



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE**

**POSTGRADO**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE OAXACA**

**ÉXITO EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE NEUTROPENIA  
FEBRIL EN QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN  
EN LEUCEMIAS AGUDAS**

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Dra. Guadalupe Gómez Ochoa

ASESOR:

Dr. Eleazar Hernández Ruiz

Julio 2016.



CD.MX.



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.

---

DR. ERICK AZAMAR CRUZ  
DIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

DR. FORTUNATO VÁSQUEZ MANUEL  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

---

DR. ELEAZAR HERNÁNDEZ RUIZ  
ASESOR CLÍNICO

---

DR. SERGIO GARCÍA MÉNDEZ  
ASESOR METODOLÓGICO

---

DRA. GUADALUPE GÓMEZ OCHOA  
MEDICO RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA  
JULIO 2016

## ÍNDICE

Resumen	4
Marco Teórico	5
Planteamiento del problema	12
Justificaciones	12
Objetivos	13
Método	13
Implicaciones éticas	16
Resultados	16
Discusión	19
Conclusiones	23
Bibliografía	24
Anexos	34

## **Resumen**

Introducción: La neutropenia febril por quimioterapia de inducción a la remisión de leucemia aguda es una complicación frecuente, asociada principalmente a infecciones, por lo que debe ser prevenida, diagnosticada y tratada como prioridad con antibióticos empíricos de amplio espectro aprobados en las guías de neutropenia febril, ya que esta puede ser la única manifestación de infección grave.

### **Objetivo.**

Identificar el porcentaje de éxito en el tratamiento antimicrobiano empírico de neutropenia febril en pacientes que recibieron quimioterapia de inducción a la remisión de leucemia aguda en el servicio de hematología del Hospital Regional de Alta especialidad de Oaxaca (HRAEO).

### **Material y métodos.**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, en pacientes con diagnóstico de neutropenia febril por quimioterapia de inducción a la remisión atendidos en el servicio de hematología del HRAEO de enero 2007 a diciembre 2014, se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, quienes recibieron esquema de antibiótico empírico como tratamiento de neutropenia febril de alto riesgo. Obteniendo la información mediante expediente físico y electrónico, fueron analizados mediante el software estadístico IBM SPSS 21.

### **Resultados.**

Incluimos 42 expedientes de pacientes que cumplieron criterios de inclusión, se analizaron las características demográficas, comparamos los esquemas empleados en la institución ceftazidima/amikacina versus imipenem y con ello evaluamos el éxito terapéutico, alcanzado en el 93% de los casos sin

encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos comparados, se observó una asociación negativa con el tiempo que transcurre desde el inicio de antibiótico empírico y el escalamiento terapéutico del mismo así como los factores de mal pronóstico asociados en los pacientes fallecidos.

Conclusiones.

El porcentaje de éxito de tratamiento antimicrobiano fue acorde a lo reportado previamente en la literatura. La ceftazidima/amikacina e imipenem tuvieron un porcentaje de éxito terapéutico semejante, y este, fue independiente de sus características demográficas y clínicas. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la neutropenia febril hasta el inicio del tratamiento antimicrobiano empírico y la necesidad de realizar un escalamiento del mismo, tuvo una correlación negativa con el éxito del tratamiento.

## **Marco teórico**

### a. Definición del problema

Para hablar de éxito en neutropenia febril por quimioterapia de inducción a la remisión de leucemia aguda es importante saber que las leucemias agudas (mieloide y linfoide) son neoplasias hematológicas, las cuales al ser diagnosticadas reciben tratamiento con quimioterapia de inducción a la remisión, uno de los efectos adversos mayores del tratamiento antiproliferativo en estas es su toxicidad medular, conduciendo a neutropenia, la cual se define como una cuenta de neutrófilos absolutos menor a  $1,500 \text{ cel/mm}^3$  o que se espera que su descenso sea a menos de  $500 \text{ cel/mm}^3$  en las siguientes 48 horas. El término neutropenia profunda algunas veces se emplea para describir cuenta de neutrófilos absolutos menores de  $100 \text{ cel/mm}^3$ . A mayor duración (>7 días) y

gravidad de la neutropenia, mayor el riesgo de infección. Este estado de mielosupresión en el huésped altera su calidad de respuesta inmune, durante la cual se presentan episodios de fiebre como complicación frecuente hasta en un 60% de los casos, la cual es condicionada por infecciones que pueden ser fatales con una mortalidad registrada por arriba del 10%, por ello la neutropenia febril inducida por quimioterapia deben ser prevenida, diagnosticada y tratada como prioridad con antibiótico empírico de amplio espectro<sup>1-6</sup>. Los esquemas de antibiótico aprobados hoy en día para tratar a este grupo de pacientes van enfocados a la cobertura inicial de patógenos gram negativos, si durante el evento febril el paciente no presenta datos de inestabilidad hemodinámica, cultivo positivo, antecedente de infección o colonización con organismos resistentes como *Staphylococcus aureus* (MRSA), enterococos resistentes<sup>6-11</sup>. La terapia empírica específica sigue siendo controversial, las guías actuales recomiendan iniciar monoterapia con b-lactámico con actividad anti-*Pseudomonas aeruginosa* entre los que se incluyen cefalosporinas de tercera y cuarta generación (ceftazidima, cefepime), ureidopenicilinas con inhibidores de b-lactamasas (piperacilina/tazobactam) y carbapenems (imipenem y meropenem)<sup>12-17</sup>. De ello existen diversos ensayos clínicos comparativos aleatorizados, revisión sistemática y metaanálisis de monoterapia empírica y régimen de combinación sin diferencia estadística significativa entre los esquemas<sup>18-26</sup>. Un metaanálisis de 29 ensayos clínicos con 4,795 episodios febriles evaluables demostró que el tratamiento empírico con monoterapia era tan efectivo como los regímenes de combinación que contenían aminoglucósido, incluso en bacteriemias<sup>18</sup>. En otro metaanálisis se mostró que la monoterapia con beta-lactámico es ventajoso comparado con la combinación betalactámico/ aminoglucósido con respecto a la sobrevida (RR

0.80, 95% CI 0.64-0.99), eventos adversos y sobreinfección por hongos<sup>19</sup>. Los pacientes tratados con carbapenems tienen alto riesgo de diarrea por *Clostridium difficile* asociada y el cefepime se asoció a mayor mortalidad comparado con otros beta-lactámicos<sup>27-29</sup>. La recomendación de inicio de vancomicina por persistencia de fiebre al cuarto día de tratamiento antimicrobiano empírico o al diagnóstico de neutropenia febril más inestabilidad hemodinámica, neumonía, infección relacionada al catéter evidente clínicamente, infección de piel y tejidos blandos, mucositis grave, antecedente de fluoroquinolonas como profilaxis y el uso de ceftazidima, como terapia empírica mejora los desenlaces<sup>30-33, 39</sup>.

