



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

COMPARACIÓN DE RADIOGRAFÍA DE TÓRAX CON TOMOGRAFÍA DE TÓRAX
EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES PULMONARES EN PACIENTES CON
NEUTROPENIA GRAVE Y FIEBRE

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS JASSO MOLINA

ASESORES:

DR. JOSÉ DE JESÚS RODRÍGUEZ ANDONEY

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

Ciudad de México, 2019



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.

TÍTULO DE TESIS:

COMPARACIÓN DE RADIOGRAFÍA DE TÓRAX CON TOMOGRAFÍA DE TÓRAX EN EL
DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES PULMONARES EN PACIENTES CON NEUTROPENIA GRAVE Y
FIEBRE



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Guíñas Herrero
Profesor titular del curso de Medicina Interna del INCMNSZ

Dr. José de Jesús Rodríguez Andoney
Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva
Tutor de tesis

Tabla de contenido

1 Antecedentes

1.1 Neutropenia grave y fiebre

1.2 Neumonía

1.3 Uso de radiografía y tomografía en el diagnóstico de infecciones pulmonares

2 Justificación

3 Planteamiento del problema

4 Objetivos

4.1 Objetivo general

4.2 Objetivos específicos

5 Material y métodos

5.1 Diseño del estudio

5.2 Población en estudio; selección y tamaño de la muestra

5.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

5.4 Variables y escalas de medición

5.5 Métodos de recolección de datos

5.6 Plan de análisis de los resultados

6 Implicaciones éticas

7 Resultados

8 Discusión

9 Limitaciones del estudio

10 Conclusiones

11 Bibliografía

1 Antecedentes

1.1 Neutropenia grave y fiebre

Fiebre se define como una medición única de temperatura oral mayor a 38.3 °C (101 °F) o una temperatura mayor a 38 °C (100.4 °F) mantenida durante un periodo de una hora. El uso de la temperatura axilar no se recomienda, debido a que no refleja con precisión la temperatura corporal. La medición de la temperatura rectal (así como la exploración rectal) se debe de evitar en los periodos de neutropenia para prevenir que los organismos que colonizan el intestino entren por la mucosa y los tejidos blandos (1).

Neutropenia se define como una cuenta absoluta de neutrófilos <500 células por mm³ o una cuenta absoluta de neutrófilos que se espere que disminuya a <500 células por mm³ en las próximas 48 horas (1).

La neutropenia grave y fiebre o neutropenia febril es la presencia de fiebre en un paciente con <500 neutrófilos (independientemente de un sitio de infección documentado) y continúa representado la causa más potencialmente letal de la administración de quimioterapia (2).

La incidencia de neutropenia está aumentando como consecuencia de la mayor agresividad de los tratamientos antineoplásicos empleados y por la ampliación del rango de edad de los pacientes que los reciben. Se ha calculado que en Estados Unidos se producen unas 60 000 hospitalizaciones anuales a causa de la neutropenia (3). La incidencia reportada es de aproximadamente 8 casos por 1000 pacientes recibiendo quimioterapia (4). La mortalidad reportada varía entre 4-30% (3, 4, 5).

Se ha demostrado que varios factores, además de la quimioterapia por sí sola, son responsables de incrementar el riesgo para presentar neutropenia grave y fiebre y sus complicaciones, dentro de los cuales destacan (4):

- Edad avanzada
- Enfermedad de base avanzada
- Antecedente de un episodio de neutropenia grave y fiebre
- No usar antibióticos profilácticos o factor estimulante de colonias de granulocitos profiláctico
- Pobre capacidad funcional

- Enfermedad cardiovascular

La fiebre se presenta frecuentemente durante la neutropenia inducida por quimioterapia: del 10 al 50% de pacientes con tumores sólidos y más del 80% de pacientes con neoplasias hematológicas desarrollaran fiebre durante 1 o más ciclos de neutropenia asociada a quimioterapia (1).

