia en pacientes neutropenicos febriles con foco**



El riesgo más grande para este grupo de pacientes es evidentemente la presencia de descompensación hemodinámica, siendo el choque séptico la causa mas común. En este grupo (NF-choque) se incluyeron 69 pacientes, es decir, 17.2% de los pacientes con neutropenia y fiebre acudieron al servicio de urgencias en estado de choque. Al analizar este grupo de pacientes se demostró que el tiempo de diagnóstico fue mas temprano, es decir, la distribución mayor comenzó al tercer día con 15 casos (21.73%), el cuarto día 18 episodios (26%) y el 5º día posterior de la aplicación de quimioterapia con 20 episodios (28.98%). Llama de manera importante la atención que no se presentaron episodios más allá del 6to día. El **Grafico 8**, se ilustra la distribución de todos los episodios de este grupo.



En el **cuadro 2** se muestran de manera global todas la variables clínicas presentes al momento del diagnóstico del episodio de neutropenia y fiebre.

Del total de pacientes con temperatura < a 38.5 grados centígrados, representaron el 51.12% (204 pacientes) y con temperatura > de 38.5 grado centígrados que representaron 48.87% (195 episodios). En el grupo de pacientes NFSF se encontraron que el 81.81% presento temperatura menor 38.5°C; en el grupo de pacientes NFCF, el 60% con temperatura mayor 38.5°C y en el grupo de pacientes NF-choque; se presento el 91.30% con temperatura mayor de 38.5°C.



**Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes al ingreso**

|                                  | <b>Neutropénico febril sin foco (NFSF)</b> | <b>Neutropénico febril con foco (NFCF)</b> | <b>Neutropénicos febril con Choque (NF-choque)</b> |
|----------------------------------|--|--|--|
| <b>Temperatura</b>               | < 38.5°C                                   | < 38.5°C                                   | < 38.5°C   |
|                                  | 135 (81.81%)                               | 66 / 40%                                   | 6(08.69%)  |
|                                  | > 38.5°C                                   | > 38.5°C                                   | > 38.5°C   |
|                                  | 30 (18.18%)                                | 99 / 60%                                   | 63 (91.30%)  |
| <b>SRIS</b>                      | Presentes                                  | Presentes                                  | Presentes  |
|                                  | 15 (09.09 %)                               | 90 / 54.54%                                | 69 (100%)  |
|                                  | Ausentes                                   | Ausentes                                   | Ausentes   |
|                                  | 150 (90.90%)                               | 75 / 45.45%                                | 0 (0%)   |
| <b>Tensión arterial</b>          | Hipotensión                                | Hipotensión                                | Hipotensión  |
|                                  | 0 (100 %)                                  | 12 / 7.27%                                 | 57 / 82.60%  |
|                                  | Normotensión                               | Normotensión                               | Normotensión                                       |
|                                  | 165 (100%)                                 | 153 / 92.72%                               | 12 / 17.39%  |
| <b>Alteraciones neurológicas</b> | Presente                                   | Presente                                   | Presente   |
|                                  | 12 (7.8%)                                  | 15 / 09.09%                                | 36 (52.17%)  |
|                                  | Ausentes                                   | Ausentes                                   | Ausentes   |
|                                  | 153 (92.16%)                               | 150 / 90.90%                               | 33 ( 47.82%)                                       |
| <b>Sintomatología abdominal</b>  | Presentes                                  | Presentes                                  | Presentes  |
|                                  | 12 (07.27%)                                | 63 / 38.18%                                | 48 (69.56%)  |
|                                  | Ausentes                                   | Ausentes                                   | Ausentes   |
|                                  | 153 (92.68%)                               | 102 / 61.81%                               | 21 (30.43%)  |
| <b>Ingreso a UTIP</b>            | Si   | Si   | Si   |
|                                  | 0 (0 %)                                    | 0 / 0%                                     | 54 / 78.26%  |
|                                  | No   | No   | No   |
|                                  | 165 (100%)                                 | 165 / 100%                                 | 15 / 21.73%  |

Otro aspecto importante lo constituye la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). En el Grupo NFSF, la ausencia de SRIS al momento del diagnóstico representó el 90.09% (150 episodios), y solo el 09.09% (15 episodios) presentó SRIS a su ingreso, a diferencia de los pacientes del grupo de NFCF en los que la presencia de SRIS se presentó en un 54.54% y solo el 45.45% no presentaron SRIS a su ingreso. El Grupo NF-choque, los pacientes que presentaron SRIS al ingreso fueron el 100%.

En relación de la tensión arterial al momento del diagnóstico, el grupo NFCF solo el 7.27% presentó hipotensión, y en el Grupo de NF-choque el 82.60% presentó hipotensión al momento del diagnóstico. Ninguno presentó tensión arterial baja en el grupo NFSF.

La presencia de sintomatología neurológica al momento del diagnóstico, en el Grupo de NFSF se presentaron en 7.8% y sin sintomatología el 92.16%. En el grupo de NFCF, se presentaron en 9.09% con síntomas y en el grupo NF-choque se presentó en un 52.17%.

Al evaluar condiciones abdominales, está referida sintomatología de cualquier índole en el 7.8% de los pacientes del grupo de NFSF y con ausencia de síntomas el 92.16%. En el grupo de NFCF, presentaron síntomas en el 38.18% y sin síntomas el 61.81% y en Grupo de NF-choque se presentaron con sintomatología el 69.60% y el 30.43% sin síntomas a su ingreso.

El antecedente de ingreso a la Unidad de Cuidos Intensivos, se presentó en un 13.50% (54 episodios) de los cuales todos pertenecen al grupo de NF-choque.