El éxito del tratamiento antibiótico empírico durante la neutropenia febril de inducción a la remisión en leucemias agudas depende fundamentalmente del conocimiento que se tiene sobre el alto riesgo de que ocurra en dichos pacientes, es fundamental el momento de inicio del antibiótico y la elección del mismo ya que la presencia de complicaciones alcanza hasta el 35%, con una mortalidad por evento que se ha reportado hasta del 9%<sup>34</sup>. Los factores de riesgo independientes identificados en diversos estudios son la velocidad de instauración de la neutropenia, su duración e intensidad, así como la pérdida de barreras cutáneo-mucosas<sup>35-37</sup>. Por todo esto el plan de abordaje y tratamiento de este grupo de pacientes inicia al categorizarlos en el grupo de neutropenia febril de alto riesgo, seguido de un inicio oportuno de terapia antibiótica empírica con cobertura de amplio espectro a gram negativos al momento de la fiebre, toma de cultivos y reevaluar después de las 72 horas la respuesta clínica para continuar mismo esquema empírico por 7 días, si no hay signos clínicos de respuesta repetir cultivos y ampliar cobertura antibiótica a gram positivos, de persistir con respuesta inflamatoria sistémica, cultivos y estudios de imagen como tomografía de senos



para nasales y tórax, incluso broncoscopia negativos después de 7 días de tratamiento se debe agregar al régimen antifúngico (casprofungina, voriconazol o anfotericina B), metronidazol y antiviral<sup>38-39</sup>. El éxito de neutropenia febril se define como la ausencia de fiebre por más de 96 horas continuas o cuando el paciente tiene recuperación hematológica ( $>500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> durante 2 días consecutivos) sin fiebre 48 horas, ambas con el esquema de antibiótico empírico, la persistencia de fiebre por 7 días después de haber iniciado antifúngico se considera fracaso al tratamiento<sup>40-41</sup>.

Nuestra población con neutropenia febril de alto riesgo en este caso todos los pacientes con leucemia aguda que recibieron quimioterapia de inducción a la remisión fueron tratados con esquemas de antibiótico empíricos como imipenem o ceftazidima más amikacina, en este último la terapia combinada se realizó por riesgo de resistencia en bacteriemia por enterobacter<sup>42</sup>, de los cuales desconocíamos a ciencia cierta el éxito alcanzado, por ello realizamos el estudio de forma dirigida.

b. Antecedentes.

Las complicaciones infecciosas continúan siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes neutropénicos con cáncer, y su número sigue creciendo conforme aumentan los casos tratados con quimioterapia cada vez más intensa y eficaz. En las últimas décadas se ha progresado sustancialmente en el tratamiento de neutropenia febril ya que la mortalidad precoz se debe a sepsis fulminante causada por bacterias gram negativas, por ello el inicio inmediato de tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro al comienzo de la fiebre ha reducido notablemente la mortalidad infecciosa, por lo que se considera una

práctica estándar de la neutropenia febril principalmente en pacientes con leucemias agudas. Estos eventos fueron descritos inicialmente hace cerca de 100 años relacionadas al uso de quimioterapia, nivel y duración de la neutropenia, así como frecuencia de infecciones y demora en el tratamiento antibacteriano con un incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad. Basado en esta asociación se implementó la terapia empírica para la fiebre en pacientes con neutropenia, imponiéndose posteriormente como concepto de terapia antibiótica empírica en 1971<sup>4, 28</sup>. A partir de ello se han desarrollado algoritmos para el inicio de antibióticos empíricos, incluso escalarlos a antifúngicos en pacientes con neutropenia febril por más de 7 días donde el uso empírico de anfotericina B mostró resolución de la fiebre en la mayoría de los pacientes con pocas complicaciones infecciosas<sup>43</sup>.

La importancia de esta entidad está en relación a la clínica de cada paciente donde el 90% de ellos tiene como única manifestación la fiebre ya que la neutropenia bloquea la respuesta inflamatoria y oculta signos y síntomas de infección. Por ende en el abordaje diagnóstico de neutropenia febril secundaria a quimioterapia debemos conocer el tipo de leucemia, esquema de quimioterapia y otras terapias incluyendo: profilaxis antibiótica empleada, uso de esteroide, vacunas recientes, uso de inmunosupresores y factores de crecimiento, registro de los episodios de neutropenia febril, los microorganismos previamente identificados, procedimientos previos y alergias; la exploración detallada en busca de sitios comúnmente afectados como las uñas, encías, esófago, pulmón, periné, piel, fondo de ojo, sitio de aspiración de médula ósea y accesos de catéter. La epidemiología y los patrones de sensibilidad de las bacterias prevalentes en cada hospital se deben tomar en cuenta al seleccionar los antibióticos que se van a

administrar como tratamiento empírico, su toxicidad potencial y los antecedentes alérgicos del paciente. Iniciar terapia tras obtención de hemocultivos de al menos dos sitios distintos (catéter venoso central y periférico, si no tiene catéter central al menos dos sitios distintos de punción), cultivos especiales, radiografía de tórax en pacientes con signos o síntomas respiratorios. Así como mantener estricto control clínico para la detección temprana del fallo terapéutico, infecciones adicionales, efectos adversos y resistencia antimicrobiana<sup>12-17</sup>.

Se define fiebre en pacientes con neutropenia de manera clásica como: temperatura mayor de 38.3 °C (101 °F) en cualquier momento o temperatura >38 °C (100.4 °F) durante más de 1 hora. Sin embargo, también es conocido que puede haber pacientes con neutropenia e infección y cursar sin fiebre o datos de respuesta inflamatoria sistémica<sup>12</sup>.

Los pacientes que desarrollan neutropenia pueden ser categorizados como de alto y bajo riesgo de complicaciones, el determinar el riesgo dicta el manejo (admisión, elección del antibiótico, hospitalización prolongada). Para ello algunas guías (IDSA<sup>12</sup>, ESMO<sup>13</sup>, Europea<sup>14</sup>, ASCO<sup>15</sup>, NCCN<sup>16</sup>, Consenso Mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico<sup>17</sup>) recomiendan el uso del índice MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) (Anexo 1)<sup>45</sup>. Las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network) consideran otros factores de riesgo con soporte en el índice MASCC<sup>16</sup> (Anexo 2).

La neutropenia febril puede ser la indicación de una infección grave, subyacente con signos y síntomas de inflamación típicamente atenuados, por ello todos los pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia de inducción a la

remisión presentan fiebre y neutropenia la cual debe ser tratada inmediatamente con antibioticoterapia empírica antes de cualquier otra investigación<sup>46</sup>.

Si la fuente de infección es identificada, el esquema de antibiótico debe continuar el tiempo de duración estándar de la infección específica o hasta que la cuenta de neutrófilos sea de 500 células/mm<sup>3</sup> o mayor. En caso de no identificar la infección y los cultivos son negativos el momento de suspender antibióticos usualmente depende de la resolución de la fiebre por más de 96 horas y evidencia clara de recuperación hematológica. Sí el paciente ha estado a febril por al menos 2 días, el conteo de neutrófilos absolutos es >500 células/mm<sup>3</sup> y muestra un incremento consistente, el antibiótico puede ser suspendido<sup>6</sup>. En caso de que el paciente continúe con neutropenia y es suspendido el antibiótico empírico, se debe mantener en observación al menos 24-48 horas hospitalizado, si la fiebre recurre se debe reiniciar antibióticos posteriores a la toma de cultivos<sup>14</sup>.