Entre las neoplasias hematológicas aproximadamente el 38% corresponde a linfoma no Hodgkin, 27% leucemia mieloide aguda, 9% mieloma múltiple, 7% leucemia linfocítica aguda y 20% otros tipos como síndromes mielodisplásicos. Entre las neoplasias sólidas aproximadamente 28% corresponde a cáncer de mama, 16% cáncer de pulmón, 16% cáncer de esófago, 13% cáncer de ovario, 6% cáncer cerebral y 6% sarcomas (6).

Una importante fluctuación en el espectro epidemiológico de los aislamientos de muestras de sangre obtenidas de pacientes con neutropenia grave y fiebre ha ocurrido en los pasados años. Al comienzo del desarrollo de la quimioterapia citotóxica, durante 1960 y 1970, los organismos gram-negativos predominaban. Posteriormente, durante 1980 y 1990, los organismos gram-positivos se volvieron más comunes debido al incremento de catéteres venosos plásticos, los cuales permitían colonización y entrada de organismos gram-positivos desde la flora cutánea. Actualmente, el estafilococo coagulasa-negativo se ha convertido en el organismo más aislado en la mayoría de los centros, siendo las Enterobacterias y otros bacilos gram-negativos no fermentadores aislados con menor frecuencia (1). Los aislamientos fúngicos representan el 2-10% de los casos, según el tipo de pacientes neutropénicos que se considere, y se producen preferentemente en los que presentan una neutropenia prolongada u otros déficits inmunológicos asociados, como en los pacientes con trasplante alogénico de médula ósea o en quienes han recibido análogos de las purinas (3).

La mayoría de los pacientes que desarrollan fiebre durante su periodo de neutropenia no van a tener un sitio de infección identificable ni cultivos positivos, las infecciones documentadas clínicamente solo ocurren en el 20-30% de los episodios febriles (1). Los focos de infección más frecuentes son: neumonía (38%), bacteriemia (35%) e infecciones del tracto urinario (11%) (3). Sin embargo, todo paciente con neutropenia grave y fiebre debe recibir tratamiento antibiótico empírico urgentemente (2 horas posteriores a su presentación), debido a que la infección puede progresar rápidamente en estos pacientes (1).

Las pruebas recomendadas a todo paciente con neutropenia grave y fiebre en su abordaje inicial son las siguientes (1):

- Estudios de laboratorio que incluyan biometría hemática completa con cuenta y diferencial de leucocitos y cuenta plaquetaria, medición de los niveles de creatinina sérica, urea y BUN, medición de electrolitos, transaminasas y bilirrubina.
- Se recomiendan por lo menos 2 sets de hemocultivos; si está colocado un catéter venoso central, 1 set recolectado de manera simultánea de cada uno de los lúmenes del catéter venoso y 1 set de una vena periférica; si no está presente un catéter venoso central, recolectar 2 hemocultivos de venas periféricas diferentes.
- Se deben de obtener cultivos de otros sitios si es que se sospecha infección.
- Una radiografía de tórax está indicada para pacientes con signos o síntomas respiratorios para descartar neumonía. La neumonía durante un periodo de neutropenia grave puede progresar rápidamente con compromiso respiratorio y por lo tanto se debe de manejar de forma intrahospitalaria.

1.2 Neumonía

La neumonía se define como una infección aguda del parénquima pulmonar y a su vez se clasifica en neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial, dentro de esta última se incluye el término de neumonía adquirida en el hospital y neumonía asociada al ventilador (7). El término de neumonía asociada a cuidados de la salud (el cual hacía referencia a pacientes en hemodiálisis, residencias de cuidado como asilos, hospitalización reciente, tratamiento intravenoso ambulatorio o familiares colonizados por microorganismos multirresistentes) ya no se debe seguir utilizando, debido a que esta categorización era demasiado sensible, conduciendo a un incremento e inapropiado uso de antibióticos de amplio espectro (8).

La incidencia de neumonía se estima entre 1.5 a 14 casos por 1000 personas/año. Respecto a la edad presenta una distribución en forma de “U”, siendo más frecuente en personas menores a 5 años y mayores a 65 años. Es más frecuente en hombres (9).

