

Leucopenia febril



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

**Instituto Nacional de Cancerología**

**Características clínicas y microbiológicas de los episodios de neutropenia grave y fiebre en pacientes con leucemia Aguda diagnosticados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) durante el 2012**

**Que para obtener la especialidad en:**

**INFECTOLOGÍA**

**Presenta:  
Amy Bethel Peralta Prado**

**Director de Tesis:  
Patricia Volkow Fernández**

**Codirector de Tesis:  
Margarita Torres Tamayo**

**Julio 2014**



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.

Leucemia y Neutropenia febril

**Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Cancerología bajo la Dirección de la  
Dra. Patricia Volkow Fernández**

## Leucemia y Neutropenia febril

Este trabajo de Tesis con presentado por la alumna Amy Bethel Peralta Prado se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal Dra. Patricia Volkow Fernández y la División de Investigación Clínica a cargo de la Dra. María de Lourdes Suárez Roa con fecha 30 de Julio 2014 para su impresión final.

Agradecimientos

**A Dios y a mis padres**

**A Aldo, Dan, José e Ivanna**

**A Ariadna, Sandra, Alexandra y Norma Mateos**

**A mis profesores, por su ejemplo especialmente a Patricia Rodríguez, Patricia Volkow y  
Diana Vilar**

**Y siempre a mi maestro Dr. Gustavo Reyes Terán**

# Leucemia y Neutropenia febril

## **Características clínicas y microbiológicas de los episodios de neutropenia grave y fiebre en pacientes con leucemia Aguda diagnosticados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) durante el 2012**

### INDICE

Glosario	IX
Relación de figuras y tablas .....	X
Resumen .....	XI
Abstract .....	XII
1. Introducción .....	1
2. Antecedentes .....	1
3. Justificación .....	10
4. Pregunta de investigación .....	11
5. Objetivos .....	12
5.1. Objetivo General .....	12
5.2. Objetivos Particulares .....	12
6. Material y Métodos .....	13
6.1. Tipo de estudio .....	13
6.2. Ubicación temporal y espacial .....	13
6.3. Criterios de selección de la muestra .....	13
6.4. Variables .....	13
6.5. Descripción operativa del estudio .....	12
6.6 Definiciones .....	17
6.7. Análisis estadístico .....	19
6.8. Consideraciones éticas .....	20

## Leucemia y Neutropenia febril

7. Resultados.....	21
8. Discusión .....	23
9. Conclusiones .....	24
11. Bibliografía.....	25
12. Anexos.....	28
12.1. Hoja de captura de datos.....	22

**RELACION DE FIGURAS Y TABLAS**

**Gráfico 1.** Edad de los pacientes con leucemia aguda.

**Tabla 1.** Características basales de la población incluida

**Tabla 2.** Motivos de hospitalización en los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda

**Tabla 3.** Régimen de Quimioterapia

**Tabla 4.** Principales sitios de infección documentados en los eventos infecciosos

**Tabla 5.** Causas de bacteremia

**Tabla 6.** Microorganismos identificados en bacteremias

**Tabla 7.** Desenlaces infecciosos calculados para cada evento y generales de los pacientes con leucemia aguda.



## Leucemia y Neutropenia febril

### RESUMEN

**Antecedentes y justificación:** Los pacientes con leucemia aguda sometidos a quimioterapia mielosupresora; frecuentemente cursan con neutropenia febril; este síndrome es la principal causa de hospitalización prolongada. La mayoría de los pacientes cursan con fiebre de origen incierto y se asocia a bacteremia por bacilos gramnegativos. La frecuencia de sepsis grave en algunas cohortes es de 80%; 66.4 por 1000 pacientes. La mortalidad en pacientes con choque séptico y neutropenia llega hasta el 88%.

En el INCan cada año se diagnostican más de 100 pacientes con leucemia aguda, de los que 60 a 70% requieren hospitalización para manejo de complicaciones asociadas a la quimioterapia, especialmente infecciosas; esta complicación incrementa la morbi y mortalidad así como gastos por hospitalización. Consideramos necesario estimar las causas principales del síndrome de neutropenia febril en pacientes del INCan con leucemia aguda así como los aspectos sociodemográficos, clínico-radiológicos y microbiológicos que nos proporcionen información necesaria para realizar adecuadas intervenciones profilácticas y terapéuticas.

**Objetivos:** Describir las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los episodios de neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda diagnosticados en 2012, hospitalizados el Instituto Nacional de Cancerología en el 2012

**Pacientes:** Mayores de 16 años con leucemia aguda de estirpe mieloide o linfoide confirmado morfológico, inmunofenotipificación, inmunohistoquímica diagnosticados durante 2012 y atendidos el Instituto Nacional de Cancerología; que hayan iniciado tratamiento antineoplásico y hayan completado al menos el primer ciclo de quimioterapia.

**Exclusión.** Pacientes que hayan fallecido antes de recibir su primer ciclo de quimioterapia

### Plan de trabajo y metodología:

Cohorte Retrospectiva con mediciones repetidas Cohorte Longitudinal

Se tomarán los datos del expediente electrónico de los pacientes que cumplan con criterios de inclusión. Se capturaron todas las variables para cada hospitalización en la que hayan presentado neutropenia febril sin límite en el número de cada una de ellas

Se analizarán los datos según el tipo de quimioterapia recibida, el tipo de bacteremia: primaria, secundaria, en el caso de bacteremia primaria se clasificará en relacionada a daño de mucosas, infección endógena secundariamente con infección de catéter. Se definirá la presencia de Colitis neutropénica y se les analizarán sus hospitalizaciones y evolución clínica a dos años a partir de 2012, asimismo se documentarán todos los cuadros de mucositis

Los pacientes que ingresaron para tratamiento se clasificarán en complicados versus no complicados, entre los complicados se distinguirán causas infecciosas y no infecciosas; así como en tiempo de instalación del catéter venoso central, tipo de catéter y sitio de instalación (larga estancia).

Las infecciones se agruparán en infecciones con germen aislado y sin aislamiento; en caso de aspergilosis se clasificarán según las guías de la IDSA en posible, probable y probada.

Se describirán otras intervenciones terapéuticas que pueden afectar la evolución del cuadro clínico así como la respuesta inflamatoria; particularmente el uso de FEC; transfusiones sanguíneas y nutrición parenteral.

Se identificará la cantidad en gramos para cada antimicrobiano usado así como la determinación de la dosis diaria administrada según las guías de la OMS para cada antimicrobiano y se correlacionará con la presencia de cepas resistentes.

## Leucemia y Neutropenia febril

Los desenlaces clínicos serán: muerte, remisión (pacientes que continuarán seguimiento ambulatorio de control) y desconocido (referido a otro hospital o negación a continuar tratamiento). En los casos de máximo beneficio, serán considerados como muerte y según la evolución clínica se atribuirá a la progresión de la neoplasia o a progresión infecciosa.

Se compararán los datos con el mismo número consecutivo de hospitalización, primera y última de ellas con los de otros pacientes a partir de 2012 a 2014

Se compararán los datos para cada hospitalización del mismo paciente

### **Análisis estadístico**

Se analizaron los resultados con el método SPSS versión 21

Se utilizó estadística analítica: Las variables cuantitativas se expresan como medias + desviación estándar (DE) y las cualitativas como frecuencias simples y porcentajes.