Las características de laboratorio presentes al momento del diagnóstico fueron las alteraciones registradas en la citometría hemática. Los Niveles de Hemoglobina < de 7 grs. / dl, con 57 casos que representan el 14.28%, y los pacientes con valores de hemoglobina > de 7 grs./dl., con 342 casos que representan el 85.17 %. En el Grupo NFSF con < de 7 grs/dl, un 7.27% (12 casos), en el Grupo de NFCF con un 16.36% (27 pacientes) con niveles < de 7 grs./dl y en el grupo de NF-choque se encontró el 26.08% con niveles < de 7grs/dl (18 pacientes). **Cuadro 3**

**Cuadro 3. Características de laboratorio gabinete..**

|                                      | <b>NF SIN FOCO</b> | <b>NF CON FOCO</b> | <b>NF CON CHOQUE</b> |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| HEMOGLOBINA                          | <7GR/DL            | <7GR/DL            | <7GR/DL              |
|                                      | 12 / 7.27%         | 27 / 16.36%        | 18 (26.08%)          |
|                                      | >7GR/DL            | >7GR/DL            | >7GR/DL              |
|                                      | 153 / 92.72%       | 138 / 83.63%       | 51 ( 73.91%)         |
| LEUCOCITOS                           | < 500CEL/MM3       | < 500CEL/MM3       | < 500CEL/MM3         |
|                                      | 24 /14.54%         | 45 / 27.27%        | 51 (73.91%)          |
|                                      | >500CEL/MM3        | >500CEL/MM3        | >500CEL/MM3          |
|                                      | 141 / 85.45%       | 120 / 72.72%       | 18 (26.08%)          |
| NEUTROFILOS TOTALES                  | <100CEL/MM3        | <100CEL/MM3        | <100CEL/MM3          |
|                                      | 30 / 18.18%        | 63 / 38.18%        | 66 (95.65%)          |
|                                      | >100CEL/MM3        | >100CEL/MM3        | >100CEL/MM3          |
|                                      | 135 / 81.81 %      | 102 / 61.81%       | 3 (4.34%)            |
| MONOCITOS                            | <100CEL/MM3        | <100CEL/MM3        | <100CEL/MM3          |
|                                      | 24 / 14.54%        | 66 / 40%           | 66 (95.65%)          |
|                                      | >100CEL/MM3        | >100CEL/MM3        | >100CEL/MM3          |
|                                      | 141 / 85.45%       | 99 / 60%           | 3 (4.34%)            |
| PLAQUETAS                            | <20MIL UNIDS       | <20MIL UNIDS       | <20MIL UNIDS         |
|                                      | 36 / 21.81%        | 36 / 21.81%        | 42 (60.86%)          |
|                                      | >20MIL UNIDS       | >20MIL UNIDS       | >20MIL UNIDS         |
|                                      | 129 / 78.18%       | 129 / 78.18%       | 12 (17.39%)          |
| PROTEINA C REACTIVA                  | < 90 MG/L          | < 90 MG/L          | < 90 MG/L            |
|                                      | 132 / 80%          | 57 / 34.54%        | 6(08.69%)            |
|                                      | >90MG/L            | >90MG/L            | >90MG/L              |
|                                      | 33 / 8.27%         | 108 / 65.45%       | 63 (91.30%)          |
| PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL Y HEPATICAS | NORMAL             | NORMAL             | NORMAL               |
|                                      | 153 / 92.16%       | 144 / 87.27%       | 36 (52.17%)          |
|                                      | ANORMAL            | ANORMAL            | ANORMAL              |
|                                      | 12 / 07.22%        | 21 / 12.72%        | 33 ( 47.82%)         |
| NIVELES DE CALCIO                    | < 8.0 MG/DL        | < 8.0 MG/DL        | < 8.0 MG/DL          |
|                                      | 6 / 03.63 %        | 32 / 19.39%        | 48 (69.56%)          |
|                                      | > 8.0 MG/DL        | > 8.0 MG/DL        | > 8.0 MG/DL          |
|                                      | 159 / 96 .36 %     | 133 / 80.60%       | 21 (30.43%)          |
| RADIOGRAFIA DE TORAX.                | NORMAL             | NORMAL             | NORMAL               |
|                                      | 153 / 92.16%       | 120 / 72.72%       | 33 ( 47.82%)         |
|                                      | ANORMAL            | ANORMAL            | ANORMAL              |
|                                      | 12 / 07.22%        | 45 / 27.27%        | 36 (52.17%)          |

La cuenta leucocitaria es importante en este grupo de pacientes. Con cifra menor de 500cel/mm<sup>3</sup> se presentó en 120 pacientes que representan el 30.07% y con mas de 500 cel/mm<sup>3</sup>, 279 pacientes episodios que representan el 69.92%. En el Grupo NFSF, se reportan con < 500 cel/mm<sup>3</sup> el 14.54% (24 pacientes), en el Grupo NFCF 27.27% con < de 500 cel/mm<sup>3</sup> y en el Grupo NF-choque se presentaron con < de 500 cel/mm<sup>3</sup> un 73.91%.

La cuenta de Neutrófilos con < 100 cel/mm<sup>3</sup> en 159 casos que representan el 39.84% y con cifras de 100 a 500 cel/mm<sup>3</sup> con 240 casos que representan 60.15%. De manera que en el Grupo NFSF se presentaron con < de 100 cel/mm<sup>3</sup> un 18.18%, en el Grupo NFCF se presentaron con < 100 cel/mm<sup>3</sup> un 38.18% y en Grupo NF-choque con < 100 cel /mm<sup>3</sup> un total de 66 episodios con un porcentaje del 95.65%.

La cuenta de Monocitos con < de 100 cel/mm<sup>3</sup> un total de 156 episodios para un valor del 39.09 %, y con cuenta de monocitos > de 100 cel/mm<sup>3</sup> un total de 243 episodios que representan el 60.90% del universo de pacientes estudiados; en el Grupo NFSF con < de 100 cel/mm<sup>3</sup> un 14.54%, en el Grupo NFCF con < 100 cel/mm<sup>3</sup> un 40% y en Grupo NF-choque con < 100 cel/mm<sup>3</sup> un 95.65%.