Representa un problema importante de salud pública, pues de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud las infecciones del tracto respiratorio inferior fueron la primera causa de muerte por una enfermedad transmisible a nivel mundial en 2016 y la cuarta causa de muerte en general a nivel mundial en 2016 (imagen 1). Además desde el 2000 se ha mantenido como una de las principales causas de mortalidad (imagen 2) (10).

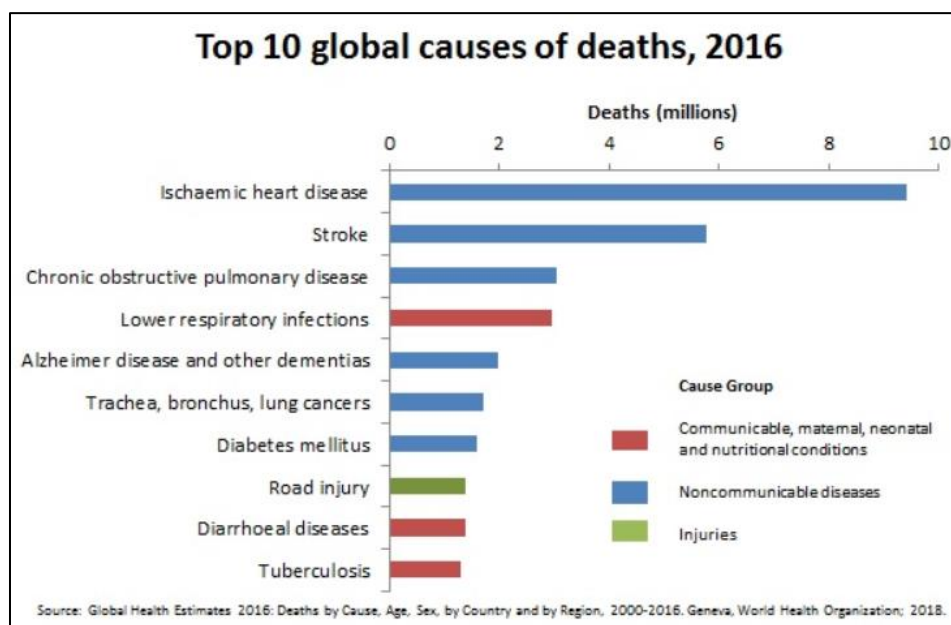


Imagen 1. Principales 10 causas de muerte a nivel global en el 2016.

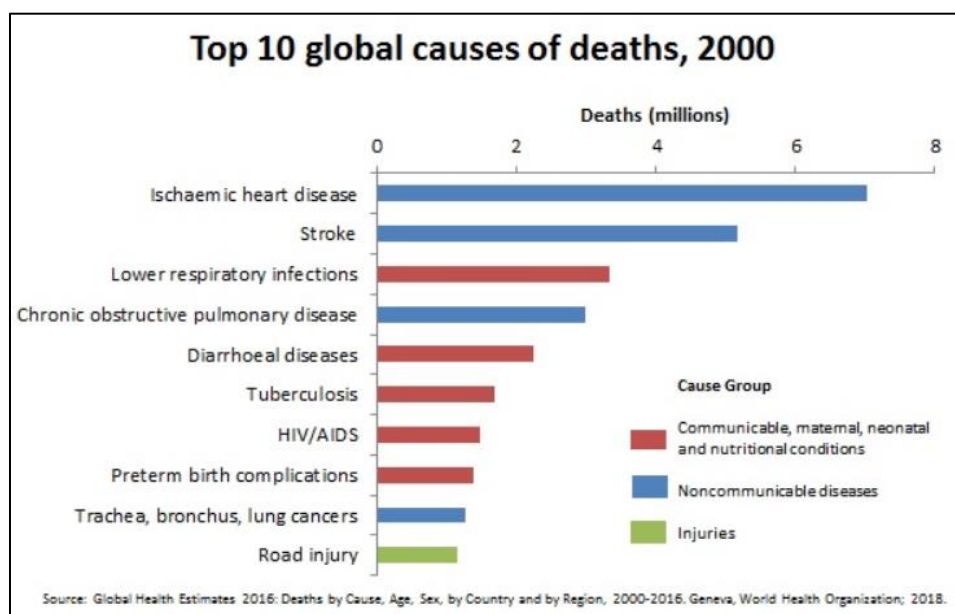


Imagen 2. Principales 10 causas de muerte a nivel global en el 2000.

