

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**TESIS**

**QUE PRESENTA LA DOCTORA ALEXIA ESTEFANÍA HERNÁNDEZ CÁCERES**

**CON EL TEMA:**

**“FIEBRE Y NEUTROPENIA EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS:  
Perfil clínico, microbiológico y terapéutico”**

**HERMOSILLO, SONORA**

**AGOSTO 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

**Dr. Francisco René Pesqueira Fontes**

*Director General*

**Dr. Jorge Isaac Cardoza Amador**

*Director Médico*

**Dr. Mauricio Beltrán Rascón**

*Jefe del Servicio de Medicina Interna*

**Dra. Carmen A. Zamudio Reyes**

*Jefe de la División de Enseñanza e  
Investigación*

**Dra. Rosa Elena Sosa Camas**

*Asesor de Tesis*

**Dr. Manuel de Jesús Teyechea  
Rascón**

*Jefe de la División de Medicina Interna*

**Dr. Victor José Tovar Guzmán**

*Asesor Metodológico*

## **ÍNDICE**

---

### **CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO**

- 1.1 Fiebre y neutropenia, definición y clasificación
- 1.2 Enfermedades hematológicas malignas y neutropenia
- 1.3 Etiología de los episodios de neutropenia febril
- 1.4 Abordaje del paciente con neutropenia febril
- 1.5 Determinación del riesgo en pacientes con neutropenia febril.
- 1.6 Factores de mal pronóstico
- 1.7 Tratamiento antimicrobiano del paciente con neutropenia febril
- 1.8 Otros tratamientos empleados en el paciente con neutropenia febril

### **CAPÍTULO II: MATERIAL Y MÉTODOS**

- 2.1 Preguntas de investigación
- 2.2 Objetivos
- 2.3 Justificación
- 2.4 Hipótesis
- 2.5 Variables
- 2.6 Diseño del estudio
- 2.7 Grupos de estudio
- 2.8 Criterios de inclusión
- 2.9 Criterios de exclusión
- 2.10 Tamaño de la muestra
- 2.11 Descripción general del estudio
- 2.12 Análisis estadístico
- 2.13 Recursos
- 2.14 Aspectos éticos

### **CAPÍTULO III: RESULTADOS, DISCUSION, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

- 3.1 Resultados
- 3.2 Discusión
- 3.3 Conclusiones
- 3.4 Recomendaciones

## **BIBLIOGRAFÍA**

## **ANEXOS**

Figura 1. Flujograma

Figura 2. Microorganismos aislados.

Figura 3. Antibióticos de primera línea

Figura 4. Antibióticos de segunda línea

Figura 5. Escala MASCC

Figura 6. Puntos en la escala MASCC

Figura 7. Eventos adversos graves

Tabla 1. Características generales de los episodios de neutropenia y fiebre

Tabla 2. Quimioterapia

Tabla 3. Características de la neutropenia

Tabla 4. Características del episodio febril

Tabla 5. Características del tratamiento antimicrobiano

Tabla 6. Evolución de los episodios de neutropenia y fiebre

Tabla 7. Defunciones

Tabla 8. Comparación por característica según presencia o ausencia de eventos adversos

Tabla 9. Comparación de valores de laboratorio según la presencia o ausencia de evento adverso

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Los pacientes con enfermedades hematológicas malignas tienen más riesgo de presentar complicaciones infecciosas como consecuencia de la neutropenia ocasionada por la propia enfermedad, después del uso de quimioterapéuticos o en la etapa temprana posterior al trasplante de médula ósea. La neutropenia febril es grave, la morbilidad y mortalidad que se producen se pueden modificar con medidas preventivas y terapéuticas. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas de los episodios de fiebre y neutropenia en pacientes oncohematológicos, así como identificar factores presentes al inicio de los episodios de neutropenia febril que estén asociados con la presencia de complicaciones graves.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se trata de un estudio cuantitativo, observacional, transversal, descriptivo, analítico y retrospectivo donde se analizaron los episodios de neutropenia y fiebre durante el 1 de enero al 31 de diciembre del 2011 en pacientes oncohematológicos. La evolución de cada episodio de neutropenia y fiebre se designó como favorable o no favorable con respecto a la presencia de complicaciones o cambio de tratamiento antibiótico inicial. Se recabaron los datos para calcular la Escala de Riesgo de la Asociación Multinacional de Apoyo al Cuidado del Cáncer (MASCC) al inicio de los episodios de neutropenia y fiebre, también los laboratorios, cultivos realizados y el tratamiento antibiótico empleado de cada uno de los episodios.

**RESULTADOS:** Se analizaron 52 episodios de neutropenia y fiebre: Edad media 42.8 años, género masculino (57.6%). Enfermedad hematológica más frecuente la leucemia (63.7%). Duración media de estancia intrahospitalaria 33 días. Agentes quimioterapéuticos más empleados citarabina con doxorubicina. El 88.5% fueron neutropenia grado 4, duración media de la neutropenia de 24.6 días, en 86.5% la neutropenia duró >7 días y el 44.2% fue inducida por quimioterapia. Duración media de la fiebre de 8 días, en 77% hubo sitio clínico de infección, los más frecuentes el tracto respiratorio inferior y el tracto gastrointestinal. El 48.1% tuvo evidencia microbiológica de infección, el 55% por bacterias gram negativas y 42.5% por bacterias gram-positivas. El 22.5% por *Escherichia coli* y 20% *Staphylococcus epidermidis*. En el 17% no se encontró evidencia clínica o microbiológica de infección. En 57.7% se emplearon antibióticos profilácticos (ciprofloxacino, 46.7%). El 59.6% recibieron tratamiento antibiótico >24 horas y un 50% requirió cambio en el tratamiento inicial. En 48% se utilizaron antimicóticos, más frecuente fluconazol. La ceftazidima (53.8%) fue el antibiótico más empleado de primera línea y los carbapenémicos (42.3%) como segunda línea. El 40.4% de los episodios presentaron evolución favorable; el 59.6% evolución no favorable por eventos adversos graves (36.5%) o por cambio de tratamiento antibiótico inicial (50%). El 82% de los episodios presentaron <21 puntos MASCC. El evento adverso más frecuente fue hipotensión arterial (73.7%) y ocurrieron 7 defunciones. Se encontró asociación entre la puntuación MASCC <21 y la aparición de complicaciones ( $p=0.018$ ) pero no en relación a muerte ( $p=0.193$ ). La presencia de taquicardia, taquipnea y deshidratación al inicio del episodio de neutropenia y fiebre se asociaron a la aparición de eventos adversos ( $p<0.000$ ; IC95 4-46-87.8,  $p<0.000$ ; 4.23-305.9,  $p<0.000$ ; 3.06-50.4, respectivamente). No se encontró asociación mórbida con respecto a los valores de laboratorio al inicio de los episodios de neutropenia y fiebre.

**CONCLUSIONES:** La neutropenia febril es una complicación de los padecimientos oncohematológicos. De un total de 52 episodios de neutropenia febril analizados, 59.6% presentaron evolución no favorable, incluyendo 7 defunciones. En comparación con la literatura, este estudio demuestra características similares en la mayoría de los puntos analizados. Además, de las variables al inicio de los episodios de neutropenia y fiebre, la presencia de una puntuación MASCC <21, taquipnea, taquicardia y deshidratación se asociaron significativamente con el desarrollo de eventos adversos.

## INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril tiene relevancia por ser una entidad común en las personas afectadas con enfermedades hematológicas malignas. También es una de las complicaciones del tratamiento quimioterapéutico, genera uso de los recursos de salud y limita la efectividad de la quimioterapia debido a retrasos en su aplicación y/o reducción en las dosis requeridas. La neutropenia febril es grave, la morbilidad y mortalidad que se producen se pueden modificar con medidas preventivas y terapéuticas.

En el Hospital General del Estado de Sonora, existe una gran referencia de pacientes oncohematológicos. A pesar de esto, no contamos con estudios ni estadísticas propias de esta institución que nos permitan conocer el número de episodios de fiebre y neutropenia, así como las bacterias que principalmente afectan a estos pacientes, con la finalidad de mejorar el abordaje diagnóstico, los métodos terapéuticos y la evolución de los pacientes.

En el departamento de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS, DF, en el que se atienden 550 pacientes oncohematológicos y 20 anemias aplásicas nuevas por año, 70% llegan a presentar esta complicación. En este mismo centro, se describe como la primera causa de mortalidad por estos padecimientos, que corresponde al 15.4% de la mortalidad general (1).

El objetivo de esta investigación es describir los datos obtenidos de manera retrospectiva de episodios de fiebre y neutropenia en pacientes oncohematológicos de este hospital en el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre del 2011.

## **CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO**

---

### **1.1 FIEBRE Y NEUTROPENIA, definición y clasificación**

La fiebre es el principal signo de infección en los pacientes con neutropenia. El patrón de ésta no es específico ni patognomónico de algún tipo de infección. Incluso, procesos no infecciosos (ej. Fármacos pirógenos, productos sanguíneos, reacciones alérgicas, etc.) pueden ocasionar fiebre (2).

Los pacientes con enfermedades hematológicas malignas (ej. leucemia, linfoma, mieloma, entre otras) tienen más riesgo de presentar complicaciones infecciosas como consecuencia de la neutropenia ocasionada por la propia enfermedad, después del uso de quimioterapéuticos o en la etapa temprana posterior al trasplante de médula ósea (3). Las quimioterapias citotóxicas utilizadas en el tratamiento de padecimientos hematológicos malignos son, en general, más mielosupresoras y citotóxicas que los regímenes utilizados para otros padecimientos malignos, lo que resulta en neutropenia de mayor gravedad y duración (4). De tal manera, la tasa de mortalidad por neutropenia febril es del 5% para tumores sólidos (1% en pacientes de bajo riesgo) y hasta 11% en padecimientos hematológicos malignos (5).

La neutropenia febril se define como una temperatura oral  $>38.3^{\circ}\text{C}$  o dos lecturas consecutivas  $>38^{\circ}\text{C}$  por dos horas, así como un conteo absoluto de neutrófilos  $<500\text{ cel/mL}$  o un conteo  $<1000\text{ cel/mL}$  que se espera disminuya  $<500\text{ cel/mL}$  en las siguientes 48-72hrs (5, 6).

De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2), la gravedad de la neutropenia se puede dividir en cinco grados:

- GRADO 0: neutrófilos  $>2000\text{ cel/mm}^3$  (no neutropenia)
- GRADO 1: neutrófilos  $1500\text{-}1900\text{ cel/mm}^3$  (leve)
- GRADO 2: neutrófilos  $1000\text{-}1400\text{ cel/mm}^3$  (leve)
- GRADO 3: neutrófilos  $500\text{-}900\text{ cel/mm}^3$  (moderada)
- GRADO 4: neutrófilos  $<500\text{ cel/mm}^3$  (grave)

Según las guías actuales establecidas por el consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el de la Sociedad Europea de Medicina Oncológica (ESMO), la clasificación de los episodios de neutropenia febril se realiza de acuerdo a la siguiente manera (7):

- Infecciones microbiológicamente documentadas, que se separan en dos grandes categorías: bacteremias o fungemias y los focos infecciosos microbiológicamente documentados
- Las infecciones clínicamente documentadas por la presencia de un foco infeccioso sin la documentación microbiológica, cualquiera sea la causa de la ausencia de documentación (foco infeccioso no accesible, falta de realización de muestras, etc.)
- Fiebre inexplicable, que corresponde a la presencia de fiebre reciente y aislada, sin la documentación microbiológica o sin foco infeccioso clínico.

## **1.2 ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS MALIGNAS Y NEUTROPENIA**

Los pacientes con enfermedades hematológicas malignas se encuentran inmunocomprometidos como resultado del trastorno maligno o debido al tratamiento empleado (2).