La cuenta de Plaquetas con < de 20 000 unidades que representan el 29.32% (117 pacientes) y con > 20 000 unidades que representó el 70.67% (282 casos). En el grupo NFSF con 36 pacientes (21.8%) se cuantificaron < de 20 000 unidades, mientras que en el grupo FNCF con plaquetas < 20 000 mil unidades presentó una distribución igual y el Grupo NF-choque, con < 20 000 mil unidades el 60.86%.

Los niveles de Proteína C Reactiva en el Grupo NFSF se reportó un 80% con niveles < a 90mg/l y solo el 20% con > de 90 mg/l, en el Grupo NFCF, se reportó el 34.54% con niveles < 90 mg/l y con un 65.45% con niveles > 90 mg/l y en el Grupo NF-choque con el 08.69% con niveles < a 90 mg/l y con niveles > de 90mg/l un 91.30%.

Se realizaron pruebas de función renal y hepáticas en los pacientes. Resultaron normales en 333 pacientes que representan 83.45% y con resultados alterados se reportaron 66 casos (16.54%). En el grupo de NFSF la mayoría fueron normales (92.16%), en el Grupo NFCF con resultados normales un porcentaje menor (87.27%), mientras que en el grupo NF-choque, con valores normales se presentó un 52.17% de los pacientes.

También tomamos en cuenta los niveles de calcio sérico. Se determinaron como normales en 315 pacientes (78.94%) y como bajos en solo 84 pacientes (21.05%). En el grupo NFSF resultaron normales en el 96.36% de los casos, en el grupo NFCF, con valores normales en 133 casos (80.60%) y en el grupo NF-choque únicamente 48 casos (69.56%) se reportaron con valores normales.

En relación a los estudios de gabinete practicados, la radiografía de tórax evidenció alguna afección en 91 pacientes (22.80%), mientras que en 308 casos no presentó alteración (77.19%). En el Grupo NFSF, la Rx alterada solo el 7.22% (12 episodios), en el Grupo NFCF, alterada en 45 casos que corresponde al 27.27% y en el Grupo NF-choque, con resultados normales un 47.82% con 33 casos y con resultados alterados un 52.17% con 36 casos.

Es importante analizar los días de estancia hospitalaria. En el cuadro 4 se muestran los días de estancia de cada uno de los grupos en cuestión divididos en periodos. La mayoría de los pacientes del grupo NFSF permanecieron hospitalizados en el periodo de 4-7 días (72.12%) y casi ninguno más allá de los 14 días. Contrario a lo anterior, los pacientes del grupo NFCF permanecieron hospitalizados durante 8 a 14 días en su mayoría (41.81%), seguido del 28.48% que correspondió a los días 15-21 de estancia hospitalaria. En el grupo de NF-choque el tiempo de estancia fue más prolongado, pues 18 casos permanecieron 22-28 días en el hospital (26.08%), seguido del 24.63% de los pacientes hospitalizados entre 29-35 días, en 3er lugar, inclusive el 13.04% de los pacientes permaneció hospitalizado por más de 50 días.

#### Cuadro 4. Días de estancia hospitalaria

| DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA |                      |                      |                       |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
|                               | NF SIN FOCO<br>(165) | NF CON FOCO<br>(165) | NF CON CHOQUE<br>(69) |
| 0- 3 DÍAS                     | 6 / 03.63 %          | 0 / 0%               | 0 / 0 %               |
| 4 - 7 DÍAS                    | 119 / 72.12 %        | 36 / 21.81%          | 0 / 0 %               |
| 8- 14 DÍAS                    | 39 / 23.63 %         | 69 / 41.81%          | 10 / 16.86%           |
| 15 - 21 DÍAS                  | 0 / 0%               | 47 / 28.48%          | 15 / 21.73 %          |
| 22 -28 DÍAS                   | 0 / 0%               | 9 / 05.45 %          | 18 / 26.08 %          |
| 29 - 35 DÍAS                  | 0 / 0%               | 1 / 00.60%           | 17 / 24.63% %         |
| 36 - 42 DÍAS                  | 0 / 0%               | 1 / 00.60 %          | 0 / 0 %               |
| 43 - 50 DÍAS                  | 0 / 0%               | 0 / 0%               | 0 / 0 %               |
| > 50 DÍAS                     | 1 / 00. 60 %         | 2 / 01.20 %          | 9 / 13. 04 %          |

Aun cuando el tratamiento antibiótico es empírico al momento del ingreso, es importante analizar los esquemas recibidos. Según lo recomendado para nuestro hospital el manejo se instituye con cefalosporina (cefepime) de cuarta generación y aminoglucósido. El total de pacientes del grupo de NFSF recibió este esquema (165 pacientes) sin embargo en el 7.28% hubo necesidad de cambiar esquema a cefepima /metronidazol ó clindamicina al 4to día de haber iniciado el tratamiento. En 4.24% se agregó fluconazol en el 4to día y solamente 1 caso hubo necesidad de ampliar el esquema a vancomicina/meroperem al séptimo día del ingreso. **Cuadro 5**

#### Cuadro 5. Esquemas de tratamiento y su duración en el grupo de NFSF

|                               | 0-3 DÍAS   | 4- 7 DÍAS | 8 - 14 DÍAS |
|-------------------------------|------------|-----------|-------------|
| Cefepima/Amikacina            | 165 / 100% |           |             |
| Cefepima/Clindamicina         |            | 6 / 3.63% |             |
| Cefepime/Metronidazol         |            | 6 / 3.63% |             |
| Cefepima/Amikacina/Fluconazol |            | 4 / 2.42% |             |
| Vancomicina/Meropenem         |            |           | 1 / 0.60%   |

Podemos comentar que el cambio de antibióticos en los pacientes a quienes se agrego clindamicina, fueron por que en ellos se encontró fisura anal. A los pacientes que se agregó metronidazol fue por haber presentado sintomatología abdominal; a los pacientes que se agregó fluconazol, fue por presencia de mucositis con impronta fúngica. Y el paciente a quien se dió tratamiento con meropenem y vancomicina fue por haber presentado choque con sintomatología abdominal.