Los pacientes que pueden ser tratados de forma ambulatoria presentan una mortalidad menor al 1%, sin embargo, aquellos que requieren hospitalización para su tratamiento pueden presentar una mortalidad de hasta el 50% (9).

El diagnóstico de neumonía se realiza con la aparición de síntomas agudos y la presencia de signos de infección del tracto respiratorio bajo y nuevos infiltrados en una radiografía de tórax (9).

En pacientes con sospecha de neumonía se recomienda realizar pruebas de laboratorio que provean información acerca el estado inflamatorio del paciente, específicamente una biometría hemática completa con diferencial y proteína C reactiva (9)

Las imágenes de tórax son esenciales en el diagnóstico y manejo de la neumonía. Se ha estimado que la radiografía de tórax presenta una exactitud del 75% para consolidación alveolar y del 47% para derrame pleural, considerando la tomografía de tórax como el estándar de oro. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de la radiografía de tórax baja considerablemente en pacientes obesos, postrados, inmunocomprometidos y con alteraciones previas en la radiografía de tórax (11). La tomografía de tórax es el estudio con mayor precisión para evaluar anomalías del parénquima pulmonar (12)

La tomografía de tórax no está indicada en todos los casos, debido a que incrementa los costos, expone a radiación y no se puede realizar en la cama del paciente; debido a esto se reserva para situaciones específicas, por ejemplo, para excluir un diagnóstico alterno (como tromboembolia pulmonar), cuando la sospecha de una infección fúngica sea alta o en pacientes que no respondan al manejo inicial para descartar complicaciones (como un absceso pulmonar) (13, 14).

El diagnóstico diferencial de la neumonía es amplio, incluso con una radiografía de tórax anormal el diagnóstico diferencial incluye insuficiencia cardiaca aguda, neumonitis por aspiración, infarto pulmonar, exacerbación aguda de fibrosis pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad, vasculitis pulmonar, entre otras (15).

1.3 Uso de radiografía y tomografía en el diagnóstico de infecciones pulmonares

El uso de estudios de imagen para el diagnóstico de neumonía es esencial (11, 16), sin embargo en el contexto del paciente con neutropenia grave y fiebre, una radiografía de tórax está indicada solo para pacientes con signos o síntomas respiratorios, con nivel de evidencia A-III (1, 4, 5).

Se han realizado varios estudios acerca del uso de radiografía de tórax y tomografía de tórax para el diagnóstico de neumonía en pacientes tanto inmunodeprimidos como no inmunodeprimidos con resultados heterogéneos. En los pacientes inmunodeprimidos la respuesta inflamatoria es menor, por lo que pueden no mostrar los mismos cambios en una radiografía de tórax que los pacientes inmunocompetentes (17, 18). Incluso se ha propuesto que la radiografía de tórax no forme parte de la valoración inicial de estos pacientes (19).

Janzen et al. realizaron un estudio en 1992, observacional y retrospectivo, para comparar la habilidad en la detección de complicaciones pulmonares en 54 pacientes inmunocomprometidos no-VIH encontrando una sensibilidad y especificidad para la radiografía de tórax del 98% y 93% respectivamente y una sensibilidad y especificidad para la tomografía de tórax del 100% y 98% respectivamente, llegando a la conclusión de que tanto la radiografía de tórax como la tomografía de tórax tienen una excelente sensibilidad en la detección de complicaciones pulmonares en pacientes inmunocomprometidos no VIH. Sin embargo fue una muestra pequeña, un estudio retrospectivo y un grupo heterogéneo de pacientes (20).