Las diferencias entre ambos grupos se analizarán con la prueba de T de Student o Mann Whitney U test. Un valor de  $p < 0.05$  se considerará estadísticamente significativo

**PALABRAS CLAVE.** Leucemia aguda, Neutropenia febril, bacteremia

## INTRODUCCIÓN

### Antecedentes:

Los pacientes con cáncer tienen mayor predisposición para enfermedades infecciosas comparados con la población general, el riesgo es 10 veces mayor para presentar sepsis, contribuyendo del 2.3 al 5% de sepsis grave y choque séptico; la mortalidad en estos pacientes asciende hasta a 30 veces más, comparado con la población general; se estima que 10% de las muertes en pacientes con cáncer son por sepsis. (1-7)

La neutropenia grave (menos de 500cel/mm<sup>3</sup>) es una consecuencia de la quimioterapia mielosupresiva en pacientes con leucemia aguda y se asocia a un incremento en la frecuencia y gravedad morbi-mortalidad y costos por hospitalización asociado a hospitalizaciones por causas infecciosas. (1)

La neutropenia febril es un síndrome frecuente en estos pacientes y es la principal causa de hospitalización prolongada y falla orgánica en pacientes en quimioterapia. La incidencia en tumores sólidos es de 10 al 30%; y 7.6 de cada 1000 pacientes desarrollan sepsis grave; la incidencia es mayor en pacientes con neoplasias hematológicas, siendo de hasta 80% 66.4 por 1000 pacientes cursan con sepsis grave. La mayoría de los pacientes cursan con fiebre de origen incierto y se asocia a bacteremia por bacilos gramnegativos. La mortalidad en pacientes con choque séptico y neutropenia es de hasta 88%, en una media de tiempo de 2.5 días. Los costos estimados en 2008 por los Instituto Nacionales de Estados Unidos (National Institutes of Health) fueron de \$93.2 billones de dólares. (4,6-10)

Los agentes quimioterápicos, la radioterapia, el uso de glucocorticoides e hiperglucemia alteran la función de los neutrófilos y retardan la recuperación de los mismos. Los tres factores más importantes en determinar el riesgo de infección en pacientes con neutropenia son: la tasa de caída de neutrófilos, el grado de neutropenia y la duración de la misma. (6,7)

El riesgo de infecciones graves o invasivas es inversamente proporcional a la cuenta total de neutrófilos, y tiene una relación directa con la duración de la neutropenia. La frecuencia de infecciones es mayor cuando los neutrófilos son menores a  $1.0 \times 10^9/L$ , sin embargo la gravedad se incrementa cuando caen por debajo de  $0.5 \times 10^9/L$  (neutropenia grave), particularmente cuando es menor a  $0.1 \times 10^9/L$  (neutropenia profunda o Grado 4). (1,11)

## Leucemia y Neutropenia febril

La mediana de tiempo del nadir de neutrófilos, ocurre al final, de la segunda semana, frecuentemente entre los días 10 y 14. Una cuenta de linfocitos menor de  $0.7 \times 10^9/L$  en el día 1 del tratamiento citotóxico se asocia con mayor riesgo de neutropenia febril. (1,11)

La duración de la neutropenia se asocia directamente con el riesgo de infecciones; estrictamente todos los pacientes con neutropenia grado 4 de más de 3 semanas, cursan con algún tipo de infección. La persistencia de neutropenia después de la fiebre, resulta en baja respuesta a al manejo antiinfeccioso, y mayor frecuencia de complicaciones, si se prolonga a más de 15 días, la tasa de respuesta es de 32%, en cambio es de 95% cuando es menor a 7 días. (11, 12)

La clasificación del riesgo de neutropenia sirve para identificar a los pacientes que requieren hospitalización y estratificar a aquellos que se beneficiarían con el inicio de antifúngicos, el sistema más utilizado es el MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cáncer) ya que toma en cuenta características del paciente como la edad y comorbilidades, propias de la neoplasia (tipo de tumor y síntomas), así como del cuadro actual (hipotensión, deshidratación). (13)

Los regímenes de quimioterapia se clasifican en alto, mediano y bajo riesgo para neutropenia febril siendo de  $> 20\%$ , de 20 al 5% y  $<5\%$ , respectivamente. (10)

Las antraciclinas (doxorubicina), taxanos (docetaxel), alquilantes (ciclofosfamida) e inhibidores de la topoisomerasa (etoposido), gemcitabina y vinorelbina son particularmente citotóxicos. Otros factores de riesgo para fiebre y neutropenia son: edad mayor de 65 años, neutropenia preexistente, comorbilidades, infecciones previas, disfunción celular y humoral, esplenectomía, presencia de catéteres venosos, lesión de la barrera mucosa historia de quimioterapia o radioterapia previa y uso de 3 o más agentes quimioterápicos. (2,3,14,15)

En estudios descriptivos realizados en el Instituto Nacional de Cancerología, se describió una incidencia de neutropenia febril de 66.1%. Los esquemas de quimioterapia más asociados fueron: HyperCVAD e IDA-FLAG, con una media de duración de 11.62 días, requiriendo el uso de antifúngicos en casi 60% de los casos y voriconazol solo en 10%. Con una mortalidad por neutropenia febril fue de 11.6%. (16)

En 60% de los casos de fiebre y neutropenia, no se identifica el foco infeccioso debido a la ausencia de respuesta inflamatoria y de otros signos de infección (edema y eritema). (1,8,9)

## Leucemia y Neutropenia febril

La microbiología en pacientes con fiebre y neutropenia ha variado en el tiempo, en la última década, los enterococos en especial *Enterococcus faecium* han incrementado su prevalencia siendo la tercer causa de bacteremia; especialmente en pacientes con alteración de la barrera mucosa. Los microorganismos más frecuentes son *Staphylococcus coagulasa negativa* (CoNS), *S aureus*, bacilos Gram-negativos y *C albicans*. Entre los gramnegativos destacan *Pseudomonas spp*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp*, *Proteus spp*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium spp*, estas infecciones pueden ser letales en pacientes con leucemia aguda. Los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) mieloma, macroglobulinemia de Waldenström y trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TACH); tienen disfunción de las células B y son susceptibles a infecciones por microorganismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitides*). Los anticuerpos monoclonales, como el Alemtuzumab incrementan el riesgo de infección para *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus (CMV) (1, 14-19)

Los microorganismos asociados frecuentemente son comensales de la superficie afectada; por ejemplo; las lesiones periodontales y cavidad oral se asocian a *S. viridans*; la mucositis gastrointestinal incrementa el riesgo de *E coli*, *K pneumoniae*, *Enterobacter spp.* y *Staphylococcus spp.* *Candida spp*, *Clostridium spp*, *Lactobacillus spp* y *Bacteroides spp.* (11)

En México, en un estudio realizado en 2006 por Ugarte-Torres, y cols. En 68 pacientes con leucemia y neutropenia febril; se documentaron 26.8 bacteremias de 108 eventos febriles; los gérmenes aislados fueron principalmente bacilos gramnegativos, siendo el más frecuente *Escherichia coli* seguido de cocos grampositivos (*Staphylococcus epidermidis*) y hongos (*Candida tropicalis*). La mortalidad global fue de 30.6%; las muertes relacionadas a infección fueron de 14.5 a 19.6%. (20)

Los sitios más frecuentes de infección son las membranas mucosas, la piel y el tracto respiratorio, la bacteremia es frecuente en mucositis y portadores de catéteres intravenosos; ésta última se atribuye 20% a 30% de las bacteremias nosocomiales. (1,18)

La mucositis orofaríngea (MO) es la complicación más frecuente e incapacitante de la quimio y radioterapia, se presenta en 10 al 75% de los pacientes en quimioterapia y más del 75% de los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas, consiste en 4 fases: inflamatoria, epitelial, ulcerativa y de cicatrización. (19-24)

## Leucemia y Neutropenia febril

El papel de la mucositis fue descrito por primera vez en 2004, el proceso inicia como una complicación inflamatoria del tratamiento antineoplásicos y ocurre en 3 pasos: (1) Iniciación; se debe a la generación de radicales libres e inducción de apoptosis, (2) sobreexpresión, con generación de factor nuclear  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), resultante en la producción de citocinas proinflamatorias, (3) amplificación y señalización de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL1 e IL6). Juega un papel importante en la fisiopatología de la bacteremia ya que incrementa el riesgo de diseminación hematológica de origen gastrointestinal la incidencia de Bacteremia es de 6%; y la muerte atribuible es del 10%. (2,3, 22-24)

Debido a la neutropenia y otras complicaciones de la quimioterapia, los pacientes cursan con escasos signos y síntomas y a veces inespecíficos; ante esta complejidad de manifestaciones; se han diseñado criterios diagnósticos clínicos y radiológicos: fiebre, dolor abdominal, y engrosamiento de la pared intestinal  $>4\text{mm}$  por ultrasonografía o tomografía. (25)