Del grupo NCF, se inició tratamiento antimicrobiano empírico en un 66.66% con esquema inicial de cefepima/amikacina, 7.8% de los pacientes con vancomicina/meropenem. Cefepima/piperacilina-tazobactam en un 9.0%, cefepima/metronidazol un 4.2%, cefepima/clindamicina un 3.0%. El fluconazol se inició con cefepima/amikacina al tercer día en el 7.78% de los pacientes. Completando el séptimo día de tratamiento hubo necesidad de realizar cambio de estrategia antibiótica en un 36% de los casos. Se agregó anfotericina b, en el 9.0% de los pacientes, vancomicina en el 9.0%. El esquema cefepima/amikacina se continuó en un 12.12% y el esquema vancomicina/meropenem en 6.0% únicamente. Se completaron esquemas de tratamiento hasta 21 días en un 17.1% de los casos **Cuadro 6.**

**Cuadro 6. Esquemas de tratamiento y su duración en el grupo de NCF**

|   | 1 a 3 días | 04 a 7 días | 8 a 14 días | 15 a 21 días | 22 a 28 días | 28 a 35 días |
|---|------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Cefepima/Amikacina</b>               |            | 93          | 20          | 5            |              |              |
| <b>Fluconazol</b>                       | 2          | 13          | 1           |              |              |              |
| <b>Vancomicina/Meropenem</b>            |            | 12          | 10          | 13           | 3            |              |
| <b>Cefepima/Piperacilina-tazobactam</b> |            | 15          | 15          |              |              |              |
| <b>Cefepima/Clindamicina</b>            |            | 5           | 2           |              |              |              |
| <b>Cefepima/Metronidazol</b>            |            | 7           | 5           |              |              |              |
| <b>Claritromicina</b>                   |            |             |             |              |              |              |
| <b>Vancomicina</b>                      |            | 15          |             |              |              |              |
| <b>Anfotericina B</b>                   |            | 3           | 15          | 10           |              |              |
| <b>Itraconazol</b>                      |            |             |             |              |              |              |
| <b>Cefuroxima</b>                       |            |             |             |              |              |              |
| <b>Total de tratamientos</b>            |            | 165/100%    | 68/41%      | 28/16.96%    | 3/1.8%       |              |

En el Grupo NF-choque los esquemas de antibióticos iniciales se basaron en las condiciones clínicas de cada paciente. Siendo el mas frecuente el esquema con vancomicina y amikacina en un 30.43%. El segundo tratamiento empleado mas comúnmente al arribo del paciente fue cefepima mas piperacilina-tazobactam en 21.73% de los pacientes y en tercer lugar el esquema con vancomicina/meropenem con un 17.39%. Se agregó anfotericina B en 21.73% entre el 4-7 días de haber iniciado el tratamiento. Se instaló tratamiento con voriconazol en 6 pacientes en el periodo comprendido entre los 14 a 21 días.

La duración del tratamiento fue de 14 días en 48 casos, 46 casos llevado a 21 días y solo 6 pacientes continuaron con Voriconazol por mas de 51 días de tratamiento. **Cuadro 7**

**Cuadro 7. Esquemas de tratamiento y su duración en el grupo de NF-choque**

|  | 1 a 3 días | 04 a 7 días | 8 a 14 días    | 15 a 21 días  | 22 a 28 días | 28 a 35 días | 36 a 42 días | 43 a 50 días | > 51 días     |
|--|------------|-------------|----------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Vancomicina+<br>Amikacina                |            |             | 21             |               |              |              |              |              |               |
| Vancomicina+<br>Meropenem                |            |             | 12             | 15            |              |              |              |              |               |
| Cefepima<br>+Piperacilina/<br>Tazobactam |            |             | 15             | 15            |              |              |              |              |               |
| Fluconazol                               | 3          |             |                | 2             |              |              |              |              |               |
| Anfotericina B                           |            | 15          |                | 10            |              |              |              |              |               |
| Voriconazol                              |            |             | 3              | 3             |              |              |              |              | 6             |
| Linezolid                                |            |             |                | 1             |              |              |              |              |               |
| <b>Total de tratamientos</b>             |            |             | <b>69/100%</b> | <b>46/66%</b> |              |              |              |              | <b>6/8.6%</b> |

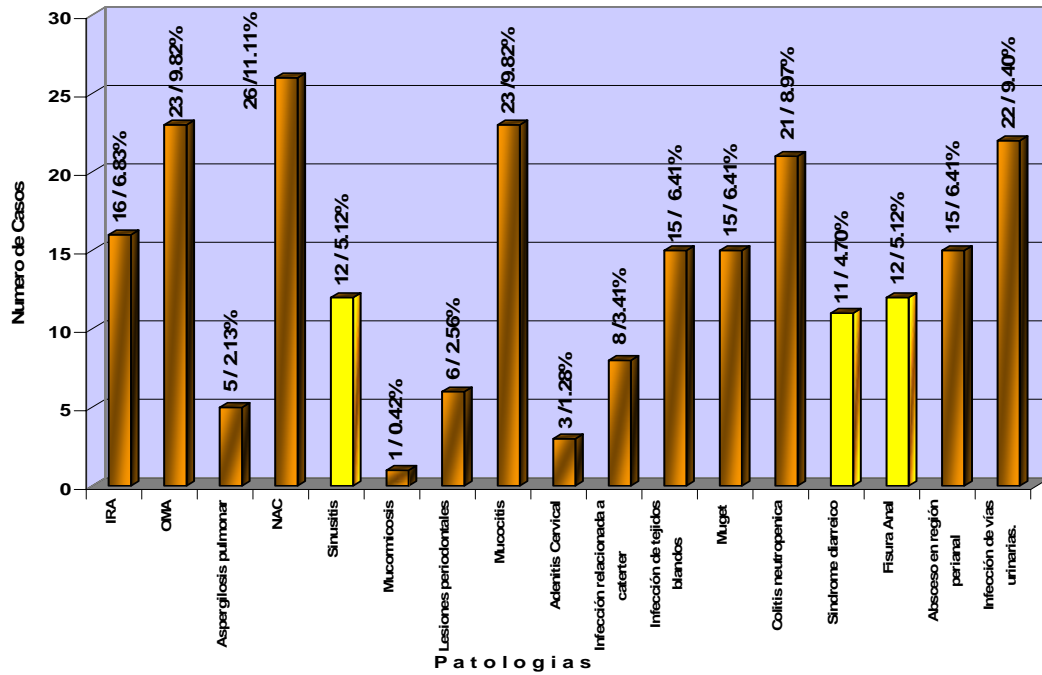
En aquellos pacientes en que se identificó foco infeccioso, las principales enfermedades fueron: neumonía adquirida en la comunidad en 26 casos (11.11%), lesiones del oído medio y mucositis con 9.82% respectivamente (23 casos). Y le siguen las infecciones de vías urinarias con un 9.40%, las infecciones de las vías aéreas agudas con 16 casos. En 15 casos se presentó absceso perianal, muget e infección de tejidos blandos. En 12 casos por patología sinusitis y fisura anal, 11 casos presentaron síndrome diarreico.