Heussel et al. realizaron un estudio en 1999; de intervención y prospectivo; para obtener el rendimiento diagnóstico de la tomografía de tórax de alta resolución en la detección de neumonía en pacientes con neutropenia grave y fiebre y sin foco de infección identificado. Incluyó 112 pacientes con neutropenia grave y fiebre, sin foco identificado, que continuaban febriles 48 horas posteriores al inicio de antibióticos y con radiografía de tórax normal. Se realizaron 188 tomografías de tórax de alta resolución encontrando el 60% (112) con datos de neumonía y el 40% (76) normales. Si la tomografía de tórax fue anormal se recomendó realizar un lavado broncoalveolar. Debido a estos hallazgos se concluyó que no es posible descartar infección pulmonar con radiografía de tórax normal, por lo que recomiendan realizar una tomografía de tórax de alta resolución en todos los pacientes con neutropenia grave y fiebre y sin foco identificado a las 48 horas (21); sin embargo no realizan ninguna recomendación en el abordaje inicial.

Claessens et al. llevaron a cabo un estudio en 2015; multicéntrico, de intervención y prospectivo; incluyó 319 pacientes inmunocompetentes con sospecha de neumonía y comparó los resultados de la radiografía de tórax y de la tomografía de tórax en cuanto al diagnóstico de neumonía y al manejo previamente propuesto con solo la radiografía de tórax; encontrando que la tomografía de tórax modificó el resultado en 187 pacientes (58.6%) y debido a estos hallazgos se iniciaron

antibióticos en 51 pacientes, se discontinuaron en 29, se hospitalizaron a 22 y se dio de alta a 23, por lo que concluyen que realizar tomografía de tórax complementaria a pacientes con neumonía afecta sustancialmente el manejo (22). Sin embargo, las guías clínicas aún no recomiendan su uso rutinario (12, 16), pues la tomografía es un recurso que aumenta los costos, no está disponible universalmente y expone a los pacientes a mayores niveles de radiación. Además de que en este estudio se excluyeron pacientes inmunosuprimidos.

2 Justificación

La neutropenia grave y fiebre es un padecimiento bastante frecuente, llegándose a presentar en hasta el 80% de los pacientes con patologías hemato-oncológicas, y con una alta mortalidad si no se realiza un correcto abordaje y tratamiento.

Las diferentes guías clínicas (1, 4, 5) establecen que solo es necesario tomar una radiografía de tórax en pacientes con neutropenia grave y fiebre y síntomas respiratorios, pero no mencionan el uso de la tomografía de tórax en el abordaje inicial de estos pacientes. Además es bien conocido que en los pacientes inmunodeprimidos la respuesta inflamatoria es menor, por lo que es esperable no encontrar los mismos cambios en una radiografía de tórax que en los pacientes inmunocompetentes.

El presente estudio contribuirá a conocer que tan eficaz es la radiografía de tórax en el diagnóstico de infecciones pulmonares en pacientes con neutropenia grave y fiebre secundaria al uso de quimioterapia, además de si hay un cambio en el diagnóstico inicial al realizar una tomografía de tórax como parte de su abordaje.

3 Planteamiento del problema

¿Es suficiente con realizar una radiografía de tórax ante la sospecha de neumonía en pacientes con neutropenia grave y fiebre?

4 Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar la utilidad de la radiografía de tórax en comparación con la tomografía de tórax en el diagnóstico de infecciones pulmonares en el paciente con neutropenia grave y fiebre que se presenta al servicio de urgencias.

4.2 Objetivos específicos

Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa de la radiografía de tórax en comparación con la tomografía de tórax en el diagnóstico de infecciones pulmonares en el paciente con neutropenia grave y fiebre que se presenta al servicio de urgencias.

Determinar las características sociodemográficas (género, edad) de los pacientes con neutropenia grave y fiebre y neumonía.

Determinar con qué frecuencia se presentan síntomas y signos respiratorios en pacientes con neutropenia grave y fiebre y neumonía.

Determinar cuáles son las neoplasias hematológicas y sólidas que más frecuentemente se asocian con neutropenia grave y fiebre y neumonía.

5 Material y métodos

5.1 Diseño del estudio

Según la clasificación de Alvan Feinstein el estudio se catalogó como comparativo, observacional, transversal, retrolectivo.

5.2 Población en estudio; selección y tamaño de la muestra

Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, analizando todos los episodios de neutropenia grave y fiebre registrados en el servicio de urgencias durante 1 año (del 01.01.2016 al 31.12.2016). En total se registraron 230 episodios.