La neumonía es la principal causa de muerte durante la quimioterapia de inducción en pacientes con leucemia aguda. (26)

En un estudio que incluyó 801 registros de pacientes en inducción de quimioterapia por leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia aguda linfocítica (LAL) y síndrome mielodisplásico (SMD); 11% presentaron neumonía al inicio de la quimioterapia y 21% la desarrollaron durante el tratamiento. La mortalidad asociada a neumonía fue de 17%; estos tuvieron mayor estancia hospitalaria, mayor estancia en UTI y los costos hospitalarios se incrementaron al 49%, comparado con los pacientes sin neumonía  $P < 0.001$ . (26)

En un estudio de 63 pacientes con leucemia aguda en inducción con quimioterapia; 46% desarrollaron nuevos eventos respiratorios; de estos, 66% tuvieron falla respiratoria aguda ( $\text{paO}_2 / \text{FiO}_2 < 200\text{mmHg}$ ), con una mortalidad de 58%. (27)

Las infecciones fúngicas invasivas, particularmente la aspergilosis, tienen una mortalidad atribuible del 48%. (28)

La incidencia de aspergilosis invasiva en pacientes con leucemia mieloide aguda es de 10% durante el periodo de post-inducción o consolidación y contribuye a 30% de las

Leucemia y Neutropenia febril

infecciones fúngicas invasivas. La mortalidad atribuible a aspergilosis es de 30 al 40. (29,30)

Entre los factores de riesgo para aspergilosis invasiva se encuentran: edad avanzada, polimorfismo IL-10, APACHE II >11, incremento en la reserva de hierro, recaída después de trasplante de médula ósea, trasplante entre Mayo y Septiembre, renovación o reconstrucción de hospitales, uso de esteroides, neutropenia grave por más de 10 días, terapia inmunosupresora de células T. Existen criterios de certeza de la enfermedad ya que es difícil estimar el valor patógeno de *Aspergillus* spp. en los cultivos respiratorios. (11)

La EORTC (European Organization for Research in Treatment of Cancer), clasifica a la aspergilosis pulmonar en posible, probable y probada; la aspergilosis probada requiere documentación histopatológica de la infección y un cultivo positivo de un sitio estéril. La aspergilosis probable requiere por lo menos de un criterio de cada una de las tres siguientes categorías: factores del huésped, manifestaciones clínicas (signos, síntomas y hallazgos radiológicos) y evidencia microbiológica o galactomanano o b-glucano positivo. Se considera aspergilosis posible cuando se cuentan con los criterios clínicos o radiológicos sin la evidencia micológica (31)

A partir de la década de los 80s, se introdujo como parte del tratamiento la colocación de catéter venoso central de larga estancia, mejorando la calidad de vida de los pacientes con cáncer ya que requieren de la administración de quimioterapia, antimicrobianos y componentes sanguíneos y las punciones repetitivas se asocian a complicaciones locales, dolor, riesgo de extravasación, poca tolerancia por parte de los pacientes, y complicaciones infecciones, tromboflebitis, endocarditis, y dermatitis. (12,32,33)

Las infecciones relacionadas a catéteres intravasculares son una de las principales causas de morbi y mortalidad en pacientes con cáncer y se asocian mayores costos hospitalarios. La tasa de infecciones se estima de 1 a 1.9 por 1,000 días catéter. Los cuatro tipos de catéteres venosos centrales (CVC) más usados son: tunelizados (Hickman, Arrow y Broviac), no tunelizados centrales de colocación subclavia, puerto (PORTA-CATH) y central periférico llamados PICCs. (17,32,33)

La infección de los catéteres no tunelizados se relaciona a colonización extraluminal del catéter y menos frecuentemente a diseminación hematógena. Sin embargo en los CVC

## Leucemia y Neutropenia febril

tunelizados o catéter puerto, la infección intraluminal es la ruta más frecuente de infección. (6,17,32)

Las técnicas diagnósticas de bacteremia relacionada a catéter venoso central son cuantitativas y cualitativas. Los sistemas cualitativos de hemocultivo permiten inferir de acuerdo a tiempo de positividad qué inóculo es mayor, con la diferencia del tiempo de crecimiento bacteriano mayor de dos horas entre dos cultivos tomados de punción periférica comparados con los tomados a través del lumen de catéter, ya que existe una relación inversa entre el tamaño de inóculo bacteriano y el tiempo de positividad que registra el equipo. (32,33)

En relación al cultivo de la punta del catéter existen varias técnicas, quizá la más utilizada por su sencillez es la técnica semicuantitativa en un cultivo por rodamiento con desarrollo igual o más de 15 UFC (unidades formadoras de colonias). El problema es que solo identifica la bacterias en la pared externa del catéter; las técnicas de sonicación del catéter que permiten adicionalmente identificar bacterias en el interior del lumen del catéter y se considera significativo un desarrollo mayor o igual a 100 UFC. (32,33)

Los factores que incrementan el riesgo de infección del catéter especialmente para levaduras es uso de nutrición parenteral, soluciones intravenosas y emulsiones lipídicas que promueven el crecimiento de *C parapsilosis* y *Malassezia furfur*, (32,33)

Las complicaciones relacionadas al catéter son agudas o retardadas: (32,33)

Agudas: 1) relacionadas al procedimiento: disritmias, malposición o enrollamiento, lesión nerviosa, neumotórax, hemotórax, hidrotórax, hemomediastino; 2) vasculares: émbolos, punción arterial, fístula arteriovenosa, hematoma, obstrucción por coágulos; 3) infecciosos: bacteriemia, celulitis, osteomielitis, artritis séptica.

Retardadas: flebitis postinserción, compresión extrínseca oclusión del catéter por precipitación de fármacos, trombosis, fragmentación e infección.

En un análisis retrospectivo de 213 pacientes oncológicos con catéteres de larga estancia, 62% de los cuales tenían neoplasias hematológicas; 66% eran central periférico, 22% Hickman y 13% puerto; la mediana de estancia fue de 104 días para los catéteres Hickman, 59 días para los catéteres periféricos y 280 días para los catéteres puerto. En 60% de las infecciones se aisló el microorganismo, de los que *Pseudomonas aeruginosa* fue el más frecuente (42%), seguido de hongos filamentosos en 25%, *Staphylococcus*



## Leucemia y Neutropenia febril

*aureus* en 16% y *Escherichia coli* en 16%. (32) Las indicaciones de retiro el catéter son las siguientes:(33,34)

1. Catéter fácilmente reemplazable (a corto plazo o periférico)
2. Sepsis o bacteremia persistentes (más de 48 a 72 horas)
3. Complicaciones locales (signos locales de infección: en catéter puerto o tunelizado)
4. Complicaciones a distancia (embolismo pulmonar o periférico (en catéteres arteriales)
5. Infección relacionada al catéter en portadores de un dispositivo Intravascular (válvula protésica, marcapasos, desfibrilador
6. Micoorganismos difíciles de erradicar (*S aureus*, *Bacillus* spp, *Corynebacterium* JK, *Pseudomonas* spp, Micobacterias y hongos)
7. Catéter reemplazados por guía y que la punta del catéter retirado indique colonización significativa
8. Recurrencia después del retiro de antimicrobianos
9. Inestabilidad hemodinámica

El manejo de la fiebre y neutropenia en las últimas tres décadas incluye la administración inmediata de antimicrobiano basado en las guías internacionales de tratamiento y adaptado a la epidemiología hospitalaria, la prevalencia de gérmenes aislados y tasas de resistencia, marcadores tempranos de infección fúngica y bacteriana. Debido al mal pronóstico y alta prevalencia de neutropenia febril; recientemente se han establecido medidas preventivas o terapia anticipada como uso de antimicrobianos, antifúngicos y factores de crecimiento. (35-37)