**Grafica 9**



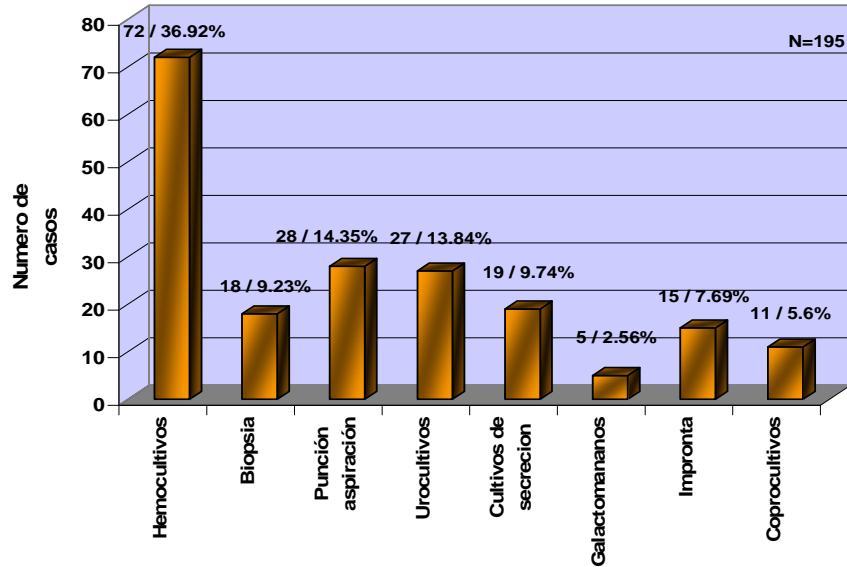
**GRAFICO 9. Diagnostico Infeccioso de los pacientes NFCF y NF Choque**

N= 234



Los sitios donde se aislaron los resultados microbiológicos fueron: hemocultivos: con un 36.92%, punción-aspiración con 14.35% por sospecha de infección de tejidos blandos y procesos localizados y en tercer lugar se encuentran los Urocultivos con 13.84% En el grafico 10 se ilustran todos los aislamientos encontrados en este estudio. **Grafico 10**

**Grafico 10. Sitio de aislamiento microbiologico.**



En la tabla 8 se ilustran los agentes microbiológicos encontrados en los Grupos de NFCF y NF-choque, donde se observa que las bacterias gram negativas ocupan el primer lugar como causantes de proceso infeccioso. Del grupo de los gram (+) el *Staphylococcus aureus* continúa siendo el más importante pero cada vez se aíslan cocos meticilino resistentes y por último pero no menos importante el grupo de hongos cada vez más frecuente.

**Tabla. 8.** Agentes microbiológicos

| Bacterias Gram. (+)                      | Total     | Bacterias Gram. (-)            | Total      | Hongos                   | Total     |
|--|-----------|--------------------------------|------------|--------------------------|-----------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>             | 22        | <i>Escherichia C.</i>          | 17         | Grupo de <i>Candidas</i> | 15        |
| <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> | 15        | <i>Klebsiella spp</i>          | 19         | <i>Aspergillus spp.</i>  | 5         |
| <i>Streptococcus del grupo viridans;</i> | 12        | <i>Pseudomonas aeruginosa.</i> | 27         |                          |           |
| <i>Enterococcus spp.</i>                 | 18        | <i>Grupo Clostridium</i>       | 14         |                          |           |
|  |           | <i>Enterobacter cloacae</i>    | 19         |                          |           |
|  |           | <i>Shigella</i>                | 15         |                          |           |
|  |           |                                |            |                          |           |
| <b>Total de aislamiento</b>              | <b>64</b> |                                | <b>111</b> |                          | <b>20</b> |

## **16. DISCUSIÓN.**

Los episodios de fiebre y neutropenia constituyen una de las complicaciones más frecuentes entre los pacientes oncológicos, son en buena parte debidos a bacteriemias no detectadas. A pesar que existen formas y pruebas que apoyan el diagnóstico de infección en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre, es difícil evidenciar procesos infecciosos y sobretodo, tener un foco identificado. En nuestro estudio el 41% con NF fue imposible determinar un foco infeccioso manifiesto clínicamente o por cultivo. El resto de los pacientes (59%) logró identificarse foco infeccioso. Actualmente se han implementado pruebas diagnósticas, tales como determinación de las citocinas, en concreto de los niveles de proteína C reactiva, para aumentar el diagnóstico de infección en estos pacientes. Agregar este estudio ayudará a enriquecer el protocolo para el diagnóstico infectológico para tratar de documentar dicho proceso infeccioso.

A todos los pacientes incluidos en este estudios tomaron cultivos de diferentes sitios (hemocultivos, urocultivos, coprocultivos, punción aspiración), sin embargo únciamente el 48.88% del total resultó positivo. Este reporte es similar al descrito en la literatura.