5.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

-Pacientes de género femenino o masculino.

-Pacientes con edad mínima de 18 años.

-Pacientes con diagnóstico de neutropenia grave y fiebre, definido como una cuenta < 500 neutrófilos totales y fiebre al momento de la valoración en urgencias o que el motivo de consulta sea haber presentado fiebre.

-Pacientes con sospecha de neumonía a los que se les haya realizado radiografía de tórax y tomografía de tórax en las primeras 24 hrs.

Criterios de exclusión:

-Pacientes con patología pulmonar previa.

-Pacientes con hospitalización previa en los últimos 90 días.

-Pacientes con neumonía previa en los últimos 90 días.

-Pacientes cuya causa de neutropenia sea una causa distinta al uso de quimioterapia.

-Pacientes con expediente incompleto o que no se localizó el expediente.

Criterios de eliminación:

-Ninguno

5.4 Variables y escalas de medición

Las variables analizadas se muestran en la tabla 1.

Variable	Tipo	Escala de medición	Categorías o unidades de medición
Sexo	Cualitativa dicotómica (nominal)	Nominal	Femenino, masculino
Edad	Cuantitativa discreta	Continua (intervalo)	18 a 29, 30 a 39, 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69, más de 70
Diagnóstico	Cualitativa nominal	Nominal	Leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide aguda, linfoma de Hodgkin,

			<p>linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia mieloide crónica, leucemia promielocítica, eritroleucemia, cáncer de colon, tumor neuro-endócrino, cáncer de páncreas, tumor germinal no seminomatoso, cáncer de ovario</p>
Comorbilidades	Cualitativa nominal	Nominal	<p>Diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipotiroidismo, colitis ulcerativa crónica, enfermedad de Crohn, trastorno depresivo mayor, VIH, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, litiasis renal, insuficiencia mitral, cardiopatía isquémica, artritis reumatoide, LEG</p>
Quimioterapia	Cualitativa nominal	Nominal	<p>ABVD, Hiper-CVAD, R-Hiprer-CVAD, ICE, R-ICE, R-CHOP, CHOEP, ESHAP, FLAG, FLAG-IDA, Azacitidina, 7+3, CALGB, MTX-L-Aspar, ARA-C, DCEP, SMILE,</p>

			HOP 0612, Citarabina, FOLFOX, EP, BEV, DAAC, R-DHAP, BEP, DAMTX-ARA-C, Citarabina + ATRA, ThaCyDex, Citarabina + Daunorrubicina + ATRA
Días post quimioterapia	Cuantitativa discreta	Continua (intervalo)	Días posteriores a recibir la quimioterapia
Tos	Cualitativa dicotómica (nominal)	Nominal	Si, No
Disnea	Cualitativa dicotómica (nominal)	Nominal	Si, No
Dolor torácico	Cualitativa dicotómica (nominal)	Nominal	Si, No
Frecuencia respiratoria	Cuantitativa discreta	Continua	Número de respiraciones por minuto
Temperatura corporal	Cuantitativa continua	Continua (intervalo)	Grados Celsius de temperatura
Saturación de oxígeno en sangre	Cuantitativa discreta	Continua (razón)	Porcentaje de saturación de oxígeno
Auscultación	Cualitativa dicotómica (nominal)	Nominal	Normal, anormal
Hallazgos en radiografía de tórax	Cualitativa nominal	Nominal	Normal, consolidación, patrón intersticial, micronódulos, derrame plural

Hallazgos en tomografía de tórax	Cualitativa nominal	Nominal	Normal, consolidación, vidrio despulido, patrón en árbol de gemación, nódulos, micronódulos, derrame pleural, sobrecarga hídrica
Leucocitos totales	Cuantitativa discreta	Continua (razón)	Por mm ³
Neutrófilos totales	Cuantitativa discreta	Continua (razón)	Por mm ³
Hemoglobina	Cuantitativa continua	Continua (razón)	Gramos/decilitro
Plaquetas	Cuantitativa discreta	Continua (razón)	Por mm ³