Los lineamientos de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) 2011 con evidencia IIA recomiendan modificar esquema de antibiótico en caso de fiebre persistente inexplicable contrario a si se tiene identificada la infección se ajusta a sitio y susceptibilidad del microorganismo aislado (AI). Los pacientes que estudiamos son de alto riesgo por el estado de inmunocompromiso, asociado a persistencia de fiebre en el día 4-7 de un régimen antibiótico de amplio espectro, no identificar la causa de la fiebre y en quienes la duración de la neutropenia es mayor de 7 días (IA) la terapia antifúngica empírica es el siguiente paso. Solo en casos con fiebre inexplicable se recomienda continuar régimen inicial hasta la recuperación de la médula, contrario a aquellos con signos y síntomas

documentados resueltos que permanecen neutropénicos pueden recibir fluoroquinolona oral hasta la recuperación de la médula ósea <sup>12ç</sup>

### **Planteamiento del problema.**

Conocer el porcentaje de éxito del tratamiento antibiótico empírico de neutropenia febril en pacientes que recibieron quimioterapia de inducción a la remisión de leucemias agudas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

### **Justificación**

La neutropenia febril en pacientes con quimioterapia por inducción a la remisión de las leucemias agudas es una urgencia oncohematológica y dichos pacientes se consideran de alto riesgo. Los desenlaces dependen de diversos factores como el inicio temprano de antibiótico empírico (idealmente en los primeros 30 minutos del evento) y las alternativas del mismo, lo que ha demostrado utilidad tanto en esquemas de monoterapia o terapia doble.

En nuestra institución desconocemos el porcentaje de éxito del tratamiento con antibiótico empírico de neutropenia febril secundaria a tratamiento con quimioterapia de inducción a la remisión en leucemias agudas, por lo que el estudio pretende establecer el porcentaje de éxito de cada esquema de antibiótico empírico empleado en nuestra población, de forma paralela podremos conocer los factores que se asocian al éxito terapéutico y el porcentaje de mortalidad de este grupo de pacientes.

## **Objetivos**

### a. Objetivo general

Identificar el porcentaje de éxito en el tratamiento antimicrobiano empírico de neutropenia febril en pacientes que recibieron quimioterapia de inducción a la remisión de leucemia aguda en el servicio de hematología del Hospital Regional de Alta especialidad de Oaxaca durante enero 2007 a diciembre 2014.

### b. Objetivos específicos

1. Comparar los porcentajes de éxito de los diferentes esquemas (monoterapia o terapia combinada) de tratamiento antimicrobiano empírico utilizados en pacientes que recibieron quimioterapia de inducción a la remisión de leucemia aguda el periodo especificado.
2. Identificar mediante análisis de regresión los factores que se asocian al éxito del tratamiento de la neutropenia febril por quimioterapia de inducción a la remisión de las leucemias agudas.
3. Identificar el porcentaje de mortalidad de pacientes con neutropenia febril por quimioterapia de inducción a la remisión de las leucemias agudas.

## **Método**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, identificando a los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que fueron atendidos en el servicio de hematología del HRAEO de enero 2007 a diciembre 2014. Fue un estudio retrospectivo que no requirió cálculo de tamaño de muestra.

a. Definición de las unidades de observación.

Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que presentaron neutropenia febril durante el tratamiento con quimioterapia de inducción a la remisión tratados con antibiótico empírico atendidos en el servicio de hematología del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca durante enero 2007 a diciembre 2014.

b. Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes.

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Diagnóstico de leucemia aguda (linfoide y mieloide).
- Diagnóstico de fiebre asociada a neutropenia de alto riesgo durante el periodo de nadir de la quimioterapia.
- Haber iniciado esquema de antibiótico empírico para el tratamiento de la neutropenia febril.

c. Criterios de exclusión:

- Foco evidente de infección previa y/o que la infección que se haya considerado como ajena al tratamiento de inducción a la remisión de leucemia aguda.

d. Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes que hayan cumplido con criterios de inclusión pero que no cuenten con la información necesaria para su evaluación.

e. Definición de variables y unidades de medida

Variable	Tipo de variable	Definición	Análisis estadístico
Fiebre	Cualitativa nominal Se medirá de forma dicotómica (si o no)	Temperatura axilar >38,3°C (101°F) o >38°C (100.4F) durante más de 1 hora <sup>12</sup>	Estadística descriptiva y comparación de variables mediante pruebas paramétricas y no paramétricas, análisis de correlación de variables para establecer asociaciones y análisis de regresión para identificar factores de riesgo.
Neutropenia febril de alto riesgo	Cualitativa nominal Se medirá de forma dicotómica (si o no)	Ocurre cuando el paciente presenta neutropenia profunda (<100 cel/mm <sup>3</sup> ), prolongada (>7 días) y cursa con comorbilidades como hipotensión, neumonía, dolor abdominal o cambios neurológicos. <sup>2-6</sup> O cuando, tiene un puntaje <21 de la escala MASCC modificada (Anexo 2) <sup>45</sup>	
Tipos de leucemia aguda	Cualitativa ordinal Se codificará de la siguiente forma: 1. Leucemia mieloide aguda 2. Leucemia linfoblástica aguda	Leucemia mieloide aguda: Grupo heterogéneo de leucemias que proceden de líneas celulares precursoras mieloides, eritroides, megacariocíticas y monocíticas. Resultan de transformación clonal de precursores hematopoyéticos, a través de adquisición de arreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas. <sup>47</sup> Leucemia linfoblástica aguda: Es la Proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal <sup>48</sup>	
Esquema de quimioterapia para la Inducción a la remisión	Cualitativa ordinal Se codificará de la siguiente forma: 1. LAL-10 2. LAL-6 3. HIPER-CVAD 4. LANOL-9 5. No intensiva	ESQUEMA LAL-10 Dexametasona Daunorrubicina o Mitoxantrona Ciclofosfamida Vincristina L-asparaginasa Prednisona. Intratecal: Metotrexate Dexametasona <sup>49</sup>  ESQUEMA LAL-6 Daunorrubicina Ciclofosfamida Vincristina Asparaginasa Prednisona. Intratecal: Metotrexate Citarabina Dexametasona <sup>49</sup>  HIPER-CVAD Fase A: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y dexametasona. Fase B: metotrexate, ácido fólico, citarabina. <sup>49</sup>  LANOL-9 Antraciclina día 1-3 (idarrubicina o daunorrubicina) Día 1-7: Citarabina. <sup>50</sup> No intensiva	
Tratamiento empírico de neutropenia febril de alto riesgo.	Cualitativa ordinal Se codificará de la siguiente forma: Se codificará de acuerdo a los antibióticos o esquemas de antibióticos que se encuentren en la revisión de los expedientes	Esquema antimicrobiano que haya recibido el paciente	
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de neutropenia febril hasta el inicio del antibiótico empírico	Cuantitativa continua Se medirá en minutos transcurridos desde el diagnóstico de la neutropenia febril hasta el inicio del antibiótico empírico	Menor a una hora: el inicio del tratamiento antimicrobiano empírico dentro de los primeros 60 minutos de diagnóstico se asocia a mayor porcentaje de éxito en el tratamiento de la neutropenia febril <sup>12</sup>	
Éxito en neutropenia febril	Cualitativa Nominal Se medirá de forma dicotómica (si o no)	Cuenta de neutrófilos >500/mm <sup>3</sup> , estable, sin infección documentada. Afebril, clínicamente estable, neutropenia persistente antibiótico por 5-7 días bajo riesgo, 10-14 días alto riesgo. Continuar tratamiento empírico hasta resolver fiebre y neutropenia en paciente inestable Ausencia de fiebre después de más de 96 horas continuas con el esquema de antibiótico empírico inicial <sup>40,41</sup> La persistencia de fiebre por 7 días después de haber iniciado tratamiento antifúngico se considera fracaso al tratamiento <sup>40,41</sup>	
Mortalidad	Cualitativa nominal Se medirá de forma dicotómica (si o no)	Muerte atribuida al episodio de neutropenia febril por el tratamiento de inducción a la remisión de la leucemia aguda	



f. Recolección de la información:

Se analizó el registro de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda del servicio de hematología del HRAEO, posteriormente se revisaron los expedientes físicos y electrónicos de estos pacientes para seleccionar los que cumplieron con criterios de inclusión para su registro de datos en la hoja de captura diseñada para este fin (Anexo 3.).

g. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.