Algunos padecimientos se asocian a trastornos específicos de la inmunidad que predisponen a infección por ciertos patógenos. De tal manera, los pacientes con leucemia aguda tienen mayor riesgo de infecciones por bacterias gram-negativas; la leucemia linfocítica crónica y el mieloma múltiple por infecciones bacterianas invasivas de staphylococcus y streptococcus (especialmente neumococo); el linfoma por infecciones virales (ej. Herpes simple) y micóticas (ej. Cryptococcus) (2).

El tratamiento con corticosteroides, quimioterapia, trasplante de células madre y la radiación también producen trastornos inmunitarios en el huésped. De hecho, la neutropenia secundaria al tratamiento quimioterapéutico es el factor de riesgo más común para infecciones bacterianas en los padecimientos oncohematológicos (2).

Los procedimientos como venopunciones, aspirado de médula ósea, catéteres intravenosos centrales son un nido para la colonización. La mucositis ocasionada por la quimioterapia es una puerta de entrada para infecciones del tracto gastrointestinal. La incidencia aumenta de manera importante cuando el conteo absoluto de neutrófilos es  $<500\text{cel}/\text{mm}^3$ . De tal manera, el 100% de los pacientes con conteo  $<100\text{cel}/\text{mm}^3$  por más de 3 semanas desarrollaran infecciones documentadas (2).

### **1.3 ETIOLOGÍA DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL**

La fiebre ocurre frecuentemente durante la neutropenia inducida por quimioterapia: 10-50% de los pacientes con tumores sólidos y hasta 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas desarrollaran fiebre (8).

La mayoría de los pacientes no tienen foco infeccioso documentado. De hecho, solo 20-30% de los episodios de neutropenia febril tendrán foco infeccioso clínicamente documentado; los sitios más frecuentes son el tracto gastrointestinal, pulmón y piel. La bacteremia ocurre en el 10-25% de los pacientes, siendo la mayoría de los episodios en aquellos con neutropenia prolongada ( $>7$  días) o grave (conteo absoluto de neutrófilos  $<100\text{ cel}/\text{ml}$ ) (8).

Durante los años cincuenta, el agente etiológico más frecuente en los pacientes con neutropenia febril era el *Staphylococcus aureus*. Durante las dos décadas siguientes, las bacterias gram-negativas emergieron como el grupo principal; la infección con *Pseudomona aeruginosa* fue particularmente frecuente, y se asociaba a una alta tasa de mortalidad. Para el final de los años ochenta y durante los noventa, las bacterias gram-positivas resurgieron como causantes principales. El más frecuente de estos agentes fue el *staphylococco coagulasa-negativo*, aunque el *staphylococco aureus* y los enterococos también se encontraban presentes. Las causas de estos cambios epidemiológicos no se han identificado aun, pero pueden ser debidas al uso de radioterapia y quimioterapias más agresivas, neutropenias más prolongadas y graves, uso de catéteres intravenosos, y presión selectiva por los antibióticos (7).

Los patógenos gram-positivos clínicamente importantes incluyen al grupo de streptococcus viridans (ej. S. mitis, S. mileri), especies de enterococcus (ej. E. faecium, E. faecalis) y los staphylococcus coagulasa negativos (siendo el más frecuentemente aislado el Staphylococcus epidermidis) (2).

Las infecciones por anaerobios no son frecuentes como sitios primarios, sin embargo, son responsables de infecciones mixtas. Como ejemplos se encuentran Clostridia perfringens, C. septicum y C. Tertium (2).

En el consenso de la IDSA realizado en el 2004 (8), se reportaron los siguientes agentes bacterianos como los más frecuentes:

<b>PATÓGENOS GRAM-POSITIVOS FRECUENTES</b>
Staphylococcus coagulasa-negativo
Staphylococcus aureus, incluyendo cepas meticilino-resistentes
Enterococcus, incluyendo cepas resistentes a vancocilina
Streptococcus viridians
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

<b>PATÓGENOS GRAM-NEGATIVOS FRECUENTES</b>
Escherichia coli
Klebsiella, especies
Enterobacter, especies
Pseudomona aeruginosa
Citrobacter, especies
Acinetobacter, especies
Stenotrophomona maltophila

Las micosis son raramente identificadas como la primera causa de fiebre en los pacientes con neutropenia febril; por lo general, son los patógenos principales en los pacientes con neutropenia prolongada (>7 días) y en quienes recibieron tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro por largo tiempo. Las especies de Candida pueden causar infecciones en las superficies mucosas; por otra parte, la mucositis inducida por quimioterapia ocasiona

disrupción de la barrera permitiendo el contacto de *Candida* con el torrente sanguíneo. La aspergilosis también es causa de infecciones micóticas que ponen en riesgo la vida, por lo general en pacientes con más de 2 semanas de neutropenia (2).

Las infecciones virales o por parásitos son causa importante de infecciones primarias o de complicaciones secundarias. *Pneumocystis carinii* es una causa importante de neumonía, especialmente en los pacientes que reciben corticosteroides. Los patógenos virales más frecuentes son el virus de herpes simple (VHS), virus varicela-zoster (VZV) y citomegalovirus (CMV) (2).

Aunque la mayoría de los pacientes no cuenta con foco infeccioso identificable, la IDSA recomienda inicio de tratamiento empírico en todo paciente con fiebre y neutropenia dentro de las primeras dos horas de presentación, debido a la rápida progresión de la infección en estos pacientes (8).

#### **1.4 ABORDAJE DEL PACIENTE CON FIEBRE Y NEUTROPENIA**

Se deben considerar las siguientes cuestiones: 1. La neutropenia altera de manera importante la respuesta inflamatoria del huésped haciendo difícil la detección del proceso infeccioso, y 2. La infección no detectada y no tratada es fatal en el paciente neutropénico (2).

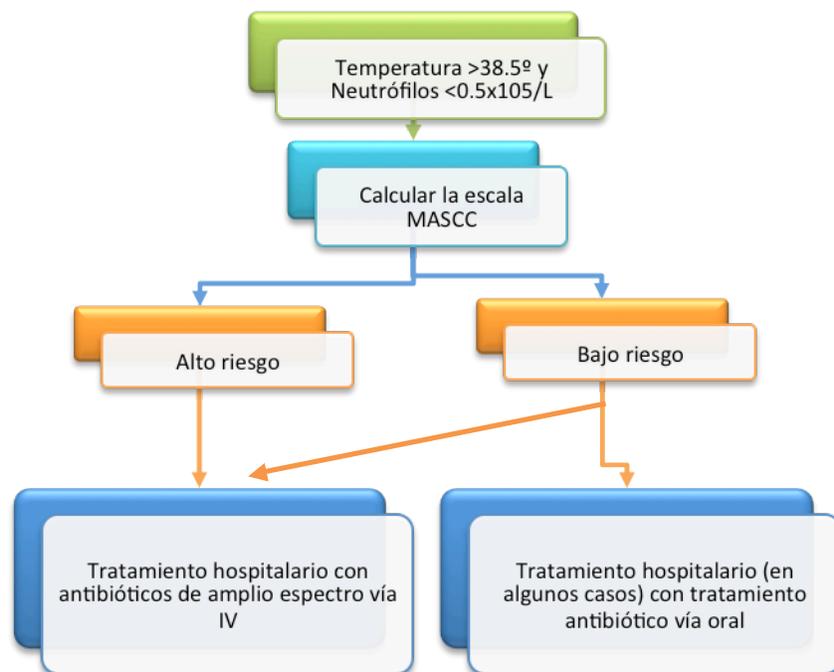
De tal manera, se debe obtener una historia clínica detallada de todo paciente con fiebre y neutropenia, que incluya el tipo de quimioterapia recibida, uso de antibióticos profilácticos, uso concomitante de esteroides, procedimientos quirúrgicos recientes, entre otras. Toda evidencia de inflamación, por sutil que se presente, se debe considerar como un sitio potencial de infección. Se deberá prestar especial atención a los sitios frecuentemente infectados o que sirvan como foco infeccioso: ej. orofarínge, pulmón, senos paranasales, perineo, cateteres venosos, etc. (5).

Previo al inicio de la antibioticoterapia, se recomienda obtener muestras de sangre periférica y de cualquier catéter intravenoso presente para realizar cultivos (para bacterias y hongos).

También es necesario obtener muestras de orina, esputo o heces según sea el caso de acuerdo al cuadro clínico. Se deben repetir los cultivos mientras el paciente permanezca con fiebre (5).

Los exámenes de laboratorio deben incluir una biometría hemática con conteo diferencial de leucocitos y conteo manual de plaquetas; medición de los niveles séricos de urea y creatinina; medición de electrolitos, enzimas hepáticas y bilirrubina total. Se recomienda realizar una radiografía de tórax en todos los casos de neutropenia febril. Estudios especiales como TC senos paranasales, entre otros, se realizan según la sospecha clínica (8).

La mayor parte de los pacientes se pueden abordar y tratar según el siguiente algoritmo publicado en el consenso de la ESMO (5):



### 1.5 DETERMINACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL

Determinar si un paciente con neutropenia febril presenta bajo o alto riesgo de complicaciones tiene impacto en la calidad de vida del paciente y en el costo médico total.

El instrumento más empleado para apoyar la toma de decisiones clínicas y determinar el riesgo del paciente con neutropenia febril antes de conocer el número de neutrófilos y el

grado de actividad de la enfermedad hematológica maligna es la escala de riesgo MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer, siglas en ingles) (5).

En el año 2000, Klatersky et al. desarrollaron un sistema de puntuación validado internacionalmente denominado Escala de Riesgo de la Asociación Multinacional de Apoyo al Cuidado del Cáncer (9). La finalidad de dicha escala es identificar a los pacientes con fiebre y neutropenia que se encuentran en bajo riesgo y se pudieran beneficiar de tratamiento ambulatorio, considerando como paciente de bajo riesgo a aquéllos con alta probabilidad de resolución del proceso febril sin desarrollar complicaciones médicas graves y/o muerte. Se trató de un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó a 756 pacientes con fiebre, neutropenia y cáncer (tumor sólido o hematológico) donde se determinaron diversas variables al inicio del episodio de fiebre (9). De todas las variables, se determinaron las de mayor peso para realizar la escala:

<b>ESCALA DE RIESGO DE LA ASOCIACIÓN MULTINACIONAL DE APOYO AL CUIDADO DEL CÁNCER (MASCC)</b>	
<b>Carga de la enfermedad:</b>	<b>5 PUNTOS</b>
- <b>Ninguna sintomatología</b>	
- <b>Síntomas leves (&lt;2 órganos y que no requiere tratamiento)</b>	
<b>No hipotensión</b>	<b>5 PUNTOS</b>
<b>No enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	<b>4 PUNTOS</b>
<b>Tumor sólido y/o ninguna infección micótica previa</b>	<b>4 PUNTOS</b>
<b>No deshidratación</b>	<b>3 PUNTOS</b>
<b>Carga de la enfermedad:</b>	<b>3 PUNTOS</b>
- <b>Síntomas moderados (&gt;2 órganos o &lt;2 que requiera tratamiento)</b>	
<b>Paciente ambulatorio</b>	<b>3 PUNTOS</b>
<b>Edad &lt;60 años</b>	<b>2 PUNTOS</b>

Siendo la puntuación máxima de 26, una puntuación mayor o igual a 21 indica que el paciente tiene bajo riesgo de desarrollar complicaciones médicas graves y menor mortalidad, con un valor predictivo positivo de 91%, especificidad de 68% y sensibilidad de 71% (9).