Los pacientes con infecciones clínicamente y/o microbiologicamente documentadas representaron un 58.64% del total. Las enfermedades predominantes fueron los del tracto digestivo con un 18.88% seguidas de los síntomas respiratorios en un 16.66%, neumonía adquirida en la comunidad en un (11.11%), la infección de vías urinarias en un 9% y los síntomas cutáneos 6.41%.

Al tomar en cuenta los antecedentes epidemiológicos de los pacientes con NF, no existieron diferencias significativas entre los grupos de NFSF y NFCF, sus condiciones fueron similares al momento de ingreso a la sala de Urgencias, sin embargo llama la atención que los pacientes del grupo de NFCF el tiempo transcurrido entre la administración de la quimioterapia y la aparición de los síntomas fue menor..

El momento de presentación del cuadro de NF comparando los pacientes con NFSF, NFCF y NF choque, en relación a los días posteriores a última quimioterapia, donde los días de presentación fueron entre el día 7 al 10 en el grupo de NFSF, y en el grupo NFCF se presentaron entre los días 6-11, donde en los días 6to y 7mo se presentan mas del 40%. Llama la atención el grupo de pacientes que ingresan con Estado de Choque, donde el 100% de los casos (69), ingresaron dentro de la primera semana, posterior a última quimioterapia.

En relación a los antecedentes al momento de ingresar a urgencias, los pacientes con NFSF y NFCF no existieron diferencias significativas. Ya que en ambos grupos dicha variables (Antecedente de CVC, Estado actual de la Neoplasia, Profilaxis; Tipo de neoplasia) no hubo diferencias en cuanto a la presentación de los casos con NF.

En relación a las características clínicas de los pacientes en el NFSF (Fiebre, SRIS, Tensión arterial, Sintomatología abdominal y Neurológico, e Ingreso a UTIP) se presentaron sin cambios significativos. No así en el Grupo de NFCF donde se analizaron las mismas variables, donde se documento que, este grupo de pacientes se presentan en un 60 % con elevación mayor de 38.5°C y en el grupo de paciente de NF con Choque se presentaron en el 90%, con SRIS se presento en 100% de los pacientes con choque y solo en el 75 % de los pacientes con FNCF. En el grupo de los pacientes con NF en estado de choque la hipotensión arterial se presentó en el 82%, a diferencia de los pacientes ingresados en el grupo de NFSF, en los que se presentó únicamente en un 7.27%. Otra diferencia significativa fue la presencia de sintomatología abdominal, en el 69.56% en paciente con NF con choque tenían alguna alteración abdominal, y solo en un 38% en los pacientes con NFCF.

En relación a las variables para-clínicas y de laboratorio, la concentración de hemoglobina en el grupo NFSF se presentó con un 92% con valores > de 7grs/dl, y en el grupo NFCF y NF con choque, se presentó a la inversa con el 90% con niveles < de 7grs/dl. En relación a el grado de leucopenia, se encuentra que el grupo de NFSF el 85% presenta > 500cel/mm<sup>3</sup>, no así en el grupo de NFCF y NF choque donde el 27% y 71% presentaron < de 500cel/mm<sup>3</sup> respectivamente. En la cuenta de Neutrófilos en el Grupo NFSF el 81% presentó más de 100cel/mm<sup>3</sup> y en los Grupos NFCF y FC con choque se presentó en el 36% y el 95% respectivamente, y de igual similitud en la cuenta de monocitos. En relación con la cuenta de plaquetas se mantuvo en los 3 grupos la proporción con valores similares sin que predominara en alguno más que en otro grupo. En el hospital se hace ya de forma rutinaria la determinación de niveles de Proteína C reactiva como marcador del seguimiento de estos pacientes y llama la atención que se presentaron niveles elevados en los grupos NFCF y NF con choque.

El Ca sérico se encontró elevado en un alto porcentaje en los pacientes con NF-choque, no así en los otros dos grupos de pacientes. Se documentan pocas alteraciones en la radiografía de tórax al momento de ingresar a urgencias en general en los 3 grupos de pacientes con menos del 50%.

## 17. CONCLUSIONES.

En este estudio podemos concluir que:

- Las neoplasias de tipo hematológico continúan siendo las mas frecuentes. Siendo la LLA la que ocupa el primer lugar.
- Según los resultados obtenidos, los pacientes que presentaron sintomatología en los días más cercanos a la aplicación de la quimioterapia puede asociarse con mayor frecuencia estado de choque.
- No existe cambios significativos en los antecedentes de CVC previo, estar recibiendo profilaxis antibacteriana y micótica, así mismo estado actual de la neoplasia la presencia de co-morbilidades, ya que no se modifica el manejo inicial, por su adecuada evolución.
- Los pacientes con NFSF, clínicamente ingresan en adecuadas condiciones generales, no así en los pacientes que ingresan con foco identificado por clínica o laboratorio, donde la elevación de la temperatura, la presencia de SRIS, y la sintomatología abdominal modifican de manera importante el manejo de estos pacientes.
- Los días de estancia hospitalaria se prolongaron en el grupo de pacientes con NCFE llegando a permanecer en el hospital hasta dos meses.
- Un porcentaje no despreciable de pacientes del grupo de NCFE requiere cambio de antibiótico por considerarse poa respuesta al tratamiento
- Las principales complicaciones infecciosas continúan siendo de origen de vías aéreas.