La administración de G-CSF incrementa la cuenta de neutrófilos, disminuye la duración y gravedad de la neutropenia y reduce el riesgo de infecciones graves. Sin embargo, no se recomienda su uso rutinario, algunos autores sugieren reservar su uso en pacientes con infecciones documentadas que no responden adecuadamente al tratamiento específico, en infecciones fúngicas e infecciones graves. Sin embargo se recomienda el uso como profilaxis en pacientes de alto riesgo de un episodio febril (>20%) y que se espera neutropenia prolongada (>10 días) ya que reduce la incidencia de neutropenia febril e infecciones, así como los costos relacionados a complicaciones infecciosas, reducción del

Leucemia y Neutropenia febril

tiempo de hospitalización y el tiempo de recuperación hematológica; sin embargo no se ha documentado mejoría en la supervivencia. (1,35-38)

En cambio, la profilaxis con antimicrobianos, especialmente con quinolonas, se asocia a disminución en la mortalidad e incidencia de infecciones, sin embargo también se relaciona con la presencia de microorganismos resistentes. (39)

El uso de fluoroquinolonas y de bloqueadores H2 se han asociado al desarrollo de bacteremia por estreptococos. Los microorganismos del grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.) son asociados frecuentemente a resistencia a antimicrobianos. Entre los factores de riesgo independientes para bacteremia por ESKAPE resistentes se encontraron: otras comorbilidades, uso previo de antimicrobianos, presencia de catéteres o sondas urinarios, así como el uso inapropiado de antimicrobianos profilácticos. (1,21,39)

La ceftazidima es el régimen inicial para el tratamiento de los pacientes con fiebre y neutropenia, sin embargo debido a la actividad limitada contra Gram positivos, se han realizado diversos estudios probando otros tratamientos. (36, 40,41)

En un estudio de 48 pacientes pediátricos con neutropenia, 86% con neoplasias hematológicas, 26 recibieron meropenem y 22 ceftazidima, no encontraron diferencias en tiempo de estancia, recurrencia de infección. (41)

La medición del consumo de antibióticos se puede realizar con diversas unidades de medida, de las que la más usada es la dosis diaria definida (DDD) entre 100 estancias ya que permite hacer comparaciones entre hospitales. (42)

Recientemente, la resistencia a antimicrobianos se ha convertido en un problema de salud pública mundial. El uso indiscriminado de antimicrobianos es el factor más importante en la emergencia de nuevas cepas resistentes. Los pacientes con inmunosupresión por quimioterapia o trasplante tienen mayor riesgo de colonización por estas cepas, otros factores de riesgo son: colonización o infección previa con cepas resistentes; administración de antimicrobianos de amplio espectro como profilaxis y manejo de fiebre y neutropenia especialmente dentro del último mes; sin embargo también se han relacionado a: estancia prolongada, hospitalizaciones repetidas, catéteres urinarios. Los microorganismos asociados frecuentemente son comensales de la superficie afectada; por ejemplo; las lesiones periodontales y cavidad oral se asocian a *S. viridans*; la

## Leucemia y Neutropenia febril

mucositis gastrointestinal incrementa el riesgo de *E coli*, *K pneumoniae*, *Enterobacter* spp. y *Staphylococcus* spp. *Candida* spp, *Clostridium* spp, *Lactobacillus* spp y *Bacteroides* spp. (11, 21,23,39,43)

En el INCan cada año se diagnostican más de 100 pacientes con leucemia aguda, de los que 60 a 70% requieren hospitalización para manejo de complicaciones asociadas a la quimioterapia, especialmente infecciosas; incrementando la morbi y mortalidad así como gastos por hospitalización. Consideramos necesario estimar las causas principales del síndrome de neutropenia febril en pacientes del INCan con leucemia aguda así como los aspectos sociodemográficos, clínico-radiológicos y microbiológicos que nos proporcionen información necesaria para realizar adecuadas intervenciones profilácticas y terapéuticas.

## **JUSTIFICACIÓN**

El síndrome de neutropenia febril secundaria a quimioterapia en pacientes con Leucemia aguda implica una elevada morbilidad, condicionando un incremento en los desenlaces de mortalidad, estancia hospitalaria, gastos por hospitalización, y un mayor uso de antibióticos y antifúngicos de amplio espectro con un impacto importante en la calidad de vida de los enfermos.

El sitio de infección es documentado solo en 40-50% de los casos, y el tratamiento anticipado o el inicio temprano de antibióticos orientados en la epidemiología hospitalaria logran el control de los síntomas y disminuyen las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria.

En México existen pocos estudios de neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda y la mayoría de estos se han realizado en grupos pediátricos; por otro lado, el estudio más reciente que encontramos en la bibliografía electrónica es del año 2006. Prácticamente se desconoce la epidemiología local y actual de este grupo de pacientes. Existen intervenciones terapéuticas que pueden afectar la evolución del cuadro clínico así como la respuesta inflamatoria y presencia de microorganismos resistentes; particularmente el uso de FEC; transfusiones sanguíneas, nutrición parenteral y uso de antimicrobianos de amplio espectro durante largo plazo.

En el INCan, cada año se diagnostican más de 100 pacientes con leucemia aguda, de los que 60 a 70% requieren manejo intrahospitalario por las complicaciones infecciosas. Consideramos que conocer los aspectos sociodemográficos y microbiológicos, así como las características de presentación clínico-radiológica permitirá desarrollar estrategias terapéuticas y profilácticas en estos pacientes con un impacto favorable en la sobrevida y otros desenlaces clínicos. Es por eso que nos plantamos la siguiente pregunta:

## Leucemia y Neutropenia febril

¿Cuáles son las Características clínicas y microbiológicas de los episodios de neutropenia grave y fiebre en pacientes con leucemia Aguda diagnosticados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) durante el 2012?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primario**

Describir las características clínicas y microbiológicas de los episodios de neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda diagnosticados en 2012

### **Objetivos secundarios**

Describir las características clínicas y microbiológicas y los desenlaces de los episodios de neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda diagnosticados en 2012

Describir la presentación clínica de los eventos de neutropenia febril

Caracterizar los aislamientos microbiológicos y su patrón de sensibilidad

Describir los desenlaces clínicos (mortalidad y mortalidad asociada a infecciones) y la supervivencia de los pacientes de esta cohorte

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño del estudio**

Cohorte Retrospectiva con mediciones repetidas

### **Estrategias metodológicas.**

#### **Selección de la población:**

Pacientes  $\geq$  de 16 años con leucemia aguda de estirpe mieloide o linfoide confirmado por histopatología, e inmunohistoquímica diagnosticados durante 2012 y atendidos el Instituto Nacional de Cancerología.

**Inclusión.** Pacientes con diagnóstico reciente de leucemia aguda en quimioterapia de inducción y hayan completado al menos el primer ciclo de quimioterapia.

**Exclusión.** Pacientes que hayan fallecido antes de recibir su primer ciclo de quimioterapia o que no acepten tratamiento

#### **Tamaño de la muestra:**

Por la naturaleza del estudio la muestra esperada aproximadamente será de 60 pacientes. Se incluye un análisis preliminar.

### **Variables.**

#### **Relacionadas con los pacientes y características sociodemográficas:**

Edad

Sexo

Residencia

Ocupación

Escolaridad en años completados

Nivel socioeconómico asignado por trabajo social

Ingreso familiar

Comorbilidades: Hipertensión, diabetes mellitus, obesidad (IMC), diagnóstico de otra neoplasia, infección por el VIH y/o enfermedades reumáticas.

Peso, Talla, IMC

#### **Primera hospitalización**

Leucemia y Neutropenia febril

Tipo de neoplasia, estadificación, fecha de diagnóstico

Fecha de ingreso al INCAN primera hospitalización

Recaídas (numérico)

Fecha de inicio de quimioterapia

Esquema de quimioterapia

Numero de Esquema de quimioterapia

Tratamiento adyuvante: cirugía, radioterapia

Fecha de colocación del catéter venoso central

Tipo de catéter

Complicaciones durante la colocación del catéter

Fecha de retiro \_\_\_-/\_\_\_7\_\_\_ no aplica

Motivo del retiro \_\_\_-/\_\_\_7\_\_\_ no aplica

Fecha de última curación del catéter

### **Para cada episodio de neutropenia**

Número de hospitalización por neutropenia

Fecha de ingreso

Motivo de ingreso

Fecha de administración de la quimioterapia

Fecha de inicio de la neutropenia \_\_\_-/\_\_\_7\_\_\_ no aplica

Esquema de QT que recibió

Días de neutropenia

Fecha de inicio de la fiebre

MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)

Requirió manejo en UTI \_\_\_-/\_\_\_7\_\_\_ no aplica

Síntomas de bacteremia relacionada a uso de catéter

Síntomas de mucositis

Diagnóstico clínico del episodio de fiebre y neutropenia

Mucositis

Inflamación

Dolor abdominal

Diarrea

Úlceras

Hallazgos radiológicos: distensión de asas, edema interasa, coprostasis

Tipo de bacteriemia.