Cabe mencionar que en el estudio de Klatersky et al. (9), las complicaciones médicas graves consideradas fueron las siguientes:

1. Hipotensión: sistólica <90mmHg o uso de inotrópicos para mantener la tensión arterial

2. Insuficiencia respiratoria: presión arterial de oxígeno <60mmHg con aire ambiente o uso de ventilación mecánica asistida
3. Admisión a la unidad de cuidados intensivos
4. Coagulación intravascular diseminada
5. Alteración del estado mental o confusión
6. Insuficiencia cardiaca congestiva que requiera tratamiento
7. Sangrado intenso que requiera trasfusión
8. Arritmia que requiera tratamiento
9. Insuficiencia renal que requiera tratamiento con líquidos intravenosos y/o diálisis
10. Cualquier otra complicación considerara seria por el médico

Esta escala ha sido validada y aplicada en diversos estudios, sin embargo, como se mencionó previamente, las quimioterapias citotóxicas utilizadas en el tratamiento de padecimientos hematológicos malignos ocasionan neutropenia de mayor gravedad y duración. Debido a lo anterior, en el 2008, Nirmala et al aplicaron la escala MASCC en pacientes con padecimientos hematológicos malignos con el objetivo de determinar si ésta es útil para predecir el desenlace de los pacientes con neutropenia febril (4). Se trató de un estudio retrospectivo que abarcó 116 episodios de fiebre y neutropenia inducida por quimioterapia y los comparó con el estudio original de Klatersky, obteniendo resultados un tanto distintos en relación a la ausencia de pacientes con tumores sólidos no hematológicos, con un valor predictivo positivo de 82.9%, sensibilidad de 93% y especificidad de 67%. No obstante, la escala continúa siendo un método relativamente seguro para identificar a pacientes con neutropenia febril inducida por quimioterapia de bajo y alto riesgo de complicaciones (4).

## **1.6 FACTORES DE MAL PRONÓSTICO**

Se han relacionado diversos factores de mal pronóstico en los pacientes con neutropenia febril inducida por quimioterapia. Tanto en el consenso de la IDSA como en el de la ESMO, se consideraron como características de alto riesgo para infecciones severas a aquellos pacientes con neutropenia prolongada (>7 días de duración) así como la gravedad de la neutropenia (conteo absoluto de neutrófilos  $\leq 100$  cel/mL después del tratamiento quimioterapéutico) (8). También se considera que la mortalidad varía de acuerdo a la escala pronóstico MASCC,

mencionada previamente, siendo <3% para una puntuación >21 y >36% si la puntuación es <15 (8).

Así mismo, el pronóstico es peor en pacientes con bacteremia demostrada microbiológicamente, con tasas de mortalidad hasta del 18% en aquéllas causadas por Gram-negativos y del 5% en las ocasionadas por Gram-positivos (5).

De igual manera, los pacientes con comorbilidades crónicas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica terminal, insuficiencia cardiaca congestiva o aquéllos que desarrollan durante el episodio de neutropenia febril complicaciones agudas como insuficiencia hepática (elevación de transaminasas 5 veces el límite superior), insuficiencia renal aguda, entre otras, se encuentran dentro del grupo de alto riesgo de complicaciones y por lo tanto de mayor mortalidad (6).

En el 2005, Persson et al. evaluaron los valores predictivos de la procalcitonina, la proteína C reactiva, la interleucina 6 y el amiloide sérico para determinar el curso de la neutropenia febril. Fue un estudio prospectivo de 101 episodios de neutropenia febril inducida por quimioterapia donde se realizó determinación diaria de los parámetros a evaluar. Se encontraron niveles de procalcitonina e interleucina 6 en rangos mayores en aquéllos pacientes que desarrollaron complicaciones, lo cuál fue estadísticamente significativo. Sin embargo, ninguno de los marcadores fue adecuado para determinar o predecir el deterioro de los pacientes. No obstante, los niveles bajos de procalcitonina e interleucina 6 se relacionaron con mejor evolución clínica, libre de complicaciones, lo cuál constituye una herramienta útil para limitar el tratamiento antibiótico (10).

En el estudio realizado por Jeddi sobre 94 episodios de neutropenia febril, que incluyó a pacientes con neutropenia de >7 días de duración, se encontró que aquello con hipofosfatemia (<0.8mmol/L, p=0.05, OR=3.9, 95% CI: 1.3–45.7) e hipoproteinemia (<62 g/l; p=0.006, OR=4.1, 95% CI: 1.4–11.4) durante el episodio de neutropenia febril se encontraban mas propensos a desarrollar sepsis severa. Por otra parte, la frecuencia cardiaca, la presión sistólica (<1.11, p=0.001, OR=0.1, 95% CI: 0.03–0.31) y la proteína C reactiva (80 mg, p=0.001, OR=0.14, 95% CI: 0.04–0.54) no fueron concluyentes (11).

Otro estudio prospectivo realizado por Shaikh et al de 215 pacientes con fiebre y neutropenia inducida por quimioterapia reportó que las anormalidades electrolíticas como hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia se encuentran frecuentemente en estos pacientes y afectan de manera negativa la enfermedad. Además, las alteraciones electrolíticas aumentaron el tiempo de estancia intrahospitalaria, 5.4 días vs 11.4 días en los pacientes que fallecieron ( $p < 0.0001$ ) (12).

Se han descrito otros factores de mal pronóstico. En el estudio publicado por Ahn et al sobre 396 episodios de neutropenia febril, los factores de mal pronóstico identificados fueron la puntuación en la escala MASCC ( $<21$ , OR 23.2, 95% CI 10.48–51.37), taquipnea (OR 3.61, 95% CI 1.44–9.08), trombocitopenia (OR 3.41, 95% CI 1.69–6.89), aumento de PCR (OR 3.23, 95% CI 1.62–6.45), y la neutropenia prolongada (OR 2.52, 95% CI 1.21–5.25). Por otra parte, se describe en ese mismo estudio, que el uso de antibióticos profilácticos, factor estimulante de granulocitos y el antecedente de neutropenia febril no afectaron el desenlace (13).

### **1.7 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL**

El tratamiento empírico es esencial en el paciente con neutropenia febril y ha sido de los avances más importantes en el tratamiento del huésped inmunocomprometido. Desde el uso de antibióticos empíricos la sobrevida es  $>90\%$  (2).

Los pacientes de bajo riesgo, con puntuación  $>21$  en la escala MASCC y aquellos con neutropenia de corta duración ( $<7$  días) o ninguna o pocas comorbilidades, son candidatos a tratamiento empírico oral (8).

Los pacientes de alto riesgo, que cuenten con una puntuación  $<21$  en la escala MASCC o que tengan criterios clínicos de gravedad deben ser ingresados al hospital (si no se encuentran ya internados) para iniciar el tratamiento empírico vía intravenosa (8).

El tratamiento empírico puede ser monoterapia con fármacos contra pseudomona tipo beta lactámicos, como cefepime, o un carbapenémico o piperacilina-tazobactam. Otros antimicrobianos como aminoglucósidos, fluoroquinolonas y/o vancomicina pueden ser

agregados al régimen inicial para el tratamiento de complicaciones (ej. hipotensión, neumonía) o si se sospecha resistencia antimicrobiana (8). La vancomicina no se recomienda como parte del tratamiento inicial para el paciente con fiebre y neutropenia. De hecho, se encuentra indicada como tratamiento inicial sólo en las siguientes situaciones: nosocomios donde las infecciones fulminantes por gram-positivos sean frecuentes, situaciones clínicas donde haya un riesgo aumentado de infecciones por streptococcus viridians, en infecciones relacionadas a catéteres intravenosos, en pacientes que presenten hipotensión (8).

Las modificaciones al régimen inicial deben ser realizadas en base a la evolución clínica y microbiológica. Aquéllos pacientes que aún permanezcan hemodinámicamente inestables después de las dosis iniciales del régimen antibiótico seleccionado se les debe brindar cobertura para gram-negativos, gram-positivos, anaerobios y hongos. Dado lo anterior, se debe realizar una valoración a los 3-5 días de iniciado el tratamiento antibiótico, de tal manera que si el paciente presenta mejoría el tratamiento deberá continuar sin cambios por 7 días más o hasta la recuperación de los neutrófilos; si la fiebre persiste por mas de 3-5 días y no hay sitio infeccioso identificado, se requiere hacer cambio del antibiótico y agregar antimicóticos (anfotericina B) si se espera que la neutropenia sea prolongada. El tratamiento antiviral contra herpes simple y varicela zoster se encuentra indicado solo si hay evidencia clínica o de laboratorio de proceso infeccioso activo (8).

En los pacientes con infecciones documentadas, clínica o microbiológica, la duración del tratamiento debe ser guiada según el microorganismo en particular y el sitio infeccioso; el antibiótico apropiado debe ser continuado por lo menos hasta la resolución de la neutropenia (conteo absoluto de neutrófilos  $>500$  cel/mL). En los pacientes con fiebre de origen inexplicable, se recomienda continuar el tratamiento antibiótico hasta obtener evidencia de recuperación de la médula ósea o hasta que el conteo absoluto de neutrófilos sea  $>500$  cel/mL (8).

## **1.8 OTROS TRATAMIENTOS EMPLEADOS EN EL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL**

El uso de inmunomoduladores como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) son benéficos para un

subgrupo de pacientes. Los factores estimulantes de colonia (G-CSF, GM-CSF) pueden acortar la duración de la neutropenia y acelerar la recuperación aunque con variable efecto en la incidencia e impacto de la infección (8).

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda el uso de factor estimulante de granulocitos en pacientes con alto riesgo (>20%) de presentar neutropenia febril. Es decir, los pacientes de edad avanzada, aquéllos con antecedentes de neutropenia febril, comorbilidades o con riesgo de infección severa (neumonía, hipotensión, celulitis o sinusitis severa, infecciones fúngicas sistémicas, disfunción orgánica y neutropenia severa que no responde al tratamiento dirigido) se consideran candidatos para recibir factor estimulante de colonias de granulocitos, y deberán recibir el tratamiento tan pronto como se finalice la quimioterapia (8).

Sin embargo, este tratamiento no se recomienda en la neutropenia febril ya establecida. Aunque se ha demostrado en diversos estudios que la duración intrahospitalaria puede disminuir (estadísticamente significativo), el costo-beneficio aún no es convincente (8).

## **CAPÍTULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS**

---

### **2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas de los episodios de fiebre y neutropenia en pacientes oncohematológicos en el Hospital General del Estado de Sonora durante el 1 de enero al 31 de diciembre 2011?

¿Existe asociación entre la escala MASCC y la evolución de los pacientes oncohematológicos con neutropenia y fiebre?

### **2.2 OBJETIVOS**

#### **Objetivo Primario**

1. Describir las características clínicas, microbiológicas y terapéuticas de los episodios de fiebre y neutropenia en pacientes con enfermedades hematológicas malignas.

#### **Objetivos Secundarios**

1. Determinar los factores asociados con el pronóstico de los pacientes oncohematológicos con fiebre y neutropenia en el Hospital General del Estado de Sonora

### **2.3 JUSTIFICACIÓN**

La neutropenia febril es una entidad común en las personas afectadas con enfermedades hematológicas malignas que surge frecuentemente como complicación del tratamiento quimioterapéutico así como por la neutropenia ocasionada por la propia enfermedad. Es un padecimiento grave pero con morbi-mortalidad modificables con medidas preventivas y terapéuticas.

Debido a la gran cantidad de pacientes en el Hospital General del Estado de Sonora es necesario contar con estudios representativos de nuestra población que nos permitan valorar el abordaje diagnóstico y los métodos terapéuticos, así como la evolución de nuestros pacientes.

## 2.4 HIPOTESIS

Los pacientes clasificados como alto riesgo en la escala MASCC se relacionan a la presencia de eventos adversos.