El registro electrónico de los datos y el análisis estadístico de los mismos se realizó mediante el software estadístico IBM SPSS 21.

### **Implicaciones éticas**

Por tratarse de un estudio retrospectivo basado en la revisión de expedientes y adolecer de riesgos hacia los pacientes no requirió de la aplicación de consentimiento informado. El investigador responsable firmó la hoja de confidencialidad de datos (Anexo 4).

### **Resultados**

Revisamos 150 expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, de los cuales fueron incluidos 42 expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que desarrollaron neutropenia febril posterior a la quimioterapia de inducción a la remisión e iniciaron esquema de antibiótico empírico.

### **i. Variables demográficas**

En cuanto al género, analizamos los datos de 26 (62%) hombres y 16 (38%) mujeres, en conjunto tenían una mediana de edad de 32 años y un rango intercuartilar (RIQ) de 20-38 años. Diez de ellos (24%) tenían otras comorbilidades, como hipertensión arterial sistémica 3 (7%), tres (7%) diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión, 2 (5%) con diabetes mellitus tipo 2 y dos (5%) con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En relación al tipo de leucemia y esquema de quimioterapia recibido, 31 (74%) tuvieron diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y 11 (26%) con leucemia mieloide aguda; recibieron quimioterapia 17 pacientes (40.5%) con LAL-6, 11 (26.2%) LAL-10, 8 (19%) LANOL-9, y 6 pacientes (14.3%) recibieron quimioterapia no intensiva.

La neutropenia febril se presentó después de una mediana de 4 días con RIQ 0-8, con mediana de cero neutrófilos al momento de su diagnóstico (RIQ 0-61.5). Los esquemas de tratamiento antibiótico empírico utilizados, en orden de frecuencia fueron: ceftazidima/amikacina en 18 pacientes (43%), imipenem en 17 pacientes (40%) y 7 (17%) pacientes recibieron un esquema antimicrobiano empírico distinto a la combinación de ceftazidima/amikacina o imipenem (ciprofloxacino, ceftriaxona y levofloxacino con cuatro, dos y un paciente, respectivamente) de forma adicional.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de neutropenia febril al inicio de antibiótico fue en 8 (19%) pacientes con menos de 30 minutos, veinte (48%) pacientes de 30-60 minutos, en 10 (24%) de 60-120 minutos y en 4 (9%) pacientes se inició después de 120 minutos. En doce (29%) pacientes fue necesaria la progresión a amfotericina y en 17 (40%) se utilizó vancomicina.

El éxito terapéutico ocurrió en 39 (93%) pacientes, la mediana de días transcurridos para alcanzar el éxito fue 14 (10-16) y los pacientes tuvieron una mediana de 973 neutrófilos (670-4090) cuando esto sucedió (Tabla 1).

Los microorganismos aislados en orden de frecuencia fueron *Escherichia coli*, *E. coli* BLEE, combinación de *E. Coli* más *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* con *S. aureus*, *S. aureus* meticilino resistente y *Acinetobacter baumannii* (Grafica 1).

Respecto a los sitios de aislamiento más frecuente encontramos sangre y piel; seguido por orina, exudado faríngeo o nasal, pulmón y por aislamientos de más de un sitio (Grafica 2).

## **ii. Ceftazidima/amikacina VS imipenem**

Realizamos un análisis comparativo de estas variables estratificado por el esquema antimicrobiano que recibieron (ceftazidima/amikacina VS imipenem); no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género, edad, comorbilidades, en las variables propias del tipo de leucemia, quimioterapia recibida, características de la neutropenia febril y en las variables que evalúan el tratamiento de la neutropenia febril.

Por otra parte, en cuanto al éxito de la neutropenia febril, solo el número de neutrófilos al momento del éxito tuvo una tendencia a ser significativamente mayor en el grupo de tratamiento con imipenem [895 (586-2,940) VS 4,070 (973-6,770) neutrófilos;  $p=0.053$ ] (Tabla 2).

De los sitios de aislamiento comparando esquema de antibiótico empírico recibido en orden de frecuencia fueron sangre 4 (22.2%) y 2 (11.8%), orina y sangre con el

mismo microorganismo 2 (11.1%) y 1 (5.9%), piel 4 (9%), orina 2 (5%), exudado faríngeo o nasal 2 (5%), piel y exudado nasal 2 (5%), pulmón 1 (2%), sangre y orina 1 (2%) (Grafica 3).

### iii. Evaluación del éxito terapéutico

De los 3 pacientes que fallecieron tenían una mediana de edad 47 años, dos de ellos eran hombres y uno tuvo hipertensión como comorbilidad, los tres con diagnóstico de leucemia linfoblástica, 2 recibieron esquema de quimioterapia LAL-10 y uno con esquema no intensivo, presentaron neutropenia y fiebre en el día -3 de quimioterapia con cuenta de neutrófilos 0 al diagnóstico, se inició antibiótico empírico después de 120 minutos, 2 de ellos recibieron imipenem y uno ceftazidima con amikacina, se aisló *E. coli*, *A. baumannii* y *E. coli* con *E. faecalis* en cada uno respectivamente, en todos se escaló a amfotericina por persistencia de la fiebre sin nuevo aislamiento como sobre infección documentada y fallecieron el día 25 después del inicio de la quimioterapia, con una media de 240 neutrófilos.

## DISCUSIÓN

Este estudio se enfoca a la descripción de las características clínicas de los pacientes durante el primer episodio de neutropenia febril registrado durante la inducción a la remisión de la leucemia aguda, ya que esta es la complicación más común del tratamiento (1, 52).

De forma semejante a lo reportado con anterioridad en la literatura, en el grupo de pacientes estudiados encontramos similitudes con lo ya descrito en relación al género afectado, ya que la mayor proporción eran hombres (1, 4, 11, 52), el

esquema de quimioterapia recibida y en el tiempo que transcurrió para el desarrollo de neutropenia febril (4, 37, 49, 50).

Por otra parte, en estudios previos se ha reportado que los pacientes con leucemia aguda tuvieron una media de edad de 48 años, en dichos estudios la leucemia mieloide aguda es la variedad más frecuente (65%) (52-54); sin embargo, nuestra población fue más joven con una mediana de 32 años y la leucemia más frecuente fue la linfoblástica aguda (74%).