## 18. BIBLIOGRAFÍA

1. Aquino VM, Pappo A, The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 140-3.
2. Benítez R, Ramos G, Domínguez I, Guzmán AM, Castillo C, Rabagliati R. Experiencia del uso del test de detección de antígeno de galactomanana sérico en el proceso diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasora en pacientes adultos con patología hematooncológica. Libro de Resúmenes XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar, 13-16 de octubre 2004. Pág 93, Resumen CO82.
3. Bennett J E, Kauffman C, Walsh T, de Pauw B, Dismukes W, Galgiani J, et al. Forum Report: Issues in clinical trials of empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2003; 36 Suppl 3: S117-22.
4. Bochud P Y, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97: 256-64.
5. - Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 99-109.
6. Castagnola E, Boni L, Giacchino M, Cesaro S, De Sio L, Garaventa A, et al. Infectious Diseases Study Group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. A multicenter, randomized, double blind placebo-controlled trial of amoxicillin/ clavulanate for the prophylaxis of fever and infection in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 359-65.
7. Castagnola E, Machetti M, Bucci B, Viscoli C. Antifungal prophylaxis with azoles derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Suppl 1: S86-95
8. Cornely O A, Schirmacher P. Clinical picture: Bacterial translocation in neutropenic sepsis. *Lancet* 2001; 358: 1842.
9. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 795-805.
10. Donnelly J.P. Symptoms and diagnosis of nosocomial fungal infections- State of the Art. *Eur J Med Res* 2002; 7: 192-9.

11. Elting L S, Rubenstein E B, Rolston K, Bodey G P. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 247-59.
12. Elting L S, Rubenstein E B, Rolston K, Cantor S B, Martin C G, Kurtin D, et al. 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.
13. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Project Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86: 668-72.
14. EORTC Trimethoprim-sulfamethoxazole in the prevention of infection in neutropenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. *J Infect Dis* 1984; 150: 372-9.
15. Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987; 80: 465-72.
16. Fica A. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. Primera parte: fluconazol, itraconazol y voriconazol. *Rev Chil Infect* 2004; 21: 26-38.
17. Freifeld A, Infections complications in the pediatric cancer patient En: Pizzo P, Poplack D, editors. *Principles and practices of pediatric oncology*. Philadelphia J. B. Lippincott Co.; 1993 p. 987-1020.
18. Gerain J, Sculier J P, Malengreaux A, Rykaert C, Themelin L. Causes of death in an oncologic intensive care unit: clinical and pathological study of 34 autopsies. *Eur J Cancer* 1990; 26: 377-81.
19. Gershon A, Steinberg S. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Eng J Med* 1989; 320: 892-7.
20. Gotzsche P C, Johansen H K. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer (Cochrane Review) *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.
21. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. *International Antimicrobial Therapy*



- Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol* 1997; 99: 580-8.
22. Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
  23. Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Brown A E, Edwards J E, Feld R, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
  24. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*. 1999; 29: 495-502
  25. Kern W V, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker J, Marre R. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 681-7.
  26. Kern W V. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 415-22
  27. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E B, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51.
  28. Lin M, Lu H, Chen W L. Improving efficacy of antifungal therapy by polymerase chain reaction-based strategy among febrile patients with neutropenia and cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1621-7.
  29. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359: 723-5
  30. Mattiuzzi G, Estey E, Raad I, Giles F, Cortes J, Shen Y, et al. Liposomal amphotericin B versus the combination of fluconazole and itraconazole as prophylaxis for invasive fungal infections during induction. *Cancer* 2003; 97: 450-6.
  31. McDonald L C, Weinstein M P, Fune J, Mirrett S, Reimer L G, Reller L B. Controlled comparison of BacT/ALERT FAN aerobic medium and BACTEC fungal blood culture medium for detection of fungemia. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 622-4.

32. Muñoz L, Martino R, Subira M, Brunet S, Sureda A, Sierra J. Intensified prophylaxis of febrile neutropenia with ofloxacin plus rifampin during severe shortduration neutropenia in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999; 34: 585-9. A 143.-Zinner S H. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 490-4.
33. Pappas P G, Rex J H, Sobel J D, Filler S G, Dismukes W E, Walsh T J, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.
34. Petrilli A S, Dantas L S, Campos M C, Tanaka C, Ginani V C, 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.
35. Pizzo P A, Robichaud K J, Gill F A, Witebsky F G. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 101-11.
36. Pizzo P A, Robichaud K J, Wesley R, Commers J R. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61: 153-65.
37. Pizzo PA. Fever in the immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900
38. - Ramos G, Domínguez I, Benítez R, Guzmán A M, García P, Sánchez T, et al. Etiología de bacteriemias en neutropenia febril de pacientes adultos con cáncer. Hospital Clínico Universidad Católica 2001-2004. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar 13-16 de octubre 2004. Pág 42, resumen CO1.
39. Ramphal, R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative?. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29: 508-14
40. Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, Cofré J, Cumsille M A, 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: 3784-9.

41. Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, Cofré J, Payá E. Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Comité de Infectología, Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) Rev Chil Infect 2004; 21: 213-22.
42. Santolaya M E, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O´Ryan M, et al. 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.
43. Santolaya M E, Rabagliati B. R, Bidart H. T, Payá G E, ET AL. Consenso, Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre Rev Chil Infect 2005; 22 (Supl 2):79-113
44. Santolaya M E, Villarroel M, Avendaño L, Cofré J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: A prospective study. Clin Infect Dis 1997; 25: 92-7
45. Schimpff S, Satterlee W, Young V M, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med 1971; 284: 1061-5.
46. Silva V, Díaz M C, Febré N. Red de diagnóstico en micología médica. Vigilancia de la resistencia de levaduras a antifúngicos. Rev Chil Infect 2002; 19 Supl 2: S149-56.
- 47.- Silva-Alvarado R, Garduño Espinoza J, Rubio Rodríguez S, Vázquez Rivera R, Cuevas-Uriostegui ML, Jasso Gutiérrez L, et al. Frecuencia de satisfacción con la atención médica en familiares de pacientes hospitalizados. Bol Med Hosp. Infan Méx 1994; 51: 514-23
48. Talcott J, Finberg R, Mayer R, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Arch Intern Med 1988; 148: 2561-8.
49. Talcott J, Siegel R, Finberg R, Goldman L. Risk Assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992; 10: 316-22.
50. Tamura K, Imajo K, Akiyama N, Suzuki K, Urabe A, Ohyashiki K, et al. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2004; 39: S15-24.