## Leucemia y Neutropenia febril

- Bacteremia primaria

  - Daño a mucosas

  - Sin daño a mucosas

- Bacteremia relacionada catéter venoso central

- Bacteremia secundaria (IVU, neumonía, celulitis, abscesos, empiema, meningitis)

## Colitis neutropénica

### Neumonía

- Sin germen aislado

- Bacteriana

- Viral

- Fúngica:

  - Cándida

  - Aspergillus (posible, probable y definitivo)

  - Otros hongos y cual

## Biometría hemática

- Leucocitos totales

- Neutrófilos totales

- Linfocitos totales

- Basofilos

- Eosinófilos

- Hemoglobina

- Plaquetas

## Química sanguínea

- Glucosa

- Urea

- Nitrógeno urémico

- Creatinina

## Pruebas de función hepática

- Bilirrubinas totales

- Bilirrubina directa

- Bilirrubina indirecta

- Proeínas totales

- Albúmina

- AST/ALT

- Fosfatasa alcalina (Falc)

Leucemia y Neutropenia febril

Deshidrogenasa láctica (DHL)

Galactomanano (GMN)

Velocidad de sedimentación globular (VSG)

Proteína C reactiva (PCRe)

Cultivos tomados (fecha e tome, tiempo positividad y resultado del aislamiento y sensibilidad microbiológica)

Hemocultivos periféricos

Expectoración

Orina

LCR

Profilaxis (en los últimos tres meses)

Trimetoprim/sulfametoxazol

Ciprofloxacino

Fluconazol

Aciclovir

Terapéuticos

Régimen de antimicrobianos y antifúngicos; Días de tratamiento

Numero de transfusiones

Paquetes globulares, Aféresis de plaquetas

Uso y dosis de estimulantes de crecimiento de colonias

Tiempo de estancia hospitalaria en días

Motivo de egreso

Desenlaces clínicos: curación, mejoría, muerte

Muertes en general, muertes atribuibles a infección y muertes atribuibles a la progresión del cáncer

### **Hallazgos radiológicos:**

Cráneo. 0 Normal, 2. Edema, 2, isquemia, 3. Hemorragia, 4. Metástasis, 5, Hiperintensidad meníngea, 6. Reforzamiento en anillo, 7. Otros

TAC Tórax. 0. Normal, 1. Consolidación, 2, Neumonía de focos múltiples, 3, Vidrio despulido, 4 Patrón milliar, 5. Patrón reticular. 6. Macronódulos, 7, signo del halo, 8. Halo inverso, 9. Tumoración, 8. Derrame pleural, 9 Cavitacones 10. DP loculado 11. Otros.

Rx Abdomen distensión de asas, edema interesa, coprostasis

TAC Abdominopélvica. 0. Normal, 1.Hepatomegalia, 2. Esplenomegalia, 3. Hidronefrosis, 4 Aire libre, 5. Neumatosis intestinal 6. Ileitis, 7. Colitis, 8. Tumoraciones, 9. Tumoraciones abscedadas, 10. Abscesos/tumoraciones con presencia de gas, 11. Adenopatías retroperitoneales, 12. Otros

## DEFINICIONES

En todos los casos se consignará el tipo de neoplasia y el estadio de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

**El esquema de quimioterapia se clasificará en:**

0		Ninguno
1	7+3 ATRA	Etopósido + esteroides
2	7+3	Esteroides
3	HIDAC	Fludarabina + ciclofosfamida
4	HiperCVAD	Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona
5	BUCY	Busulfán, Ciclosporina
6	HiperCVAD + R	Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona + rituximab
7	POMP	6 mercaptopurina, vincristina, metotrexate y prednisona
8	IdaFLAG	Idarrubicina, fludarabina, citarabina y FEC-G
9	Otros	

## Estadificación del riesgo según la escala MASCC

Se clasificarán según el riesgo de Bacteremia y complicaciones por sepsis con escala MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer al ingreso:  $\geq 21$  puntos se considera bajo riesgo con mortalidad  $<1\%$ . 15 a 20 puntos. Riesgo intermedio y  $<15$  puntos, riesgo alto

Característica	Puntuación
Gravedad de la enfermedad	
Ausencia de síntomas o síntomas leves	5
Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	4
Tumor sólido o ausencia de infección fúngica en tumor hematológico	4
Paciente ambulatorio	3
Ausencia de deshidratación	3
Edad $<60$ años	2

Leucemia y Neutropenia febril

**Neutropenia febril.** Una determinación de temperatura de 38.3 o de 38.0 durante una hora en un paciente con neutropenia

**Daño a mucosas.**

1. Paciente en trasplante alogénico de células hematopoyéticas con uno de los siguientes:
  - a. Toxicidad gastrointestinal grado III o IV
  - b. Diarrea  $\geq 1$  litro en un periodo de 24 horas durante los 7 días de hemocultivos positivos
2. Neutropenia ( $< 500$  cel/mm<sup>3</sup>) en los 3 días previos al hemocultivo positivo.

**Bacteremia relacionada a daño a mucosas.**

Presencia de un signo o síntoma de daño a mucosas hemocultivo con *Bacteroides* spp., *Candida* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Fusobacterium* ó

Presencia de un signo o síntoma de daño a mucosas hemocultivo con *Streptococcus* del grupo viridans sin otros microorganismos

**Bacteremia relacionada al catéter central.** Se tomará la técnica cualitativa; cuando la diferencia de tiempo del crecimiento en hemocultivo del catéter sea superior a 2 horas comparado con el periférico en muestras tomadas simultáneamente

**Bacteremia primaria.**

Hemocultivos positivos sin evidencia de infección en otros sitios.

Bacteremia relacionada a infección del catéter central. Por lo menos uno de los siguientes: fiebre ( $> 38^\circ$ ), escalofríos, hipotensión; más bacteremia confirmada en pacientes por lo menos con más de un día de permanencia del catéter. En el caso de microorganismos comensales: (difteroides [*Corynebacterium* spp. no *C. diphtheriae*], *Bacillus* spp. [no *B. anthracis*], *Propionibacterium* spp., *Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Streptococcus viridans*, *Aerococcus* spp., y *Micrococcus* spp.) se requerirán dos o mas cultivos tomados en tiempos diferentes

**Dosis Diaria definida/100 estancias.** Es la dosis de diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos.

**Estancia hospitalaria.** Una cama de hospitalización ocupada por un día.

Leucemia y Neutropenia febril

### **DESCRIPCIÓN DEL PROCESO:**

Se tomarán los datos del expediente electrónico de los pacientes que cumplan con criterios de inclusión

Se capturarán todas las variables para cada hospitalización en la que hayan presentado neutropenia febril sin límite en el número de cada una de ellas

Las variables sociodemográficas solo se tomarán durante la primer hospitalización.

Se analizarán los datos según el tipo de quimioterapia recibida, el tipo de bacteremia: primaria, secundaria, en el caso de bacteremia primaria se clasificará en relacionada a daño de mucosas, infección endógena secundariamente con infección de catéter. Se definirá la presencia de Colitis neutropénica y se les analizarán sus hospitalizaciones y evolución clínica a dos años a partir de 2012, asimismo se documentarán todos los cuadros de mucositis

Los pacientes que ingresaron para tratamiento se clasificarán en complicados versus no complicados, entre los complicados se distinguirán causas infecciosas y no infecciosas; así como en Portadores de catéter de larga estancia

Las infecciones se agruparán en infecciones con germen aislado y sin aislamiento; en caso de aspergilosis se clasificarán según las guías de la IDSA en posible, probable y probada.