## 2.5 VARIABLES

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Edad en años cumplidos	Años	Cuantitativa continua
Género	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas	Masculino y femenino	Femenino =0 Masculino =1	Cualitativa nominal
Diagnóstico	Identificación de la enfermedad, afección o lesión que sufre un paciente, de su localización y su naturaleza, llegando a la identificación por los diversos síntomas y signos presentes en el enfermo, siguiendo un razonamiento analógico	Diagnóstico oncohematológico	Mieloma múltiple=1 Leucemia mieloide aguda=2 Síndrome mielodisplásico=3 Linfoma no hodgkin=4 Leucemia linfoide aguda=5 Anemia aplásica=6	Cualitativa nominal
Comorbilidad	La <i>presencia</i> de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Diabetes, EPOC, HTA, IRC	Ausente = 0 Presente = 1	Cualitativa nominal
Neutropenia	Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, conteo absoluto de neutrófilos <2000cel/ml	Clasificación en grados (1 a 4) según la gravedad de la neutropenia	GRADO 1: neutrófilos 1500-1900 cel/mm <sup>3</sup> (leve) GRADO 2: 1000-1400 cel/mm <sup>3</sup> (leve) GRADO 3: 500-900 cel/mm <sup>3</sup> (moderada) GRADO 4: <500 cel/mm <sup>3</sup> (grave)	Cualitativa ordinal
Fiebre	Medición única de temperatura oral/axilar de 38.3°C o una medición ≥38°C por más de 1 hora	Presencia o ausencia de fiebre	No = 0 Si = 1	Cualitativa nominal
Evolución	Representa el curso de acontecimientos biológicos entre la acción secuencial de las causas componentes (etiología) hasta que se desarrolla la enfermedad, y ocurre el desenlace (curación, paso a cronicidad o muerte)	Resolución sin o con complicaciones	Favorable = 0 No Favorable = 1	Cualitativa nominal
Complicación médica	Situación que agrava y alarga el curso de una enfermedad y que no es propio de ella.	Evento adverso	No = 0 Si = 1	Cualitativa nominal
Sepsis grave	Síndrome de respuesta inflamatoria provocado por infección con datos	Presencia o ausencia de sepsis grave	No = 0 Si = 1	Cualitativa nominal

	de hipoperfusión tisular (hipotensión arterial, acidosis, oliguria e incluso obnubilación).			
Infección microbiológica	Se separan en dos grandes categorías: bacteremias o fungemias	Presencia o ausencia de infección bacteriana o fúngica	No = 0 Si = 1	Cualitativa nominal
Infección clínica	Presencia de un foco infeccioso sin la documentación microbiológica, cualquiera sea la causa de la ausencia de documentación (foco infeccioso no accesible, falta de realización de muestras, etc.)	Presencia o ausencia de infección clínica	No = 0 Si = 1	Cualitativa nominal
Fiebre inexplicable	Corresponde a la presencia de fiebre reciente y aislada, sin la documentación microbiológica o sin foco infeccioso clínico	Presencia o ausencia de fiebre inexplicable	No = 0 Si = 1	Cualitativa nominal
Cultivo	Método de obtención de microorganismos, células o tejidos mediante siembras controladas en medios adecuados	Presencia o ausencia de cultivo positivo	No = 0 Si = 1	Cualitativa nominal
Tratamiento antibiótico	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad	Presencia o ausencia de tratamiento	No = 0 Si = 1	Cualitativa nominal
Escala MASCC	Instrumento empleado para apoyar la toma de decisiones clínicas y determinar el riesgo del paciente con neutropenia febril antes de conocer el número de neutrófilos y el grado de actividad de la enfermedad hematológica maligna	Alto riesgo o Bajo riesgo	Bajo riesgo = 0 Alto riesgo = 1	Cualitativa nominal

## 2.6 DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio cuantitativo, observacional, transversal, descriptivo, analítico y retrospectivo, donde se recabaron datos de los expedientes de pacientes oncohematológicos con episodios de neutropenia y fiebre pertenecientes al Hospital General del Estado de Sonora "Dr. Ernesto Ramos Bours" en un periodo de tiempo (1 de enero a 31 de diciembre 2011).

## 2.7 GRUPOS DE ESTUDIO

Se incluyeron los expedientes de los pacientes oncohematológicos que presentaron episodios de fiebre y neutropenia en el periodo comprendido entre el 1 de enero al 31 de

diciembre del 2011, pertenecientes al Hospital General del Estado de Sonora “Dr. Ernesto Ramos Bours”

## **2.8 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluirán todos los individuos mayores de 18 años pertenecientes al Hospital General del Estado “Dr. Ernesto Ramos Bours” que cumplieran con las siguientes características:

1. Que tuvieran diagnóstico de algún padecimiento hematológico maligno (ej. Leucemia, Linfoma, Mieloma Múltiple, Anemia aplásica, Síndrome Mielodisplásico, entre otros).
2. Que presentaran episodio (s) de fiebre y neutropenia en el periodo de estudio
  - a. Fiebre durante su internamiento: definida como una medición única de temperatura oral/axilar de 38.3°C o una medición  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  por más de 1 hora
  - b. Neutropenia durante su internamiento: definida según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud: GRADO 1: neutrófilos 1500-1900 cel/mm<sup>3</sup> (leve); GRADO 2: 1000-1400 cel/mm<sup>3</sup> (leve); GRADO 3: 500-900 cel/mm<sup>3</sup> (moderada); GRADO 4: <500 cel/mm<sup>3</sup> (grave).

## **2.9 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes cuyos expedientes fueron ilegibles, incoherentes, difíciles de interpretar, con imprecisiones, enmendaduras y/o que presenten información incompleta e inconsistente, así como pacientes con diagnósticos de padecimientos hematológicos no malignos o que recibieron quimioterapia por padecimiento maligno no hematológico, así como cualquier otro caso que no cumplieran con los criterios de inclusión.

## **2.10 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyeron TODOS los casos que cumplieron con los criterios de inclusión y NINGUNO de exclusión durante el periodo determinado.

## 2.11 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se valoraron los expedientes de pacientes que cumplieron con criterios de inclusión y ninguno de exclusión, en el periodo mencionado.

Se denominó episodio a cada evento de fiebre y neutropenia. Se diferenciaron los pacientes según si habían presentado uno, dos o mas episodios de fiebre y neutropenia.

Se diseñó una base de datos con el programa Excel para el procesamiento estadístico.

Las variables de interés para determinar el objetivo primario y los secundarios fueron las siguientes:

1. La evolución de cada episodio de neutropenia y fiebre se designó como favorable o no favorable.
  - a. Favorable: resolución del episodio sin desarrollo de complicaciones graves y sin modificación del tratamiento antibiótico inicial
  - b. No favorable: desarrollo de una o más complicaciones graves, incluyendo muerte, o modificación del tratamiento antibiótico inicial
2. Se consideraron las siguientes como complicaciones medicas graves:
  - a. Hipotensión: presión sistólica <90mmHg, diastólica <60mmHg o necesidad de inotrópicos
  - b. Falla respiratoria: presión arterial de oxígeno <60mmHg con aire ambiente o necesidad de ventilación mecánica asistida
  - c. Admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos
  - d. Coagulación intravascular diseminada
  - e. Estado mental alterado o confusión
  - f. Insuficiencia cardiaca congestiva visualizada en radiografía de tórax o que requiera tratamiento
  - g. Arritmia o cambios electrocardiográficos que requieran tratamiento
  - h. Falla renal que requiera tratamiento con líquidos, diálisis u otra
  - i. Colitis neutropénica
  - j. Muerte
3. Se consideró episodio de neutropenia febril inducida por quimioterapia si dicha neutropenia sucedió 3-5 días después de la aplicación del antineoplásico. De lo

contrario, la neutropenia se consideró secundaria a infiltración medular por el trastorno oncohematológico

4. Se recabaron los datos necesarios del expediente para determinar el riesgo según la escala MASCC de cada episodio de fiebre y neutropenia con el fin de clasificar a los pacientes en alto o bajo riesgo de complicaciones, considerando bajo riesgo a quienes obtuvieran puntaje  $\geq 21$  y alto riesgo si  $< 21$ :

<b>ESCALA DE RIESGO DE LA ASOCIACIÓN MULTINACIONAL DE APOYO AL CUIDADO DEL CÁNCER (MASCC)</b>	
<b>Carga de la enfermedad:</b>	<b>5 PUNTOS</b>
- Ninguna sintomatología	
- Síntomas leves (<2 órganos y que no requiere tratamiento)	
<b>No hipotensión</b>	<b>5 PUNTOS</b>
<b>No enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	<b>4 PUNTOS</b>
<b>Tumor sólido y/o ninguna infección micótica previa</b>	<b>4 PUNTOS</b>
<b>No deshidratación</b>	<b>3 PUNTOS</b>
<b>Carga de la enfermedad:</b>	<b>3 PUNTOS</b>
- Síntomas moderados (>2 órganos o <2 que requiera tratamiento)	
<b>Paciente ambulatorio</b>	<b>3 PUNTOS</b>
<b>Edad &lt;60 años</b>	<b>2 PUNTOS</b>

5. Se registraron otros parámetros de laboratorio durante los episodios de fiebre y neutropenia con la finalidad de establecer su relación con la evolución de los mismos.
6. Se recabaron los resultados de cultivos realizados durante cada uno de los episodios para determinar los agentes infecciosos mas frecuentes en este nosocomio.
7. Se recabaron las características del tratamiento antibiótico (y/o antifúngico, antiviral) empleado en cada episodio de fiebre y neutropenia.

## 2.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicaron recursos de estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas; medidas de frecuencia relativa y absoluta, para variables categóricas. Medidas de asociación chi cuadrada y prueba exacta de Fisher para variables categóricas y razón de momios con intervalos de confianza al 95% a través de regresión

logística no condicional. Para diferencia de medianas en las variables cuantitativas se uso la prueba estadística no paramétrica U de Mann-Whitney.

### **2.13 RECURSOS**

a) Humanos: Personal del departamento de archivo y de laboratorio, personal del departamento de informática y estadística, un asesor médico y un asesor metodológico.

b) Materiales: Material bibliográfico relativo al tema, servicio de información, electrónico, bibliográfico, revistas, equipo de cómputo y de oficina.

### **2.14 ASPECTOS ÉTICOS**

Debido a que el estudio es retrospectivo y de tipo observacional, no se identificaron conflictos éticos que pudieran afectar el desarrollo del mismo.

## **CAPÍTULO 3. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES**

### **3.1 RESULTADOS**

Del 1 de enero al 31 de diciembre 2011 se registraron 59 episodios de fiebre y neutropenia en 33 pacientes internados durante ese periodo. Se recabaron las características de 52 episodios (en 30 pacientes); 7 episodios (en 3 pacientes) se descartaron por datos insuficientes, expedientes perdidos, entre otras (figura 1). De éstos 52 episodios de neutropenia y fiebre, 20 pacientes presentaron un solo episodio, 4 pacientes presentaron 2 episodios y 6 pacientes presentaron  $\geq 3$  episodios de neutropenia y fiebre.

De los 52 episodios de fiebre y neutropenia, la edad de los pacientes al inicio del episodio de neutropenia y fiebre oscilaba entre 18 y 78 años (media de 42.8 años), siendo mas de la mitad de los episodios en el género masculino (57.6%). La enfermedad hematológica mas frecuente fue la leucemia (63.7), seguido de linfoma (15.3%) y síndrome mielodisplásico (11.5%). La duración media de estancia intrahospitalaria fue de 33 días, siendo los motivos más frecuentes de internamiento la fiebre (y malestar general) en un 34.6%, seguido de pacientes que acudieron para establecer el diagnóstico específico de enfermedad hematológica maligna (32.7%). Por otra parte, de los 52 episodios, solo en 8 se encontró alguna comorbilidad agregada, la más frecuente hipertensión arterial, 1 con EPOC y 1 con IRC. Tabla 1.