La principal complicación asociada a la quimioterapia de inducción a la remisión de las leucemias agudas es la neutropenia febril secundaria principalmente a infecciones, seguida por hemorragia y problemas gastrointestinales (4, 35, 52, 53). El uso de dosis altas de glucocorticoides en el esquema quimioterapéutico de la leucemia linfoblástica aguda le confiere riesgos propios del uso de estos medicamentos y este grupo de pacientes fue mayor en nuestra población estudiada (17, 55).

La neutropenia febril se presentó el día 4 posterior al inicio de la quimioterapia y a pesar de que una quinta parte de los pacientes recibió un esquema distinto de antibiótico empírico para neutropenia febril, la indicación del tratamiento antimicrobiano empírico se basó principalmente en dos esquemas: ceftazidima/amikacina o imipenem, esto es acorde a las recomendaciones emitidas en las diferentes guías para el tratamiento empírico de la neutropenia y fiebre de alto riesgo (12-17). Otros esquemas usados fueron ciprofloxacino, ceftriaxona, levofloxacino que son útiles en neutropenia febril de bajo riesgo pero no son recomendados como primera línea de tratamiento (7, 9-10).

El éxito del tratamiento empírico de la neutropenia febril se alcanzó en el 93% de los casos con respecto a lo descrito en la literatura 90% (1-6, 34), esto concuerda

con estudios previos en los que la mortalidad se ha documentado hasta 9-10% de los casos (18-20, 34). En cuanto a los factores asociados al éxito, observamos una asociación negativa con el tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la neutropenia febril hasta el inicio del antibiótico empírico y con el escalamiento terapéutico del mismo, el cual se basa en criterios clínicos y recomendaciones de las guías cubriendo inicialmente gram negativos, al cuarto día de antibiótico empírico tras persistencia de la fiebre con el fin de dar cobertura para infección por gram positivos se inicia vancomicina, si los pacientes persiste con fiebre por más de 5-7 días se amplía cobertura para infecciones fúngicas invasivas posibles o probables (39, 41, 51).

De los 42 pacientes incluidos 35 recibieron algún esquema de primera línea y 7 un esquema alterno, la progresión se realizó en el 50% de los casos de ceftazidima/amikacina comparado con 41% de imipenem, el resto alcanzó el éxito solo con la primera línea de tratamiento al día 14 de iniciado el antibiótico. Mostrando con ello las dos ramas monoterapia y terapia combinada sin diferencias significativas en el porcentaje de éxito terapéutico que se alcanza, lo que evidencia la no inferioridad del tratamiento combinado, contrario a algunos estudios que apoyan los beneficios de imipenem por reducción en la mortalidad de los pacientes estudiados (18, 27, 39). Por otra parte, los pacientes que recibieron imipenem tuvieron un mayor número de neutrófilos el día que se alcanzó el éxito terapéutico, es probable que estos hallazgos se relacionen al hecho de que estos pacientes desarrollaron neutropenia febril de forma más tardía después del inicio de la quimioterapia de inducción a la remisión, y quizá esto haya favorecido un tiempo más corto en la recuperación hematológica mieloide.

De forma adicional, los pacientes que fallecieron tenían un comportamiento agresivo de la enfermedad de base, tuvieron un menor número de neutrófilos al inicio del esquema empírico de neutropenia febril, hubo necesidad de escalar el tratamiento antimicrobiano empírico y todos tuvieron infección documentada por cultivos; todos estos son factores de mal pronóstico que han sido identificados en diversos estudios (18, 27, 37).

Los pacientes que recibieron esquemas antimicrobianos de espectro reducido no tuvieron necesidad de escalamiento terapéutico a pesar de que también se documentaron infecciones mediante cultivos y todos ellos alcanzaron éxito en el tratamiento empírico iniciado, lo que hace ver la importancia del uso de profilaxis, aislamientos o uso de antibióticos de amplio espectro previos que pudieran condicionar resistencia, factores que nuestro grupo de estudio no tuvo (7, 9, 10).

Finalmente, en cuanto a las deficiencias de este estudio, encontramos que es un análisis retrospectivo en una muestra reducida de pacientes ya que los criterios de exclusión disminuyeron sustancialmente el número de expedientes a analizar.

## **Conclusión**

El porcentaje de éxito de tratamiento antimicrobiano de neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda fue acorde a lo reportado previamente en la literatura.

En este grupo de pacientes, el uso de ceftazidima/amikacina o imipenem tuvo un porcentaje de éxito terapéutico semejante, y este, fue independiente de sus características demográficas y clínicas.

Por otra parte, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la neutropenia febril hasta el inicio del tratamiento antimicrobiano empírico y la necesidad de realizar un escalamiento del mismo, tuvo una correlación negativa con el éxito del tratamiento.

Es necesario estandarizar los criterios de diagnóstico y de tratamiento de la neutropenia febril en nuestro hospital en base a los lineamientos internacionales que han sido publicados, ya que esto permitirá desarrollar estudios de mejor calidad metodológica.



## **Bibliografía**

1. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Dale DC. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011;117(9):1917-1927. doi: 10.1002/cncr.25691.
2. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8(4):370-8. doi: 10.1007/s11899-013-0171-4.
3. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(3):549-61.
4. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328–40.
5. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Fier C, Freedman M, Kannourakis G, Kinsey S, Schwinzer B, Zeidler C, Welte K, Dale DC. Severe Chronic Neutropenia International Registry. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006;107(12):4628-35. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4370
6. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):S25–31. DOI: 10.1086/383048
7. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, Capucci MA, Micheletti M, Borlenghi E, Signorini L, Re A, Carosi G, Rossi G. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective

- study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(3):721-8. doi: 10.1093/jac/dkm514.
8. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, Simões BP, Trabasso P, Seber A, Lotfi CJ, Zanichelli MA, Araujo VR, Godoy C, Maiolino A, Urakawa P, Cunha CA, de Souza CA, Pasquini R, Nucci M. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(12):775-81. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705677
  9. Chen CY, Tang JL, Hsueh PR, Yao M, Huang SY, Chen YC, Chen YC, Shen MC, Wang CH, Tsai W, Chang SC, Tien HF, Luh KT. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy. *J Formos Med Assoc* 2004;103(7):526-32.
  10. Goulenok T, Fantin B. Antimicrobial treatment of febrile neutropenia: pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(10):869-83. doi:10.1007/s40262-013-0086-1.
  11. Masmoudi S, Khanfir A, Maalej-Mezghan S, Hammami A, Frikha M. Chemotherapy-induced febrile neutropenia: About 186 episodes. Clinical, microbiological and therapeutic characteristics. *Tunis Med* 2015;93(4):217-22.
  12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073.

13. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v252-6. doi: 10.1093/annonc/mdq196.
14. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* doi:10.3324/haematol.2013.091025.
15. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):794-810. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8661. Epub 2013 Jan 14.
16. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, Garzon R, Greene JN, Greer JP, Ito JI, Karp JE, Kaul DR, King E, Mackler E, Marr KA, Montoya JG, Morris-Engemann A, Pappas PG, Rolston K, Segal B, Seo SK, Swaminathan S, Naganuma M, Shead DA; National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(11):1412-45.
17. Rivas-Llamas R. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex* 2014; 15 (Supl. 2):S207-S268.