Se describirán otras intervenciones terapéuticas que pueden afectar la evolución del cuadro clínico así como la respuesta inflamatoria; particularmente el uso de FEC; transfusiones sanguíneas y nutrición parenteral.

Se identificará la cantidad en gramos para cada antimicrobiano usado así como la determinación de la dosis diaria administrada según las guías de la OMS para cada antimicrobiano y se correlacionará con la presencia de cepas resistentes.

Los desenlaces clínicos serán: muerte, remisión (pacientes que continuarán seguimiento ambulatorio de control) y desconocido (referido a otro hospital o negación a continuar tratamiento. En los casos de máximo beneficio, serán considerados como muerte y según la evolución clínica se atribuirá a la progresión de la neoplasia o a progresión infecciosa.

Se compararán los datos con el mismo número consecutivo de hospitalización, primera y última de ellas con los de otros pacientes a partir de 2012 a 2014

Se compararán los datos para cada hospitalización del mismo paciente

### **Análisis estadístico.**

Se analizarán los resultados con el método SPSS versión 21

Se utilizará estadística analítica: Las variables cuantitativas se expresan como medias + desviación estándar (DE) y las cualitativas como frecuencias simples y porcentajes.

Las diferencias entre ambos grupos se analizarán con la prueba de T de Student o Mann Whitney U test. Un valor de  $p < 0.05$  se considerará estadísticamente significativo

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Por la naturaleza del estudio retrospectivo y descriptivo no se requiere del consentimiento informado de acuerdo a los lineamientos establecidos internacionalmente (Declaración de Helsinki), y normada por la legislación mexicana (Ley General de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud). Se considera:

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

CATEGORÍA I: Aquellos proyectos que a consideración del investigador correspondan a una investigación sin riesgo de acuerdo al artículo 17 del Reglamento podrán ser enviados para EVALUACIÓN EXPEDITA siempre y cuando el investigador principal involucrado así lo solicite al CEI mediante carta libre que explique y justifique los motivos para la solicitud. El ejemplo común de esta categoría lo constituye el llamado “estudio de revisión retrospectiva” aunque aun ahí existen cuestiones relacionadas con la confidencialidad de la información del paciente, por lo que el CEI se reserva la decisión final sobre la procedencia o no de esta modalidad de evaluación.

## RESULTADOS

Se incluyeron en total 30 pacientes que corresponden a 129 eventos; de los cuales 70 (58.9%) fueron eventos infecciosos; la mayoría en el contexto de neutropenia febril (n=40, 31%); el resto corresponden a hospitalizaciones para abordaje diagnóstico y administración de quimioterapia.

En cuanto a la edad de los pacientes con leucemia aguda; se observan dos picos de incidencia; la mayoría de la población son pacientes jóvenes; con una mediana de 23 años, de 11.9.

La mayoría, 58.9% eran hombres. Entre las principales comorbilidades se encuentran la hipertensión arterial sistémica (13%) así como la obesidad (12.5); la mediana de IMC fue de 23.4. La neoplasia más frecuente es leucemia aguda linfoblástica, seguida de la leucemia de estirpe mieloide (tabla 1)

La incidencia de infecciones fue de 79% (n=102/129). Los motivos de hospitalización (Tabla 2) en 39% de los casos fueron por causas infecciosas; sin embargo 74% (n=52) de los pacientes que ingresaron a quimioterapia cursaron con algún proceso infeccioso en esa hospitalización, la mayoría de ellos durante su primer evento. En 52 (50%) de los pacientes se identificó un foco infeccioso; otros motivos de hospitalización fueron infiltración a SNC y sangrado de tracto digestivo.

El régimen de quimioterapia más utilizado es hiperCVAD, con o sin anticuerpos monoclonales; 6 pacientes recibieron POMP como manejo paliativo; de los 3 pacientes que recibieron idaFLAG, dos de ellos no se lograron trasplantar por motivos extramédicos. El régimen BUCY se indicó en un paciente como inducción previo al trasplante y en otro que tampoco se logró trasplantar (Tabla 3). Entre los otros regímenes de quimioterapia se incluyen infliximab prednisona solos, que se administraron a dos pacientes que no autorizaron transfusiones terapéuticas por motivos idiosincráticos; éstos pacientes solicitaron su alta voluntaria antes de completar su régimen de quimioterapia.

De los 102 eventos infecciosos; 37 casos fueron catalogados como fiebre de origen desconocido ya que no se logró identificar ningún foco infeccioso ni microorganismos asociados; (tabla 4) por el contrario 16% de los casos cursaron con dos o más focos infecciosos; las principales presentaciones fueron: mucositis (13%), colitis neutropénica

Leucemia y Neutropenia febril

(13%) y neumonía (10%), herpes oral, se excluyeron causas de fiebre relacionadas a actividad tumoral. En 7% se documentó bacteremia relacionada a infección de accesos venosos.

En total se hemocultivaron 92% de los pacientes con eventos infecciosos; de los 21 hemocultivos con desarrollo de microorganismos con criterios de patogenicidad, aproximadamente un tercio se debió a bacteremia secundaria, y un tercio más relacionadas a infección de catéteres venosos centrales. (Tabla 5)

Entre los microorganismos identificados como causales de bacteremia (tabla 6) destacan las enterobacterias; siendo *E. coli* la más frecuentes, seguida de *Staphilococcus* coagulasa negativo y *S. aureus*; solo se reportó una fungemia por *Candida tropicalis*. En cuanto a la sensibilidad a antimicrobianos; 3 de 8 aislamientos de *E. coli*, expresaban betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y 1 de 2 *Staphillococcus* spp, resultó resistente a oxacilina.

La mediana de los días de estancia hospitalaria para cada evento fue de 18 días (1-90, de 20). Se evaluaron los desenlaces generales e infecciosos (tabla 7). Los desenlaces se midieron para cada paciente, 20 de los cuales (60%) fallecieron, la mayoría (53%) por progresión de la leucemia; 6 pacientes (20%) continúan en seguimiento únicamente por cuidados paliativos y solo 2 pacientes (6%) se encuentran en remisión de la enfermedad con seguimiento por consulta externa de hematología.



## **DISCUSIÓN**

La neoplasia más frecuente es leucemia aguda linfoblástica, lo que difiere de otros estudios, en los que predomina la leucemia mieloide aguda; probablemente esto se deba a que nuestro instituto es un centro de referencia nacional, donde se reciben pacientes de difícil manejo; existen dos picos de incidencia de las leucemias; en el grupo de 17 a 26 años debido a que la edad de nuestros pacientes se considera un determinante importante para la baja prevalencia de comorbilidades por el tipo de pacientes jóvenes.

La incidencia de infecciones fue de 79% (n=102/129); en 40% de los casos las infecciones fueron la indicación de hospitalización.

La incidencia de bacteremia relacionada a infecciones de catéter venoso central fue menor que la descrita en otras cohortes; siendo en nuestra población de 7%. Cabe mencionar que los pacientes que cursaron con un evento infeccioso por eventos vasculares tenían cuadros repetidos en la tercera parte de los casos, esto se puede relacionar con los malos hábitos y manejos en el cuidado del catéter y la eficiencia de programas de educación a los pacientes implementados en el instituto.

La incidencia de microorganismos resistentes fue comparativamente la esperada para este grupo de pacientes. Es necesario realizar un análisis ampliado con mayor número de muestra para poder realizar comparaciones significativas.

Solo 26% de los pacientes se encuentran en seguimiento por consulta externa a dos años del diagnóstico; de los cuales, la mayoría (20%) están en cuidados paliativos y solo 2 en remisión de la enfermedad; por el momento no es posible realizar el análisis de los regímenes de quimioterapia debido el número de muestra actual.