Tabla 1. Operacionalización de variables

5.5 Métodos de recolección de datos

Se analizaron 230 episodios de neutropenia grave y fiebre en el expediente clínico electrónico “SoTeCi”. Se inició la búsqueda con las palabras clave “nota inicial de urgencia” restringiéndola del 01.01.16 al 31.12.16 para localizar la primer nota de urgencias de un episodio de neutropenia grave y fiebre. De la nota inicial de urgencias se obtuvo sexo, edad, diagnóstico, comorbilidades, quimioterapia recibida, días post-quimioterapia, síntomas y signos, y la biometría hemática. Posteriormente se realizó la búsqueda de radiografía de tórax y tomografía de tórax en el sistema de almacenamiento electrónico de imágenes “PACS”. Se recolectaron los datos utilizando el formato de recolección de datos que se muestra en la imagen 3.

Formato de recolección de datos	
Sexo	
Edad	
Diagnóstico	
Comorbilidades	
Quimioterapia	
Días post quimioterapia	
Tos	
Disnea	
Dolor torácico	
Frecuencia respiratoria	
Temperatura	
Saturación	
Auscultación	
Hallazgos en radiografía de tórax	
Hallazgos en tomografía de tórax	
Leucocitos totales	
Neutrófilos totales	
Hemoglobina	
Plaquetas	

Imagen 3. Formato de recolección de datos.

5.6 Plan de análisis de los resultados

Para obtener la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa de la radiografía de tórax (utilizando al tomografía de tórax como estándar de oro), se organizaron los resultados en verdaderos positivos (pacientes con radiografía de tórax y tomografía de tórax positiva para neumonía), falsos positivos (pacientes con radiografía de tórax positiva para neumonía y tomografía de tórax negativa para neumonía), falsos negativos (pacientes con radiografía de tórax negativa para neumonía y tomografía de tórax positiva para neumonía) y verdaderos negativos (pacientes con radiografía de tórax y tomografía de tórax negativa para neumonía). Se realizó una tabla de 2x2 y se utilizaron las siguientes fórmulas para obtener los resultados (23, 24):

-Sensibilidad:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos negativos}}$$

-Especificidad:

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos positivos}}$$

-Valor predictivo positivo:

$$\text{VPP} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos positivos}}$$

-Valor predictivo negativo:

$$\text{VPN} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos negativos}}$$

-Razón de verosimilitud positiva:

$$\text{RV+} = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

-Razón de verosimilitud negativa:

$$\text{RV-} = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

El resto de los datos serán explicados de manera descriptiva.

6 Implicaciones éticas

No se requirió un consentimiento por parte del comité de ética debido a que toda la información se recolectó del expediente clínico electrónico y del sistema de almacenamiento electrónico de imágenes.

Todos los datos se manejaron de manera confidencial y anónima, sin identificar a ningún paciente.

7 Resultados

Flujo de episodios

Se analizaron 230 episodios de neutropenia grave y fiebre para su probable ingreso. Del total de episodios, 124 fueron excluidos de acuerdo a los criterios mencionados previamente. Los motivos individuales de exclusión se presentan en la figura 1. En total se incluyeron 106 episodios de neutropenia grave y fiebre.