18. Furno P, Bucaneve G, del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002;(4):231-42.
19. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. B-lactam monotherapy versus b-lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326 (7399):1111. DOI: 10.1136/bmj.326.7399.1111
20. Klastersky J. Concept of empiric therapy with antibiotic combinations. Indications and limits. *Am J of Med* 1986; 80 (5):2-12.
21. Reich G, Cornely OA, Sandherr M, Kubin T, Krause S, Einsele H, Thiel E, Bellaire T, Dörken B, Maschmeyer G. Empirical antimicrobial monotherapy in patients after high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a randomized, multicenter trial. *Br Jm Haematol.* 2005; 130(2): 265-70. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05608.x
22. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, Glauser MP, Calandra T. International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(3):212-6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01297.x
23. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH, Seymour JF, Szer J, Sanche S. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;43(4):447-59. DOI:1086/505393

24. Harter C, Schulze B, Goldschmidt H, Benner A, Geiss HK, Hoppe-Tichy T, Ho AD, Egerer G. Piperacillin/tazobactam vs ceftazidime in the treatment of neutropenic fever in patients with acute leukemia or following analogous peripheral blood stem cell transplantation: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2006;37(4): 373-9. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705256
25. Sanz MA, López J, Lahuerta JJ, Rovira M, Batlle M, Pérez C, Vázquez L, Julià A, Palau J, Gutiérrez M, Capote FJ, Ramos F, Benlloch L, Larrea L, Jarque I; Spanish PETHEMA Group. Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicenter trial, *J Antimicrob Chemother* 2002(1);79-88.
26. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD005197. doi: 10.1002/14651858.CD005197.pub3.
27. Liang R, Yung R, Chiu E, Chau PY, Chan TK, Lam WK, Todd D. Ceftazidime versus imipenem-cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(7):1336-41.
28. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971;284(19):1061-5. DOI: 10.1056/NEJM197105132841904
29. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:414-22. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.414

30. Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME, Baiocchi P, Fabi F, Penni A, Martino P, Venditti M. Methicillin-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* and *S. aureus*. *J Chemother* 2004;16:540-8. DOI: 10.1179/joc.2004.16.6.540
31. Gea-Banacloche J. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis* 1991;163:951-8.
32. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(4):436-44. DOI: 10.1093/jac/dki028
33. Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y, Piper KE, Rouse MS, Patel R. Bacteremia due to viridans group Streptococci with diminished susceptibility to levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2002;34(11):1469-74. DOI: 10.1086/340352
34. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10(2):316-22.
35. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Dale DC. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011;117(9):1917-27. doi: 10.1002/cncr.25691. Epub 2010

36. Lyman GH. A comparison of international guidelines for the prevention of chemotherapy-induced neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2011;18(1):1-10. doi: 10.1097/MOH.0b013e328340dc51
37. Ahn S, Lee YS, Chun YH, Kwon IH, Kim W, Lim KS, Kim TW, Lee KH. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2011;19(8):1151-8. doi: 10.1007/s00520-010-0928-4. Epub 2010
38. Corey L, Boeckh M. Persistent fever in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2002;346:222-4. DOI: 10.1056/NEJM200201243460402
39. No authors listed. Vancomycin added to empirical combination therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical J Infect Dis 1991;163(5):951-8.
40. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and

- Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group.  
Clin Infect Dis. 2008 Jun 15;46 (12):1813-21. doi: 10.1086/588660.
41. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, de Pauw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004;351 (14):1391–1402. DOI: 10.1056/NEJMoa040446
42. Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant Enterobacter bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. J Infect Dis 1990;162 (4):981-3.
43. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993;328(18):1323-32. DOI: 10.1056/NEJM199305063281808
44. Pizzo PA Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982;72 (1):101-11.
45. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Onc 2000;18:3038-3051.
46. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW; Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO); Group Interventional Therapy of



- Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol.* 2003 Oct;82 Suppl 2:S105-17. Epub 2003 Sep 9. DOI: 10.1007/s00277-003-0764-4
47. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(1):21-51. doi: 10.1016/j.pcl.2007.11.003.
48. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339(9):605-15. DOI: 10.1056/NEJM199808273390907
49. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354(2):166-78. DOI: 10.1056/NEJMra05260
50. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European Leukemia Net. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2010;115(3):453-74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358
51. Goldani Rosa RG1, Goldani LZ2. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia.

- Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jul; 58 (7): 3799-803. doi:  
10.1128/AAC.02561-14.
52. Bryant AL<sup>1</sup>, Deal AM<sup>2</sup>, Walton A<sup>3</sup>, Wood WA<sup>4</sup>, Muss H<sup>5</sup>, Mayer DK<sup>6</sup>. Use of ED and hospital services for patients with acute leukemia after induction therapy: One year follow-up. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2015.01.006>
53. Buckley SA<sup>1</sup>, Othus M, Vainstein V, Abkowitz JL, Estey EH, Walter RB. Prediction of adverse events during intensive induction chemotherapy for acute myeloid leukemia or high-grade myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2014 Apr;89(4):423-8. doi: 10.1002/ajh.23661.
54. Nam EY<sup>1</sup>, Song KH<sup>2</sup>, Kim NH<sup>1</sup>, Kim M<sup>1</sup>, Kim CJ<sup>1</sup>, Lee JO<sup>3</sup>, Choe PG<sup>4</sup>, Park WB<sup>4</sup>, Bang JH<sup>4</sup>, Kim ES<sup>3</sup>, Park SW<sup>4</sup>, Kim HB<sup>3</sup>, Bang SM<sup>3</sup>, Kim NJ<sup>4</sup>, Oh MD<sup>4</sup>. Differences in characteristics between first and breakthrough neutropenic fever after chemotherapy in patients with hematologic disease. *Int J Infect Dis.* 2016 Mar;44:4-7. doi: 10.1016/j.ijid.2016.01.006
55. Juutilainen A<sup>1</sup>, Hämäläinen S, Niemenpää J, Kuittinen T, Pulkki K, Koivula I, Niskanen L, Jantunen E. Serum cortisol and inflammatory response in neutropenic fever. *Ann Hematol.* 2011 Dec;90(12):1467-75. doi: 10.1007/s00277-011-1211-6.