## **CONCLUSIONES**

La neutropenia febril es una condición que predispone a alta morbi y mortalidad así como a hospitalizaciones prolongadas

Es necesario realizar una extensión del estudio con mayor tamaño de muestra

## BIBLIOGRAFIA

1. Schwartzberg LS, Neutropenia: Etiology and Pathogenesis. *Clinical Cornerstone*. 2006;8[Suppl 5]:S5–S11
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
3. Jain SA, Shukla SN, Talati SS, Parikh SK, Bhatt SJ and Maka V. A retrospective study of central venous catheters GCRI experience. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013 Oct-Dec; 34(4): 238–241
4. Danai PA, Moss M, Mannino DM, et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006;129:1432–40.
5. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2009. Atlanta (GA). <http://www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf>.
6. Thirumala R, Ramaswamy M and Chawla S, Diagnosis and Management of Infectious Complications in Critically Ill Patients with Cancer. *Crit Care Clin* 2010;26:59–91
7. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, et al. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care* 2009;13:R15.
8. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of Unknown Origin in Febrile Leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1055–1090
9. Malainen S, Kuittinen T, Matinlauri I, et al. Severe sepsis in autologous stem cell transplant recipients: microbiological aetiology risk factors and outcome. *Scand J infect Dis* 2009 ;41(1):14-20
10. Viscoli C, Varnier O, and Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:S240–5
11. Bow EJ. Infection in Neutropenic Patients with Cancer. *Crit Care Clin* 2013;29: 411–441
12. Safdar A, Armstrong D. Infectious morbidity in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001;17:531–70, vii–viii.
13. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, 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.
14. Lyman GH, Abella E, Pettengell R, Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2014;xxx:xxx–xxx
15. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel JL, et al. Microbiological Findings in Febrile Neutropenia. *Archives of Medical Research* 2000;31:388–392
16. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005;33:1624–33 .
17. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006;33:240–9.
18. Muñoz P, Bouza E, San Juan R, et al. Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter-related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study). *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(9):843–5
19. Ugarte-Torres A, Villasis-Keever A, Hernández-Bribiesca ME, Crespo-Solis E, Ruiz-Palacios GM, Sifuentes-Osornio J, et al. Utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas durante la neutropenia grave inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda, en un hospital de referencia de la Ciudad de México con alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas. *Revista de investigación clínica* 2006;58(6):547-554

## Leucemia y Neutropenia febril

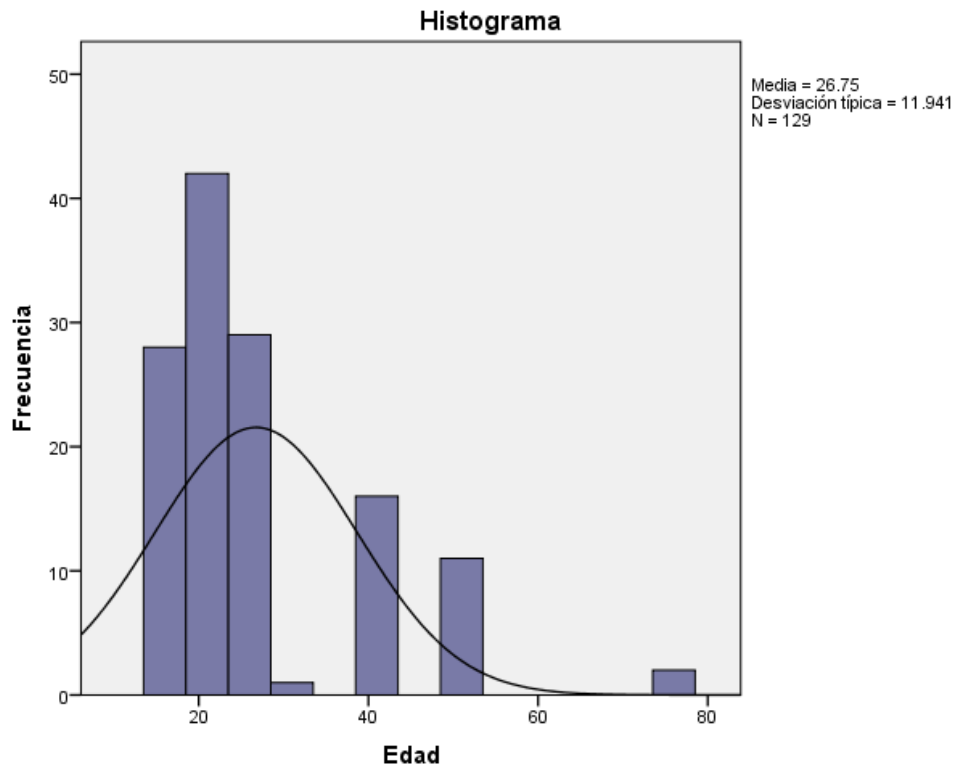
20. Blijlevens NMA, and Donnelly JP. Mucosal Barrier Injury and Infections. A. Safdar (ed.), *Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases*, Current Clinical Oncology 2011:167-174
21. Van de Velden WJ, Blijlevens NM, Feuth T, Donnelly JP. Febrile mucositis in haematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(1):55–60.
22. Blijlevens NMA, Donnelly JP and De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplantation* 2000;25:1269–1278
23. Epstein JB. Mucositis in the Cancer Patient and Immunosuppressed Host. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:503–52217.
24. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haematopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000;110(292):299.
25. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH, Sauerbruch T, Glasmacher A. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005; 75: 1–13
26. Garcia JB<sup>1</sup>, Lei X, Wierda W, Cortes JE, Dickey BF, Evans SE, Ost DE. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 Oct;10(5):432-40. doi: 10.1513/AnnalsATS.201304-097OC.
27. Chaoui D, Legrand O, Roche N, et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia* 2004;18(4):670-675
28. Meeserman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007;45(2):205-216
29. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica*. 2010;95:644-650.
30. Al-Abdely HM, Alothman AF, Al Salman J, Al-Musawi T, Almaslamani M, Butt AA, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of invasive *Aspergillus* infections in adults in the Middle East region: Expert panel recommendations. *Journal of Infection and Public Health* 2014;7:20-31
31. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:327–60 Maertens JA, Nucci M, Donnelly JP. The role of antifungal treatment in hematology. *Haematologica* 2012;97(3):325–7.
32. Raad I, Hanna HA. Long-term central venous catheters. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, editors. *Catheter-related infections (infectious disease and therapy)*. 2nd edition. New York: Marcel Dekker; 2005. p. 425–44.
33. Raad I. Management of intravascular catheter-related infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:267-70.
34. Bouza E, Burillo A and Muñoz P. Empiric Therapy for Intravenous Central Line Infections and Nosocomially-Acquired Acute Bacterial Endocarditis. *Crit Care Clin* 2008;24:293–312
35. Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer invest* 1988;6(2):167-184
36. Lieschke GJ, Grail D, Hodgson G, et al. Mice lacking granulocyte colony-stimulating factor have chronic neutropenia, granulocyte and macrophage progenitor cell deficiency, and impaired neutrophil mobilization. *Blood* 1994;84:1737–46.

## Leucemia y Neutropenia febril

37. Hubel K, Dale DC, Liles WC. Therapeutic use of cytokines to modulate phagocyte function for the treatment of infectious diseases: current status of granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, and interferon-g. *J Infect Dis* 2002;185:1490–501.
38. Page AV, and Liles WC. Colony-Stimulating Factors in the Prevention and Management of Infectious Diseases. *Infect Dis Clin N Am* 25 (2011) 803–817
39. Clark OA, Lyman G, Castro AA, et al. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003039.
40. Bodro M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Tubau F, Contra A, Boix L, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients. *Support Care Cancer* 2014;22:603–610
41. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol.* 2000; 18(21): 3690-8.
42. Ferdosian F, Ghiliyan R, Hashemi A, Akhondzadeh B, Gholampoor E. Comparing the Efficacy of Ceftazidime and Meropenem in Treatment of Febrile Neutropenia in Pediatric Patients with Cancer. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2014;3(3):103-107
43. WHO International Working Group for Drug Statics Methodology (Norway) 202. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermoore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of Growing resistance: 2011 European Conference on infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826-1835

ANEXOS

Gráfico 1. Edad de los pacientes con leucemia aguda.