Los agentes quimioterapéuticos mas empleados fueron la combinación de citarabina con doxorubicina, en pacientes con leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico. En la tabla 2 se muestran los agentes empleados para quimioterapia, así como las enfermedades para los cuales fueron utilizados.

El 88.5% de los episodios se presentaron en pacientes con neutropenia grado 4 ( $< 500$  cel/ml) de la OMS. La duración media de la neutropenia fue de 24.6 días, con extremos de 3 a 86 días. La mayoría de los episodios (86.5%) ocurrieron cuando la neutropenia era  $> 7$  días. De los 52 episodios de neutropenia y fiebre, 23 (44.2%) estuvieron relacionados al uso de quimioterapia. De éstos, el tiempo medio desde la quimioterapia hasta el desarrollo de fiebre fue de 7.5 días. Tabla 3.

La mayoría de los episodios se presentaron durante la estancia intrahospitalaria. La duración media de la fiebre fue de 8 días, variando de 1 hasta 21 días. El 77% de los episodios

presentaron algún sitio clínico de infección, siendo los más frecuentes el tracto respiratorio inferior y el tracto gastrointestinal. De los 52 episodios, en el 48.1% se encontró evidencia microbiológica de infección, siendo más frecuente la ocasionada por bacterias. En 23 episodios se encontraron cultivos positivos, de los cuales el sitio más frecuente fue el hemocultivo (42.4%), seguido del coprocultivo (27.3%). En el 17% de los episodios no se encontró evidencia clínica o microbiológica de infección y por lo tanto fueron considerados como fiebre inexplicada. Tabla 4.

El 55% de las infecciones microbiológicamente documentadas fueron secundarias a bacterias gram negativas, un 42.5% por bacterias gram-positivas y en un 2.5% el origen fue micótico. El microorganismo aislado con más frecuencia fue *Escherichia coli* en un 22.5%, seguido de *Staphylococcus epidermidis* en un 20%, figura 2.

De los 52 episodios de neutropenia y fiebre, en 30 episodios (57.7%) se emplearon antibióticos profilácticos por la gravedad de la neutropenia antes de la presencia de fiebre, tabla 5. Un 50% recibió ciprofloxacino, 46.7% levofloxacino y un 3% trimetoprim-sulfametoxazol.

En cuanto al inicio del tratamiento empírico para el episodio de neutropenia y fiebre, el 59.6% lo recibieron después de las primeras 24 horas, con rangos que oscilan desde <24 hasta 72 horas. En un 50% de los episodios se requirió cambio en el tratamiento inicial. En 48% de los episodios se utilizaron antimicóticos. Tabla 5.

El tratamiento de primera línea empleado en los episodios fue ceftazidima (53.8%), como monoterapia o en combinación con aminoglucósidos (amikacina), clindamicina, metronidazol, quinolonas o incluso carbapenémicos, figura 3. Los tratamientos de segunda línea más frecuente fueron los carbapenémicos (42.3%), vancomicina (19.2%), cefepime (15.4%), teicoplanina (3.8%) y piperacilina/tazobactam (3.8%), figura 4.

De los 25 episodios que recibieron antimicóticos, el más empleado fue el fluconazol (92%), en menor cantidad el itraconazol (4%) y caspofungina (4%). El único antiviral empleado fue aciclovir, en 19.2% de los episodios de neutropenia y fiebre.

Al determinar el riesgo de complicaciones de los 52 episodios de neutropenia y fiebre, un 82% presentaron <21 puntos de la Escala de la Asociación Multinacional de Apoyo al Cuidado del Cáncer (MASCC), y por lo tanto son considerados con riesgo alto de complicaciones; se obtuvo una puntuación media de 16 (mediana 19), con rangos que varían entre 3 y 23 puntos, fig. 5 y 6.

En el 40.4% se resolvieron los episodios de neutropenia y fiebre sin complicaciones y sin requerir cambio en el antibiótico inicial. Un 59.6% de los episodios presentaron evolución no favorable, debido a que en 36.5% de los episodios se presentaron eventos adversos graves y un 50% de los episodios requirió cambio en el tratamiento antimicrobiano inicial. Tabla 6.

De los eventos adversos graves, los mas frecuentes fueron hipotensión arterial (73.7%), alteración del estado mental (36.8%), y muerte (36.8%), figura 7. Un 38.5% de los episodios se presentaron como sepsis severa. Además, 44.2% de los episodios se acompañaron de taquicardia (>120'), 55.8% de taquipnea (>24') y 30.8% de deshidratación al inicio el episodio de neutropenia y fiebre.

En la tabla 7 se describen las características de las defunciones. El diagnóstico predominante fue la leucemia linfoblástica. No se encontró predominio de algún microorganismo, presentandose infecciones bacterianas por E.coli, S.aureus, P.aeruginosa, S.epidermidis, Enterococcus y un episodio relacionado con Candida fumata. Todos habían recibido tratamiento antibiótico profiláctico.

Se buscaron diferencias significativas al comparar los episodios de neutropenia y fiebre con o sin eventos adversos. No se encontraron diferencias en cuanto a edad, sexo, lugar de origen de la fiebre, duración del internamiento, gravedad de la neutropenia, duración de la neutropenia, duración de la fiebre, sitio clínico o microbiológico de infección, ni con el tratamiento antibiótico profiláctico. Tabla 8.

Se encontró asociación entre la puntuación MASCC <21 y una evolución desfavorable –evento adverso o cambio de tratamiento empírico inicial, (p=0.022), siendo significativo tambien para la aparición de eventos adversos (p=0.018) pero no en relación a muerte (p=0.193). Además, la presencia de frecuencia cardiaca >120 por minuto, frecuencia respiratoria >24 por

minuto y deshidratación al inicio del episodio de neutropenia y fiebre se asociaron de manera significativa a la aparición de eventos adversos ( $p < 0.000$ ; IC95 4-46-87.8,  $p < 0.000$ ; 4.23-305.9,  $p < 0.000$ ; 3.06-50.4, respectivamente). Tabla 8.

No se encontró asociación mórbida con respecto a los valores de laboratorio en forma aislada entre los episodios con o sin eventos adversos. Tabla 9.

### **3.2 DISCUSIÓN**

Los pacientes con enfermedades hematológicas malignas se encuentran inmunocomprometidos como resultado del trastorno maligno o debido al tratamiento empleado (2). La fiebre es el principal signo de infección en los pacientes con neutropenia. En el presente trabajo se estudió una población de pacientes oncohematológicos neutropénicos febriles.

En este estudio la leucemia aguda fue la enfermedad hematológica más frecuente. Los padecimientos hematológicos malignos están asociados a trastornos en la inmunidad que predisponen a infección por ciertos patógenos y la leucemia aguda se asocia a mayor riesgo de infecciones por bacterias gram-negativas (2).

Tanto en el consenso de la IDSA como de la ESMO, se consideran como características de alto riesgo para infecciones severas a aquellos pacientes con neutropenia prolongada ( $> 7$  días de duración) así como la gravedad de la neutropenia (conteo absoluto de neutrófilos  $\leq 100$  cel/mL después del tratamiento quimioterapéutico) (8). La mayoría de los episodios de fiebre y neutropenia (88.5%) se presentaron en pacientes con neutropenia  $< 500$  cel/ml de la OMS, y la mayoría de los episodios (86.5%) ocurrieron cuando la neutropenia era  $> 7$  días.

De acuerdo al reporte publicado por la IDSA en el 2011 (8), solo 20-30% de los episodios de neutropenia febril tienen sitio clínico de infección documentado, siendo los más frecuentes el tracto gastrointestinal, pulmón y piel. En éste estudio y contrario a lo publicado, el 77% de los episodios presentaron algún sitio clínico de infección, siendo los más frecuentes el tracto respiratorio inferior y el tracto gastrointestinal. Por otra parte, se encontraron resultados similares en un estudio realizado por Gharbi sobre pacientes con neutropenia febril inducida

por quimioterapia, donde reportaron que el 68% de los casos presentaron sitio clínico de infección y en el 12% sitio microbiológico (15). Sin embargo, cabe considerar que nuestro estudio es retrospectivo, realizado únicamente en pacientes con enfermedades oncohematológicas, además de ser una muestra pequeña y que no representa la prevalencia e incidencia local de los episodios de neutropenia febril.

Dentro de los patógenos principales descritos en la literatura como etiología de la fiebre y neutropenia (8), los gram-negativos (ej. E.coli) y gram-positivos (ej. Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus) son los más frecuentes. También se describe que el pronóstico es peor en pacientes con bacteremia demostrada microbiológicamente, con tasas de mortalidad hasta del 18% en aquéllas causadas por Gram-negativos y del 5% en las ocasionadas por Gram-positivos (5). En nuestro estudio el 55% de las infecciones microbiológicamente documentadas fueron secundarias a bacterias gram negativas, un 42.5% por bacterias gram-positivas y en un 2.5% el origen fue micótico, y el microorganismo aislado con mas frecuencia fue Escherichia coli en un 22.5%, seguido de Staphylococcus epidermidis en un 20%, similar a lo reportado en la literatura internacional.

Recientemente, la escala MASCC ha sido empleada para la toma de decisiones clínicas y para determinar el riesgo del paciente con neutropenia febril (9). Se ha descrito que los pacientes con una puntuación <21 tienen alto riesgo de complicaciones. Aunque esta escala se emplea en todos los pacientes oncológicos con neutropenia febril, ya se ha aplicado en diversos estudios en la población oncohematológica (4), e incluso se ha descrito también que la mortalidad varía de acuerdo a la puntuación total, siendo mayor de 36% si la puntuación es <15 (8). En el presente trabajo, la puntuación <21 en la escala MASCC se asoció significativamente con el desarrollo de eventos adversos graves, pero no con la mortalidad.

En diversos estudios se han propuesto distintos parámetros clínicos y de laboratorio como factores que predicen la presencia de eventos adversos graves (11-13). Aunque en el presente trabajo no se encontró asociación en cuanto a edad, sexo, duración del internamiento, gravedad de la neutropenia, duración de la neutropenia, duración de la fiebre, sitio clínico o microbiológico de infección, empleo de tratamiento antibiótico profiláctico, o alguna característica de laboratorio con el desarrollo de complicaciones, sí hubo asociación significativa entre la presencia de taquipnea (frecuencia respiratoria >20'), taquicardia

(frecuencia cardiaca >120') y deshidratación al inicio de los episodios de neutropenia febril con el desarrollo de eventos adversos, similar a lo reportado en otros estudios (14).

Jeddi et al, entre otros estudios (10-11), han reportado la utilidad de la medición de proteína C reactiva y procalcitonina al inicio y durante los episodios de neutropenia febril como factores pronóstico independientes. Dado que este estudio se realizó de manera retrospectiva, no se encontraron dichos parámetros en los expedientes analizados. Sin duda, sería importante valorar si tales laboratorios pueden influir en la toma de decisiones (ej. Antibióticos) en un paciente con neutropenia febril.

En un 57.7% de los episodios de neutropenia febril se emplearon antibióticos profilácticos, los mas frecuentes siendo las quinolonas, similar a la recomendación de la IDSA y la ESMO sobre el uso de tratamiento antibiótico de manera profiláctica en pacientes con neutropenia grave, preferentemente del grupo de las quinolonas (5,8). Así mismo, la recomendación para el inicio del tratamiento empírico es en base a cefalosporinas de tercera generación con cobertura para *P. Aeruginosa*, con la adición de aminoglicosidos en casos selectos. El tratamiento de primera línea empleado en los episodios fue ceftazidima (53.8%), como monoterapia o en combinación. También se empleó cobertura micótica en el 92% de los episodios, siendo el más utilizado fue el fluconazol.