**Anexos.**

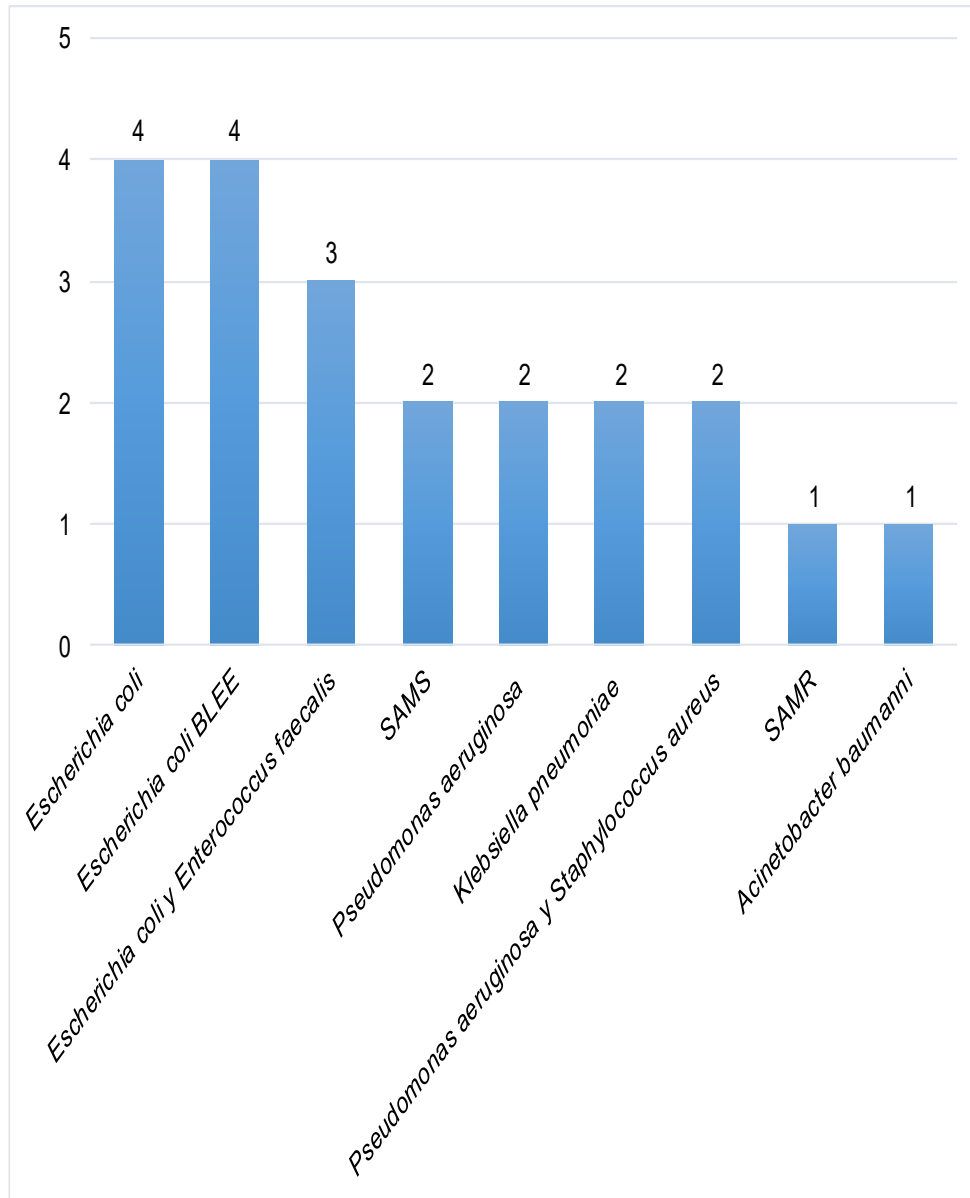
**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con neutropenia febril.**

<b>Variable*</b>	<b>Resultado n=42</b>
<b><i>Variables demográficas</i></b>	
Género	
Hombres	26 (62)
Mujeres	16 (38)
Edad, años; mediana (RIQ)	32 (20-38)
<b><i>Tipo de leucemia aguda y quimioterapia recibida</i></b>	
Linfoblástica	31 (74)
Mieloide	11 (26)
LAL-6	17 (40.5)
LAL-10	11 (26.2)
LANOL- 9	8 (19)
No intensiva	6 (14.3)
<b><i>Características de la neutropenia febril, mediana (RIQ)</i></b>	
Día de presentación de la neutropenia, días	4 (0-8)
Número de neutrófilos en el evento febril, número	0 (0-61.5)
Infección, n (%)	20 (48)
<b><i>Tratamiento de la neutropenia febril</i></b>	
Esquemas de antibiótico utilizados	
Ceftazidima/amikacina	18 (43)
Imipenem	17 (40)
Ciprofloxacino	4 (9)
Ceftriaxona	2 (5)
Levofloxacino	1 (2)
Tiempo de inicio de antibiótico	
Menor o igual a 60 minutos; mediana (RIQ)	28 (67)
Más de 60 minutos; mediana (RIQ)	14 (33)
Progresión empírica de antibiótico	
Amfotericina	12 (28)
Vancomicina	17 (40)
<b><i>Éxito del tratamiento de la neutropenia febril</i></b>	
Pacientes que alcanzaron éxito terapéutico	39 (93)
Día en que se alcanzó el éxito; mediana (RIQ)	14 (10-16)
Numero de neutrófilos cuando se alcanzó el éxito; mediana (RIQ)	973 (670-4,090)
Defunciones	3 (7)

\*Resultados expresados en n (%), excepto cuando se especifique algo distinto.

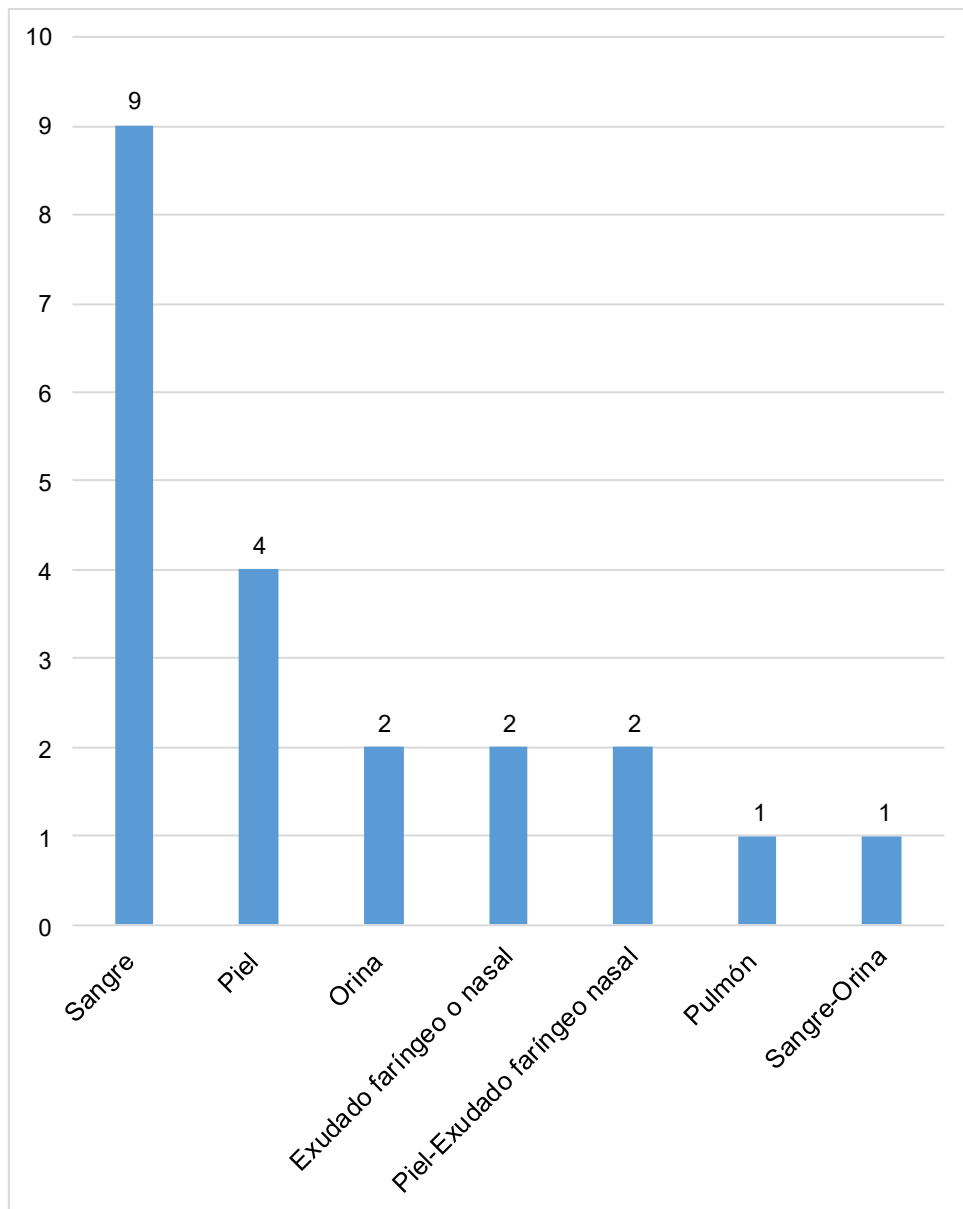
RIQ: Rango intercuartilar; LAL-6: Daunorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Asparaginasa, Prednisona. Intratecal: Metotrexate, Citarabina, Dexametasona; LAL-10: Dexametasona, Daunorrubicina o Mitoxantrona, Ciclofosfamida, Vincristina, L-asparaginasa, Prednisona. Intratecal: Metotrexate, Dexametasona; LANOL-9: Antraciclina día 1-3 (idarrubicina o daunorrubicina), Día 1-7: Citarabina.