**Tabla 1.** Características basales de la población incluida

Característica	Mediana (% o rango)
Edad	23 (16-75 años)
Género	
Hombres	76 (58.9%)
Mujeres	53 (41%)
Índice de masa corporal (IMC)	23.4 (17-39)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial sistémica	17 (13%)
Diabetes Mellitus	1 (0.8%)
Otra neoplasia primaria	14 (10.9%)
Complicaciones propias de la neoplasia	7 (5%)
Obesidad	16 (12.5%)
Diagnóstico hematológico	
Leucemia aguda linfoblástica	92 (71.3%)
Leucemia aguda mieloide	27 (20.9%)
Leucemia-Linfoma	7 (5.4%)
Leucemia mieloide crónica en fase blástica	3 (2.3%)

**Tabla 2.** Motivos de hospitalización en los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda

	<b>N (%)</b>
Quimioterapia	70 (54.3%)
Neutropenia febril	40 (31%)
Fiebre o bacteremia	10 (7.8%)
Trasplante	1 (0.8%)
Complicaciones del tratamiento o de la neoplasia	2 (1.6%)

**Tabla 3.** Régimen de Quimioterapia

	<b>N (%)</b>
HiperCVAD + Rituximab o dasatinib	54 (41.6) 25 (19)
7+3 + Rituximab, imatinib o ATRA	7 (5.6) 4 (3)
POMP	6 (4.7)
HIDAC	3 (2.3)
IdaFLAG	3 (2.3)
BUCY	2 (1.6)
Otros	12 (9.3)

7+3= Fludarabina + ciclofosfamida; BUCY= Busulfán, Ciclosporina; HIDAC= Fludarabina + ciclofosfamida; HiperCVAD= Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona; HiperCVAD + R= Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona + rituximab; IdaFLAG= Idarrubicina, fludarabina, citarabina y FEC-G; POMP= 6mercaptopurina, vincristina, metotrexate y prednisona



Leucemia y Neutropenia febril

**Tabla 4.** Principales sitios de infección documentados en los eventos infecciosos

<b>Foco infeccioso</b>	<b>N = 102 (%)</b>
Fiebre origen desconocido	37 (30.8)
VHS oral	20 (16.6)
IVU complicada IVU no complicada	17 (13.2) 6 (4.7)
Colitis neutropénica	17 (13.2)
Neumonía	14 (10.9)
Mucositis	12 (10.3)
Sinusitis, otitis, mastoiditis	11 (9.6)
Infección relacionada a accesos vasculares	9 (7)
Meningitis/abscesos cerebrales	8 (9.3)
Celulitis, abscesos cutáneos	3 (2.3)
Absceso perianal	3 (2.3)
Fascitis necrozante Candidiasis hepatoesplénica Colangitis Abscesos odontogénicos	1 (0.8) 1 (0.8) 1 (0.8) 1 (0.8)

**Tabla 5.** Causas de bacteremia

	<b>N=21 (%)</b>
Infección relacionada a accesos vasculares	9 (27)
Secundaria	11(36)
Primaria	10 (33)

**Tabla 6.** Microorganismos identificados en bacteremias

<b>Microorganismo</b>	<b>N (%)</b>
E. coli pansensible	5(4)
E. coli BLEE	3 (2.3)
E. cloacae	2 (1.6)
S. coagulasa negativo Oxacilino resiswtente	1 (0.8)
S. aureus Oxacilino sensible	1 (0.8)
E. sakazi pansensible	1 (0.8)
Sphingobacterium talpophilum	1 (0.8)
A. wolfii pansensible	1 (0.8)
Campylobacter jejuni	1 (0.8)
C tropicalis	1 (0.8)

BLEE= betalactamasa de espectro extendido

**Tabla 7.** Desenlaces infecciosos calculados para cada evento y generales de lo pacientes con leucemia aguda.

<b>Desenlaces Infecciosos</b>	<b>N (%)</b>
Curación	14 (10.7)
Mejoría	62 (48)
Defunción por complicaciones infecciosas	8 (6.2)
Defunción por otras causas mientras se encontraba en tratamiento antimicrobiano	22 (16.1)
<b>Desenlace General</b>	
Continúan en seguimiento por cuidados paliativos	6 (20)
Continúan en seguimiento con remisión	2 (6)
Defunción por progresión de la leucemia	16 (53)
Defunción por complicaciones infecciosas	2 (6)
Defunción por infección y progresión del cáncer	2 (6)
Abandonaron seguimiento	2 (6)

## Leucemia y Neutropenia febril

<b>Relacionadas con los pacientes y características sociodemográficas:</b>	
Nombre:	
Registro:	
Edad (años)	
Sexo 1.H, 2.M	
Residencia (Estado)	
Ocupación	
Escolaridad (años completados)	
Nivel socioeconómico asignado (1-6)	
Ingreso familiar (pesos)	
Comorbilidades	
Peso (Kg)	
Talla (m)	
IMC	

Síntomas Meves/ausentes 5. Moderados 3	
Ausencia de hipotensión Si 5, No 0	
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Si 4 No 0	
Tumor sólido o ausencia de infección fúngica en tumor hematológico Si 4 No 0	
Paciente ambulatorio Si 3 No 0	
Ausencia de deshidratación Si 3 No 0	
Edad <60 años Si 2 No 0	
<b>MASCC</b>	

## Leucemia y Neutropenia febril

<b>De la neoplasia</b>	
Diagnóstico 1.LAL 2.LAM,	
Estadio	
Fecha de diagnóstico	
Fecha de ingreso al INCAN primera hospitalización	
Recaídas (numérico)	
Numero de Esquema de quimioterapia	
Fecha de inicio de quimioterapia	
Esquema de quimioterapia	
Fecha de colocación del catéter central	
Tipo de catéter central 1.Arrow 2.Puerto, 3.PICCs 4.Mahurkar	
Complicaciones durante la colocación del catéter	
Fecha de última curación	
Fecha de retiro ___-/___7___ no aplica	
Motivo del retiro ___-/___7___ no aplica	

Ocupación 1. Empleado 2.Obrero, 3.Campesino, 4.Comerciante, 5. Chofer, 6.Ama de casa, 7.Desepleado, 8.Otros

Comorbilidades 1. Hipertensión 2. Diabetes mellitus, 3. Obesidad (IMC), 4. Otra neoplasia, 5. Infección por el VIH, 6. Enfermedades reumáticas, 7. Otras

Del tratamiento																				
Nu	Medi	Ter	Profil	Qu	Tra	Tra	Dia	Gra	Gra	D	Tra	Nu	Der	Fec	Nu	Fec	E	Mot	Des	
1																				
2																				
3																				
4																				
5																				
6																				
7																				
8																				
9																				
10																				
11																				
12																				
13																				
14																				
15																				
16																				
17																				
18																				
19																				
20																				

**Profilaxis.** 1. Trimetoprim/sulfametoxazol, 2. Ciprofloxacino, 3. Fluconazol, 4.Aciclovir

**Tratamiento antimicrobiano actual** 0.Ninguno, 1. Trimetoprim/sulfametoxazol, 2.Quinolonas, 3.Amoxicilina/clavulanato 4.Cefalosporinas antipseudomonas 5.Cefalosporinas no antipseudomonas, 6.Carbapenemicos antipseudomonas, 7. Carbapenemicos no antipseudomonas, 8.Piperacilina/tazobactam, 9.Vancomicina 10.Colistina, 11.Linezolid/Daptomicina

**Tratamiento antifungico actual** 0.Ninguno,1. Azoles, 2.Anfotericina, 3.Voriconazol, 4.Equinocandinas

**Derivado sanguíneo** 0.Ninguno 1. Paquetes globulares, 2.Aféresis de plaquetas, 3. Plasmaféresis, 4. 1 y 2

**Desenlaces clínicos infecciosos:** 1.Curación de la infección, 2.Mejoría del cuadro que motivó la hospitalización, 3.Muerte atribuible a infección 4.Muerte atribuible a la progresión del cáncer

**Motivo de egreso** 1.Mejoría, 2.Cuidados paliativos 3.Traslado a otro hospital, 4.Defunción