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, así como la limitada población analizada, es necesario contar con estudios prospectivos de los pacientes oncohematológicos con neutropenia febril con la finalidad de buscar patrones clínicos o de laboratorio que detectados de manera temprana puedan influir sobre la evolución final del paciente, lo cuál seguramente también reducirá costos y mejorará la morbi-mortalidad.

## **CAPÍTULO 3. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES**

---

### **3.3 CONCLUSIONES**

La neutropenia febril es una complicación de los padecimientos oncohematológicos. De un total de 52 episodios de neutropenia febril analizados, 59.6% presentaron evolución no favorable, incluyendo 7 defunciones. En comparación con la literatura, este estudio demuestra características similares en la mayoría de los puntos analizados. Además, de las variables al inicio de los episodios de neutropenia y fiebre, la presencia de una puntuación MASCC <21, taquipnea, taquicardia y deshidratación se asociaron significativamente con el desarrollo de eventos adversos.

### **3.4 RECOMENDACIONES**

Es importante considerar que el paciente oncohematológico con neutropenia febril, sea la neutropenia producto de la enfermedad o como parte del tratamiento quimioterapéutico empleado, es una emergencia hematológica con morbi-mortalidad elevadas. Sin embargo, con el empleo de tratamiento antibiótico empírico de manera temprana así como con el abordaje oportuno de los pacientes, la morbi-mortalidad se reducen de manera drástica. Todo lo anterior en base a lo ya descrito por la IDSA y la ESMO.

En las guías de la IDSA (8), se propone el siguiente algoritmo para el manejo inicial de los pacientes con neutropenia y fiebre:

**\*\*\* PACIENTE CON FIEBRE  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  y NEUTROPENIA ( $\leq 500\text{cel/mL}$ ), realizar la toma de muestra sanguínea para laboratorio y cultivos, así como radiografía de tórax o cualquier otro estudio pertinente según lo determine la clínica.**

**PASO 1. CLASIFICAR**, al inicio del episodio de neutropenia febril, en ALTO o BAJO RIESGO DE COMPLICACIONES:

- BAJO RIESGO: neutropenia anticipada  $\leq 7$  días, paciente clínicamente estable y sin comorbilidades médicas.
- ALTO RIESGO: Neutropenia anticipada  $> 7$  días, paciente clínicamente inestable o con comorbilidades médicas.

## **PASO 2. DEFINIR ESTRATEGIA DE MANEJO**

- **BAJO RIESGO:**
  - Tratamiento ambulatorio: vía oral (VO), disponibilidad del paciente
    - Ejemplo: Ciprofloxacino VO + Amoxicilina/clavulanato
  - Tratamiento intravenoso (IV), nosocomial: infección documentada que requiere tratamiento IV, intolerancia gastrointestinal al tratamiento VO, decisión médica
- **ALTO RIESGO:**
  - Tratamiento antibiótico IV, empírico:
    - Monoterapia: piperacilina/tazobactam O carbapenem O ceftazidima O cefepime

## **PASO 3. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE**

- **BAJO RIESGO:** Observar 4-24hrs previo egreso del hospital, si continúa clínicamente estable egresar.
- **ALTO RIESGO:**
  - Si continúa clínicamente estable valorar egreso
  - Ajustar antimicrobianos en base a hallazgos clínicos, radiográficos o microbiológicos
    - Ejemplo: vancomicina en caso de celulitis, agregar aminoglucósidos en caso de infección por gram-negativos, metronidazol en caso de sintomatología gastrointestinal o sospecha de C.difficile.

## **PASO 4. VIGILAR EVOLUCIÓN EN LOS DÍAS 2 A 4 DESPUÉS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO.**

- **BAJO RIESGO:** Fiebre inexplicable
  - Clínicamente inestable, fiebre persistente: Hospitalizar y modificar antibióticos en base a cultivos
  - Clínicamente estable, cultivos negativos: Continuar tratamiento VO o IV hasta la recuperación del conteo absoluto de neutrófilos (>500cel/mL)
- **ALTO RIESGO:** Fiebre inexplicable
  - Fiebre persistente, clínicamente estable: Sin cambios, valorar sitios de infección

- Afebril, clínicamente estable, cultivos negativos: Continuar antibióticos hasta la recuperación del conteo absoluto de neutrófilos (>500cel/mL)
- INFECCIÓN DOCUMENTADA, paciente de BAJO o ALTO riesgo:
  - Modificar antibióticos de acuerdo al resultado de los cultivos o según el sitio clínico de infección.
    - Respuesta adecuada: Continuar antibióticos 7-14 días o hasta la recuperación del conteo absoluto de neutrófilos (>500cel/mL)
    - Respuesta inadecuada: Revalorar al paciente, realizar estudios de imagen, laboratorio y cultivos nuevos, agregar tratamiento antimicótico, ampliar cobertura antimicrobiana y/o antiviral.

## **ANEXOS**

---

FIGURA 1. FLUJOGRAMA

FIGURA 2. MICROORGANISMOS AISLADOS.

FIGURA 3. ANTIBIOTICOS DE PRIMERA LINEA

FIGURA 4. ANTIBIOTICOS DE SEGUNDA LINEA

FIGURA 5. ESCALA MASCC

FIGURA 6. PUNTOS EN LA ESCALA MASCC

FIGURA 7. EVENTOS ADVERSOS GRAVES

TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE

TABLA 2. QUIMIOTERAPIA

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LA NEUTROPENIA

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DEL EPISODIO FEBRIL

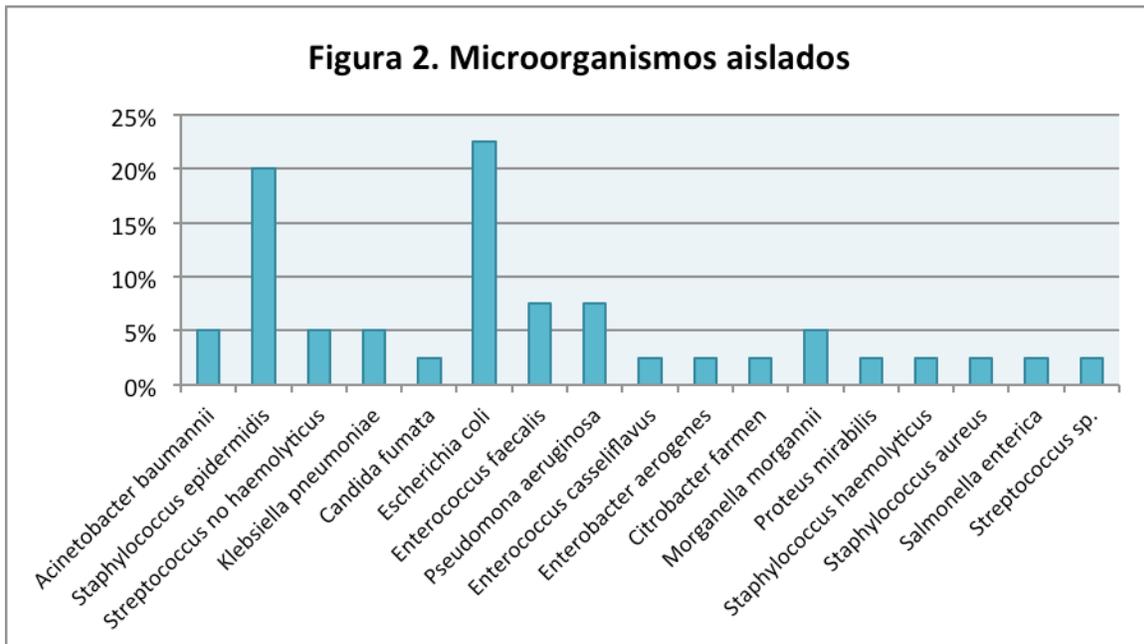
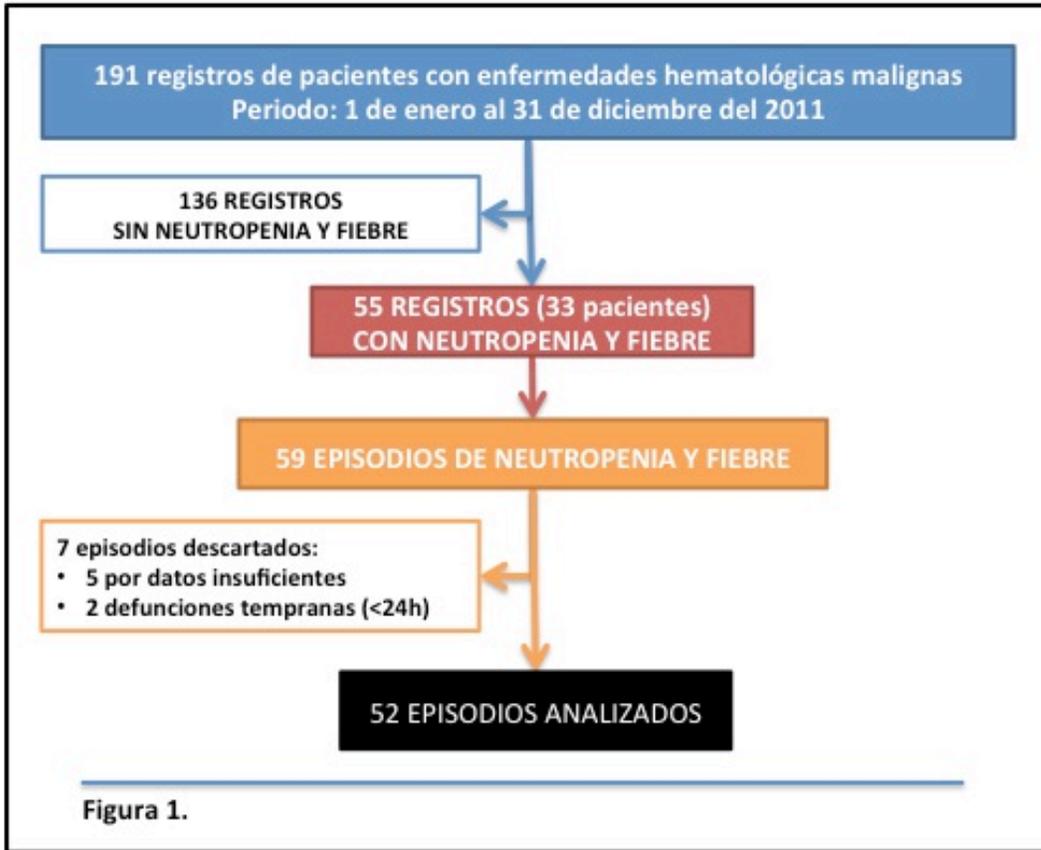
TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