**Grafica 1. Número de aislamientos en cultivos de pacientes con neutropenia febril por inducción a la remisión.**



BLEE: beta lactamasa de espectro extendido  
 SAMS: *Staphylococcus aureus* metilcilino sensible  
 SAMR: *Staphylococcus aureus* metilcilino resistente

**Grafica 2. Sitios de cultivos positivos de pacientes con neutropenia febril de inducción a la remisión.**



**Tabla 2. Comparación de las variables demográficas y clínicas en pacientes con neutropenia febril que recibieron tratamiento empírico con amikacina/ceftazidima VS imipenem.**

Variable*	Amikacina/ Ceftazidima n=18	Imipenem n=17	p
<b>Variables demográficas</b>			
Género			
Hombres	14 (78)	8 (47)	NS <sup>^</sup>
Mujeres	4 (22)	9 (53)	NS <sup>^</sup>
Edad, años; mediana (RIQ)	27 (19.8-37.2)	34 (27-37.5)	NS <sup>£</sup>
<b>Tipo de leucemia aguda y quimioterapia recibida</b>			
Linfoblástica	11 (61)	13 (77)	NS <sup>^</sup>
Mieloide	7 (39)	4 (23)	NS <sup>^</sup>
LAL-6	5 (28)	8 (47)	NS <sup>^</sup>
LAL-10	5 (28)	4 (23)	NS <sup>^</sup>
LANOL- 9	5 (28)	3 (18)	NS <sup>^</sup>
No intensiva	3 (16)	2 (12)	NS <sup>^</sup>
<b>Características de la neutropenia febril, mediana (RIQ)</b>			
Día de presentación	4 (0-8)	7 (2-9)	NS <sup>£</sup>
Numero de neutrófilos	12 (0-77)	16 (0-80)	NS <sup>£</sup>
Infección, n (%)	7 (39)	9 (53)	NS <sup>^</sup>
<b>Tratamiento de la neutropenia febril</b>			
Tiempo de inicio de antibiótico	13 (72)	12 (71)	NS <sup>^</sup>
Menor o igual a 60 minutos, mediana (RIQ)	5 (28)	5 (29)	NS <sup>^</sup>
Más de 60 minutos, mediana (RIQ)	9 (50)	7 (41.2)	NS <sup>^</sup>
Progresión de antibiótico empírico			
<b>Éxito del tratamiento de la neutropenia febril</b>			
Porcentaje de pacientes que alcanzaron el éxito terapéutico	17 (94)	15 (88)	NS <sup>^</sup> NS <sup>£</sup>
Día en que alcanzo el éxito, mediana (RIQ)	14 (9.2-17.2)	14 (12.0-15.5)	
Numero de neutrófilos cuando alcanzó el éxito, mediana (RIQ)	895 (586-2,940)	4,070 (973-6,770)	0.053 <sup>£</sup>
Defunciones	1 (5.6)	2 (11.8)	NS <sup>^</sup>

\*Resultados expresados en n (%), excepto cuando se especifique algo distinto.

£U de Mann-Whitney.

^Prueba exacta de Fisher.

RIQ, Rango intercuartil; LAL-6: Daunorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Asparaginasa, Prednisona. Intratecal: Metotrexate, Citarabina, Dexametasona; LAL-10: Dexametasona, Daunorrubicina o Mitoxantrona, Ciclofosfamida, Vincristina, L-asparaginasa, Prednisona. Intratecal: Metotrexate, Dexametasona; LANOL-9: Antraciclina día 1-3 (idarrubicina o daunorrubicina), Día 1-7: Citarabina.

**ANEXO 1. Índice de riesgo de la asociación multinacional del cuidado de soporte en cáncer (adaptado de MASCC).**

<b>Características</b>	<b>Puntuación</b>
Severidad de la enfermedad *Ausencia de síntomas o síntomas leves *Síntomas moderados	5
Ausencia de hipotensión (>90mmHg)	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	4
Tumor sólido o ausencia de infección micótica previa	4
Neutropenia febril con síntomas moderados	3
Paciente ambulatorio	3
Ausencia de deshidratación	3
Edad <60 años	2

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

Valor máximo de 26. >21 puntos indica bajo riesgo de complicaciones médicas.

**ANEXO 2. Valoración del riesgo inicial para neutropenia febril (adaptado de las guías NCCN).<sup>13</sup>**

<b>Bajo riesgo: &gt;21 puntos del índice MASCC</b>	<b>Alto riesgo: &lt; 21 puntos del índice MASCC</b>
Paciente ambulatorio + fiebre	Paciente hospitalizado + fiebre
No asociado a enfermedad aguda	Comorbilidad médica significativa o inestabilidad clínica.
Se anticipa neutropenia grave < 7 días	Se anticipa neutropenia grave prolongada (cuenta de neutrófilos absolutos <100 células/mm <sup>3</sup> por >7 días)
ECOG 01	Insuficiencia hepática y/o renal
No insuficiencia hepática o renal	Neumonía u otra presentación clínica de infecciones complejas  Alemtuzumab  Mucositis grado 3-4

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

**Anexo 3. Hoja de recolección de datos**

Número de expediente	Edad en años	Sexo 1. Masculino 2. Femenino	Tipo de leucemia 1. Leucemia mieloide aguda 2. Leucemia linfoblástica aguda	Tipo de quimioterapia y cuenta de neutrófilos al inicio del esquema 1. Esquema LAL-10 2. Esquema LAL-6 3. Esquema HIPER-CVAD 4. LANOL-9 5. No intensiva	Día de presentación de la neutropenia	Cuenta de neutrófilos el día de presentación	Antibiótico iniciado	Minutos transcurridos desde el diagnóstico hasta el inicio del antibiótico	Aislamiento (Si o no)	Progresión de Antibiótico (Si o no)	Éxito del Tratamiento (Si o no)	Cuenta de Neutrófilo en éxito terapéutico	Mortalidad (Si o no)