51. Walsh T J, Pappas P, Winston D J, Lazarus H M, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazol compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-34.
52. Walsh T J, Pappas P, Winston D J, Lazarus H M, Petersen F, Raffalli J. Voriconazole versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy (reply). *N Engl J Med* 2002; 346: 1745-7.
53. Walsh T, Tepler H, Donowitz G, Maertens J, Baden L, Dmoszynska A, et al. Caspofungin vs liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-402.
54. Winston D J, Hathom J W, Schuster M G, Schiller GJ, Territo M C. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108: 282-9.
55. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on grampositive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 490

## Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

|                                  |                  |       |      |          |
|----------------------------------|------------------|-------|------|----------|
| Características epidemiológicas  |                  | NF SF | NFCF | NFchoque |
| Genero                           | Femeino          |       |      |          |
|                                  | Masculino        |       |      |          |
| Edad *                           |                  |       |      |          |
|                                  |                  |       |      |          |
| Tipo de neoplasia                | Hematologica     |       |      |          |
|                                  | Neoplasia solida |       |      |          |
| Antecedente de cateter IV previo | Sin antecedente  |       |      |          |
|                                  | Con antecedente  |       |      |          |
| Neoplasia                        | Remitida         |       |      |          |
|                                  | No Remitida      |       |      |          |
| Comorbilidades                   | Presentes        |       |      |          |
|                                  | Ausentes         |       |      |          |
| Quimioprofilaxis                 | Recibe           |       |      |          |
|                                  | No recibe        |       |      |          |

| Características Clínicas         | Neutropenico febriles sin foco | Neutropenico febriles con foco | Neutropenicos febriles con Choque |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Temperatura</b>               | < 38.5   °c                    | < 38.5   °c                    | < 38.5   °c                       |
|                                  |                                |                                |                                   |
|                                  | > 38.5°c                       | > 38.5°c                       | > 38.5°c                          |
|                                  |                                |                                |                                   |
| <b>SRIS</b>                      | Presentes                      | Presentes                      | Presentes                         |
|                                  |                                |                                |                                   |
|                                  | Ausentes                       | Ausentes                       | Ausentes                          |
|                                  |                                |                                |                                   |
| <b>Tensión arterial</b>          | Hipotensión                    | Hipotensión                    | Hipotensión                       |
|                                  |                                |                                |                                   |
|                                  | Normotensión                   | Normotensión                   | Normotensión                      |
|                                  |                                |                                |                                   |
| <b>Alteraciones neurológicas</b> | Presente                       | Presente                       | Presente                          |
|                                  |                                |                                |                                   |
|                                  | Ausentes                       | Ausentes                       | Ausentes                          |
|                                  |                                |                                |                                   |
| <b>Sintomatología abdominal</b>  | Presentes                      | Presentes                      | Presentes                         |
|                                  |                                |                                |                                   |
|                                  | Ausentes                       | Ausentes                       | Ausentes                          |
|                                  |                                |                                |                                   |
| <b>Ingreso a UTIP</b>            | Si                             | Si                             | Si                                |
|                                  |                                |                                |                                   |
|                                  | No                             | No                             | No                                |
|                                  |                                |                                |                                   |
|                                  |                                |                                |                                   |

| Características para clínicas.       | NF SIN FOCO  | NF CON FOCO  | NF CON CHOQUE |
|--------------------------------------|--------------|--------------|---------------|
| HEMOGLOBINA                          | <7GR/DL      | <7GR/DL      | <7GR/DL       |
|                                      |              |              |               |
|                                      | >7GR/DL      | >7GR/DL      | >7GR/DL       |
|                                      |              |              |               |
| LEUCOCITOS                           | < 500CEL/MM3 | < 500CEL/MM3 | < 500CEL/MM3  |
|                                      |              |              |               |
|                                      | >500CEL/MM3  | >500CEL/MM3  | >500CEL/MM3   |
|                                      |              |              |               |
| NEUTROFILOS TOTALES                  | <100CEL/MM3  | <100CEL/MM3  | <100CEL/MM3   |
|                                      |              |              |               |
|                                      | >100CEL/MM3  | >100CEL/MM3  | >100CEL/MM3   |
|                                      |              |              |               |
| MONOCITOS                            | <100CEL/MM3  | <100CEL/MM3  | <100CEL/MM3   |
|                                      |              |              |               |
|                                      | >100CEL/MM3  | >100CEL/MM3  | >100CEL/MM3   |
|                                      |              |              |               |
| PLAQUETAS                            | <20MIL UNIDS | <20MIL UNIDS | <20MIL UNIDS  |
|                                      |              |              |               |
|                                      | >20MIL UNIDS | >20MIL UNIDS | >20MIL UNIDS  |
|                                      |              |              |               |
| PROTEINA C REACTIVA                  | < 90 MG/L    | < 90 MG/L    | < 90 MG/L     |
|                                      |              |              |               |
|                                      | >90MG/L      | >90MG/L      | >90MG/L       |
|                                      |              |              |               |
| PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL Y HEPATICAS | NORMAL       | NORMAL       | NORMAL        |
|                                      |              |              |               |
|                                      | ANORMAL      | ANORMAL      | ANORMAL       |
|                                      |              |              |               |
| NIVELES DE CALCIO                    | < 8.5 MG/DL  | < 8.5 MG/DL  | < 8.5 MG/DL   |
|                                      |              |              |               |
|                                      | > 8.5 MG/DL  | > 8.5 MG/DL  | > 8.5 MG/DL   |
|                                      |              |              |               |
| RADIOGRAFIA DE TORAX.                | NORMAL       | NORMAL       | NORMAL        |
|                                      |              |              |               |
|                                      | ANORMAL      | ANORMAL      | ANORMAL       |
|                                      |              |              |               |

Tratamiento Inicial.  
 Esquemas de tratamientos  
 Días de Tratamiento  
 Foco Infeccioso  
 Sitio de aislamiento.