TABLA 6. EVOLUCIÓN DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE

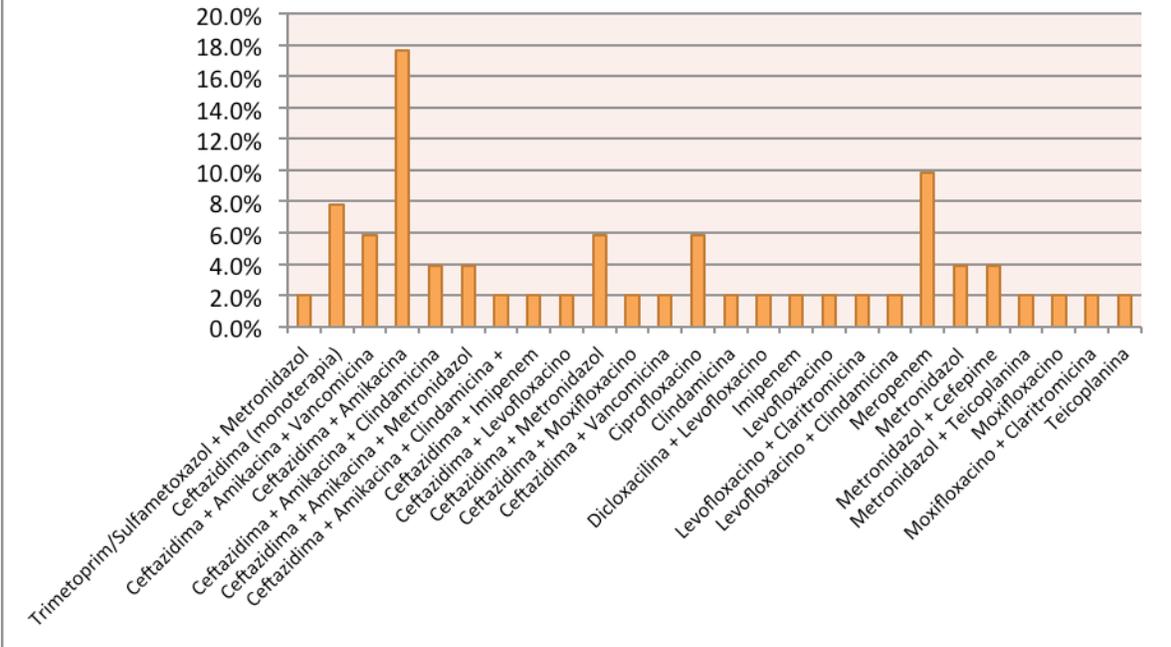
TABLA 7. DEFUNCIONES

TABLA 8. COMPARACIÓN POR CARACTERÍSTICA SEGÚN PRESENCIA O AUSENCIA DE EVENTOS ADVERSOS

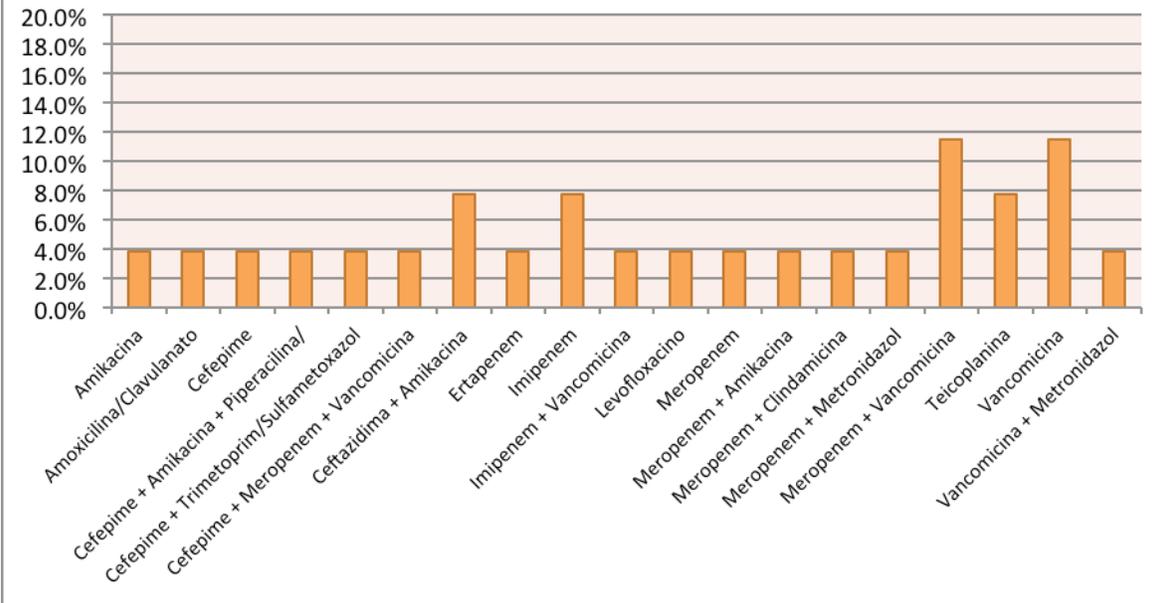
TABLA 9. COMPARACIÓN DE VALORES DE LABORATORIO SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE EVENTO ADVERSO



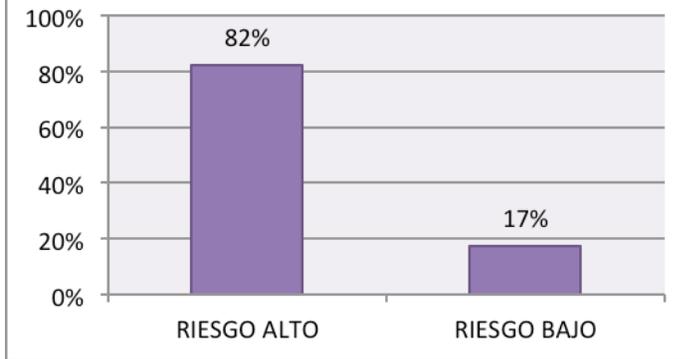
**Figura 3. ANTIBIOTICOS DE PRIMERA LÍNEA**



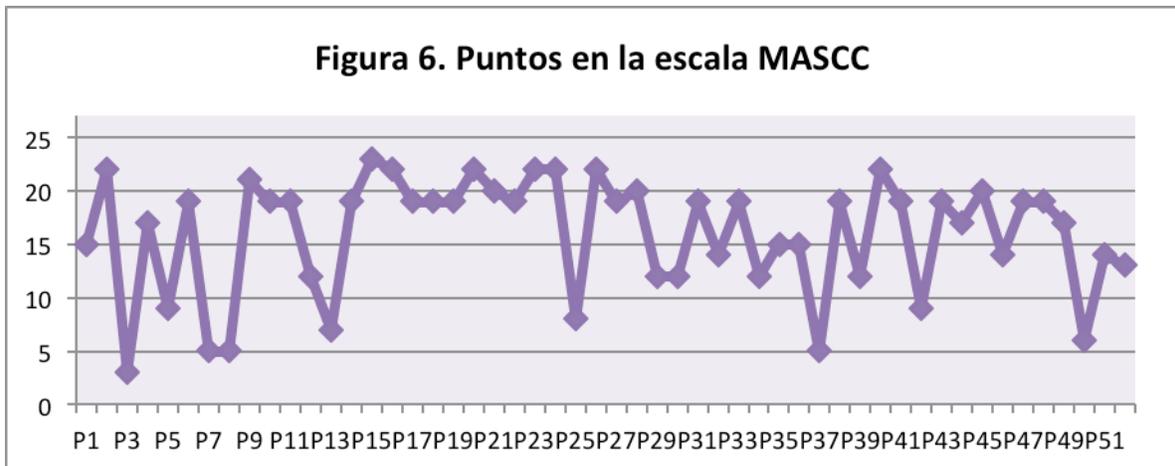
**Figura 4. ANTIBIOTICOS DE SEGUNDA LÍNEA**



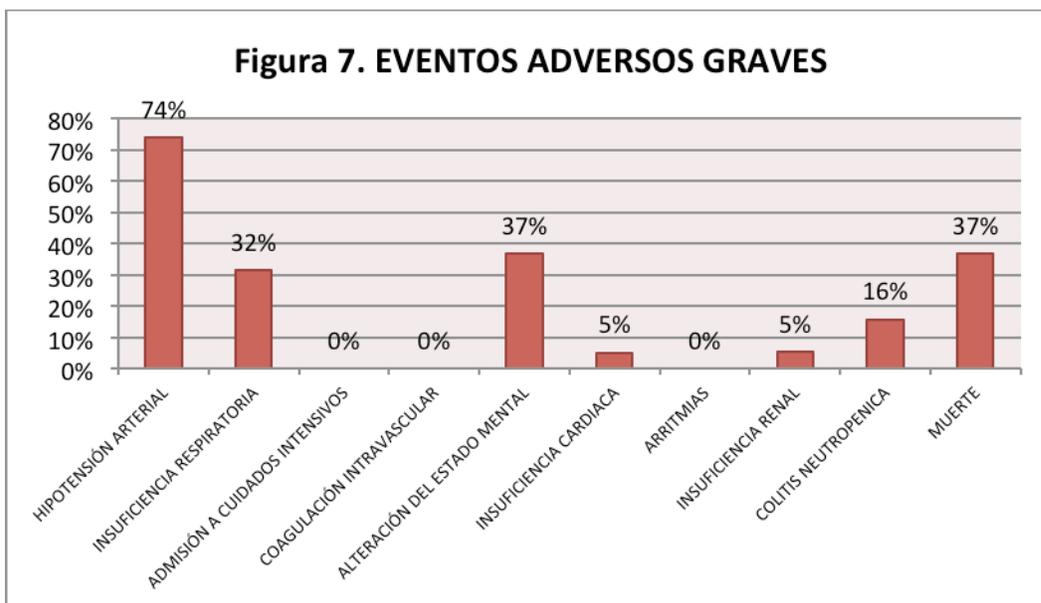
**Figura 5. Escala MASCC**



**Figura 6. Puntos en la escala MASCC**



**Figura 7. EVENTOS ADVERSOS GRAVES**



**TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE (n=52)**

Edad en años, media (mediana)	42.8 (46)
Género masculino, n(%)	30 (57.6%)
Género femenino, n (%)	22 (42.4%)
Enfermedad hematológica (episodios febriles), n	
Leucemia, n(%)	33 (63.7%)
- Leucemia linfoblástica, n(%)	11
- Leucemia mieloide aguda, n(%)	22
Linfoma, n(%)	8 (15.3%)
Mieloma múltiple, n(%)	3 (5.7%)
Síndrome mielodisplásico, n(%)	6 (11.5%)
Anemia aplásica , n(%)	2 (3.8%)
Duración en días del internamiento, media (mediana)	
	33 (27.5)
Motivo del internamiento, n	
Fiebre o malestar general, n(%)	18 (34.6%)
Establecer diagnóstico, n(%)	17 (32.7%)
Quimioterapia, n(%)	14 (26.9%)
Otras (sangrado, cirugías) , n(%)	3 (5.7%)
Comorbilidades, n ( )	
EPOC*, n(%)	1 (1.9%)
DM*, n(%)	0 (0%)
HTA*, n(%)	6 (11.5%)
IRC*, n(%)	1 (1.9%)
ICC*, n(%)	0 (0%)
Uso de G-CSF**, n(%)	17 (32.7%)
* EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DM= diabetes mellitus, HTA= hipertensión arterial crónica, IRC= insuficiencia renal crónica, ICC= insuficiencia cardiaca congestiva. **G-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos	

<b>TABLA 2. QUIMIOTERAPIA</b>		
<b>QUIMIOTERAPIA</b>	<b>n</b>	<b>DIAGNÓSTICO*</b>
Bortezomib + Dexametasona	1	MM
Ciclofosfamida + Daunorrubicina + L-asparaginasa + Prednisona	1	LLA
Ciclofosfamida + Daunorrubicina + L-asparaginasa + Prednisona + Vincristina	1	LLA
Ciclofosfamida + Dexametasona	1	LLA
Ciclofosfamida + Vincristina + Dexametasona	1	LLA
Ciclofosfamida + Vincristina + Dexametasona + Doxorrubicina	8	LLA, LNH
Ciclofosfamida + Vincristina + Dexametasona + Doxorrubicina + Rituximab	1	LNH
Citarabina + Daunorrubicina	4	LMA, SMD
Citarabina + Doxorrubicina	17	LMA, SMD
Citarabina + Doxorrubicina + Dexametasona	1	LMA
Citarabina + Etoposido + Cisplatino	1	LNH
Citarabina + Metotrexato + Dexametasona	2	LLA, LNH
Citarabina + Metotrexato + Metilprednisolona	1	LLA
Mitoxantrona + Etoposido	3	LMA
Vincristina + Daunorrubicina + L-asparaginasa	1	LLA
* MM=mieloma múltiple, LLA= leucemia linfoblástica, LNH= linfoma no hodgkin, LMA= leucemia mieloide aguda, SMD= síndrome mielodisplásico		

<b>TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LA NEUTROPENIA</b>	
<b>Gravedad de la neutropenia (según OMS)</b>	
Grado 2, n(%)	2 (3.8%)
Grado 3, n(%)	4 (7.7%)
Grado 4, n(%)	46 (88.5%)
<b>Duración de la neutropenia</b>	
Corta (<7 días) , n(%)	7 (13.5%)
Larga (>7 días) , n(%)	45 (86.5%)
<b>Días totales con neutropenia, min-máx (media)</b>	
	3 a 86 (24.6)
<b>Neutropenia febril inducida por quimioterapia, n(%)</b>	
Tiempo (días) desde la quimioterapia hasta la fiebre, media (mediana)	7.5 (6)

<b>TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DEL EPISODIO FEBRIL</b>	
Duración de la fiebre en días, media (mediana)	8 (6)
Origen de la fiebre	
Extrahospitalaria, n(%)	17 (32.7%)
Intrahospitalaria, n(%)	35 (67.3%)
Fiebre inexplicable §, n(%)	9 (17%)
Sin sitio clínico de infección, n(%)	12 (23%)
Con sitio clínico de infección ¶, n(%)	40 (77%)
Piel, n	4
Oral, n	4
Vía respiratoria superior, n	3
Pulmonar, n	12
Urinario, n	1
Gastrointestinal, n	8
Absceso Perianal, n	2
Accesos vasculares, n	5
Flebitis, n	3
Otros: ommaya, discitis; n	2
Estudio microbiológico positivo, n	25 (48.1%)
Bacterias, n(%)	23 (92%)
Hongos, n(%)	1 (4%)
Mixto (bacterias y hongos), n(%)	1 (4%)
Sitios de cultivos positivos, total	33
Hemocultivo, n(%)	14 (42.4%)
Urocultivo, n(%)	3 (9.1%)
Coprocultivo, n(%)	9 (27.2%)
Expectoración, n(%)	2 (6.1%)
Cultivo de herida, n(%)	3 (9.1%)
Cultivo LCR, n(%)	2 (6.1%)
§: Sin sitio clínico de infección ni cultivos positivos	
¶: Uno o mas sitios clínicos de infección en un mismo paciente	

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	
Tratamiento profiláctico, n(%)	30 (57.7%)
Tiempo para el inicio del antibiótico empírico en días, mín-máx	0-3
<24h, n(%)	21 (40.4%)
>24 h, n(%)	31 (59.6%)
Cambio de tratamiento antibiótico, n(%)	26 (50%)
Uso de antimicótico, n(%)	25 (48%)
Uso de antivirales, n(%)	10 (19.2%)

TABLA 6. EVOLUCIÓN DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE	
Evolución	
Favorable, n(%)	21 (40.4%)
No favorable, n(%)	31 (59.6%)
Eventos adversos, n	19 (36.5%)
Cambio de tratamiento antibiótico, n	26 (50%)

TABLA 7. DEFUNCIONES								
	Diagnóstico **	Sitio clínico de Infección	Microorganismo encontrado	Tratamiento antibiótico profiláctico	Tratamiento antibiótico empírico	Tratamiento antibiótico secundario	Antiviral	Antimicótico
1	SMD	Gastrointestinal	Candida fumata, E.Coli	Levofloxacino	Metronidazol	Cefepime, Meropenem, Vancomicina	No	Fluconazol
2	LNH	Celulitis	No	Levofloxacino	Imipenem	Vancomicina, Metronidazol	No	Fluconazol
3	LLA	Port-A-Cath	S.aureus	Levofloxacino	Ceftazidima, Amikacina	Vancomicina	No	Fluconazol
4	LLA	Gastrointestinal	NO	Ciprofloxacino	Ceftazidima, Metronidazol	Meropenem, Clindamicina	Aciclovir	Fluconazol
5	LLA	Perianal	NO	Ciprofloxacino	Metronidazol	No	Aciclovir	No
6	LLA	Neumonía	P. aeruginosa, S. haemolyticus	Levofloxacino	Ceftazidima, Amikacina	No	No	No
7	LMA	Perianal	E.coli, S.epidermidis, Enterococcus casseliflavus	Levofloxacino	Metronidazol, Teicoplanina	No	Aciclovir	Fluconazol

\*\*SMD = Síndrome Mielodisplásico; LNH = Linfoma No Hodgkin; LLA= Leucemia Linfoblástica; LMA= Leucemia Mieloide Aguda

**TABLA 8. COMPARACIÓN POR CARACTERÍSTICA SEGÚN PRESENCIA O AUSENCIA DE EVENTOS ADVERSOS**

	CON EVENTO ADVERSO (n19)	SIN EVENTO ADVERSO (n33)	p*	OR (IC)**
Edad, media (mediana)	42.4 (43)	43.1 (49)	0.8487	
Sexo masculino, n (%)	13 (25%)	17 (33%)	0.235	
ENFERMEDAD DE BASE				
Leucemia	10	23		
Linfoma	4	4		
Mieloma múltiple	2	1		
Síndrome mielodisplásico	2	4		
Anemia aplásica	1	1		
Fiebre de origen nosocomial	13 (25%)	22 (42.31%)	0.897	
Duración en días del internamiento, media (mediana)	28.5 (27.5)	35.7 (31)	0.199	
Neutropenia <500cel/ml	18 (34.6%)	28 (53.9%)	0.397	
Neutropenia inducida por quimioterapia	10 (19.2%)	13 (25%)	0.355	
Duración de la neutropenia >7 días	16 (31%)	29 (56%)	0.709	
Duración en días de la fiebre, media (mediana)	10 (9)	6.8 (6)	0.105	
Presencia de sitio clínico de infección	16 (31%)	24 (46%)	0.344	
Estudio microbiológico positivo	12 (23%)	13 (25%)	0.099	
Cultivos positivos	10 (19%)	13 (25%)	0.355	
Profilaxis antibiótica	11 (21.1%)	19 (36.5%)	0.982	
Tiempo para iniciar antibiótico empírico >24h	10 (19%)	21 (40%)	0.436	
Cambio de tratamiento inicial	14 (27%)	12 (23%)	0.010	4.9 (1.41-16.9)
MASCC <21	19 (36.5%)	24 (46.2%)	0.018	-
Taquicardia	16 (30.8%)	7 (13.5%)	0.000	19.8 (4-46-87.8)
Taquipnea	18 (35%)	11 (21%)	0.000	36 (4.23-305.9)
Deshidratación	12 (23%)	4 (7.7%)	0.000	12.4 (3.06-50.4)
EA= EVENTO ADVERSO				
* Prueba chi2 o prueba exacta de Fisher				
** OR (razón de momios) e IC (intervalo de confianza 95%)				

**TABLA 9. COMPARACIÓN DE VALORES DE LABORATORIO SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE EVENTO ADVERSO**

	TODOS LOS EPISODIOS (n52)	CON EVENTO ADVERSO (n19)**	SIN EVENTO ADVERSO (n33)**	p*
Neutrófilos, media (mediana)	331.5 (165)	393.2 (100)	296.1 (200)	0.782
Linfocitos, media (mediana)	742.8 (450)	516.4 (300)	873.03 (620)	0.0224
Hemoglobina, media (mediana)	7.7 (7.7)	8.5 (8.4)	7.37 (7.3)	0.064
Hematocrito, media (mediana)	22.8 (22.7)	24.9 (25.5)	21.6 (21.3)	0.063
Leucocitos, media (mediana)	3737.1 (880)	3783.2 (800)	3710.6 (890)	0.356
Plaquetas, media (mediana)	47557 (26500)	52210.5 (31000)	44878.79 (23000)	0.271
Glucemia, media (mediana)	110.7 (110)	128.6 (122.5)	103.76 (104)	0.19
Urea, media (mediana)	32.1 (28)	36.1 (32)	29.83 (22.5)	0.108
Creatinina, media (mediana)	0.78 (0.72)	0.76 (0.8)	0.79 (0.7)	0.56
Acido úrico, media (mediana)	5.46 (4.5)	5.97 (5.1)	5.11 (4.5)	0.656
Sodio, media (mediana)	139.26 (139)	139.3 (139)	139.2 (139)	0.986
Potasio, media (mediana)	3.79 (3.8)	3.72 (3.84)	3.84 (3.8)	0.927
Cloro, media (mediana)	103.6 (104)	102.4 (103)	104.4 (104.5)	0.181
Calcio, media (mediana)	7.6 (7.7)	7.65 (7.75)	7.69 (7.7)	0.966
Fósforo, media (mediana)	3.9 (3.8)	3.87 (3.4)	4 (4)	0.44
Magnesio, media (mediana)	1.8 (1.9)	1.94 (2.04)	1.83 (1.895)	0.416
Proteínas totales, media (mediana)	5.9 (5.8)	5.56 (5.4)	6.1 (6.4)	0.086
Albumina, media (mediana)	3.35 (3.5)	3.21 (3.35)	3.44 (3.6)	0.216
TGO, media (mediana)	34.4 (30)	36.4 (32)	33.29 (29)	0.615
TGP, media (mediana)	37.6 (21)	35.4 (27)	39 (21)	0.481
DHL, media (mediana)	643.7 (413)	592.7 (443)	673.7 (383)	0.352
Fosfatasa alcalina, media (mediana)	115.4 (72)	107.7 (94)	119.7 (70.5)	0.82
Tiempo de protrombina, media (mediana)	15.4 (15)	16.3 (15.6)	14.7 (14.4)	0.015
Tiempo de tromboplastina, media (mediana)	30.3 (28)	32 (27.3)	29.17 (28.7)	0.970
* Prueba no paramétrica U de Mann-Whitney				
** EA = evento adverso				

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Marines, G. Informe del Departamento de Epidemiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS, 1999
2. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med* 2005;51
3. Menichetti, F. Infectious complications in neutropenic cancer patients. *Intern Emerg Med* (2010) 5 (Suppl 1):S21-S25
4. Nirmala et al. Applying the Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk scoring in predicting outcome of febrile neutropenia patients in a cohort of patients. *Ann Hematol* (2008) 87:563-569
5. Naurois, J et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v252-v256, 2010
6. NCCN clinical practice guidelines in oncology™. Prevention and treatment of cancer-related infections (V.1.2007) [EB/OL]. <http://www.oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/infections-NCCN.pdf>
7. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis* 2004;39:51-6.
8. Freifeld et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2011;52 (15 February)
9. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al (2000). 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* 18:3038-3051
10. Persson L et al. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol* 2005; 74: 297-303
11. Jeddi et al. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematology* 2010, 15;1:28-32
12. Shaikh et al. Incidence and Impact of Baseline Electrolyte Abnormalities in Patients Admitted with Chemotherapy Induced Febrile Neutropenia. *Journal of Cancer* 2011, 2: 62-66. <http://www.jcancer.org>.
13. Ahn et al. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. DOI 10.1007/s00520-010-0928-4
14. Gomez Roca et al. Factores de mal pronóstico en pacientes internados con neutropenia al inicio del episodio febril. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 385-391.
15. Gharbi et al. Les neutropénies fébriles chimio-induites: à propos de 200 épisodes. Profil clinique, microbiologique et thérapeutique. *Pathologie Biologie* 56(2008) 154-157.