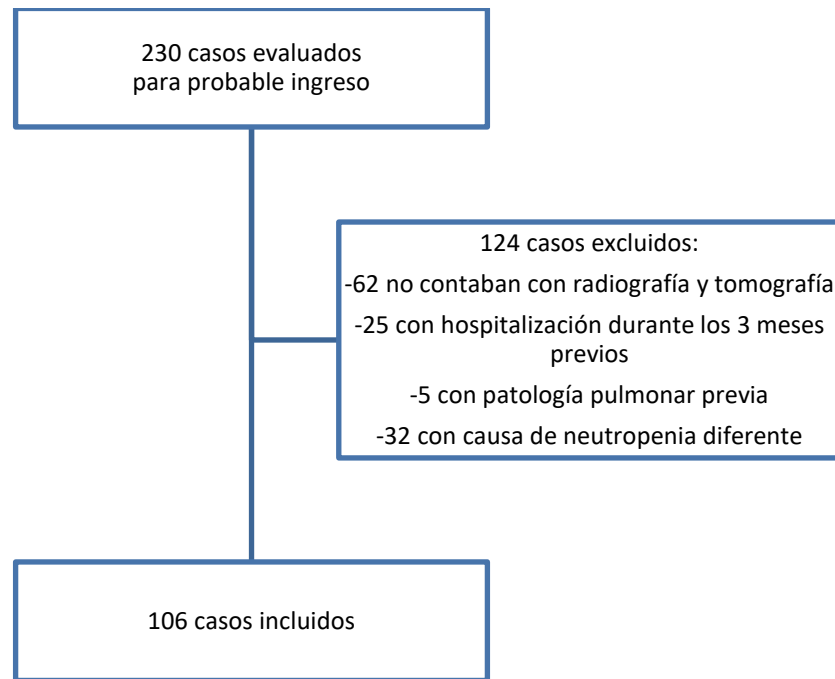


Figura 1. Flujo de episodios

De los 106 casos incluidos se corroboró neumonía en 43 episodios (41%) utilizando la tomografía de tórax como el estándar de oro (figura 2).

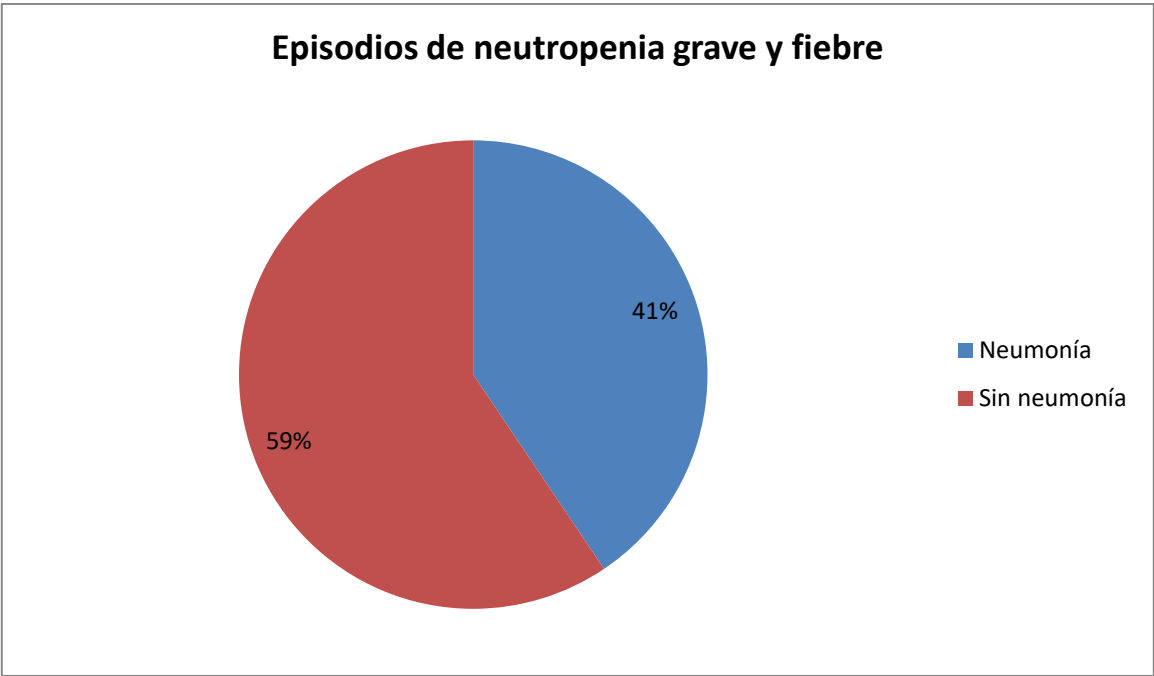


Figura 2. Episodios de neutropenia grave y fiebre

Distribución de acuerdo a género

La distribución de episodios de neutropenia grave y fiebre por género se muestra en la figura 3. De los 106 casos incluidos 48 correspondieron a hombres (45%) y 58 a mujeres (55%).

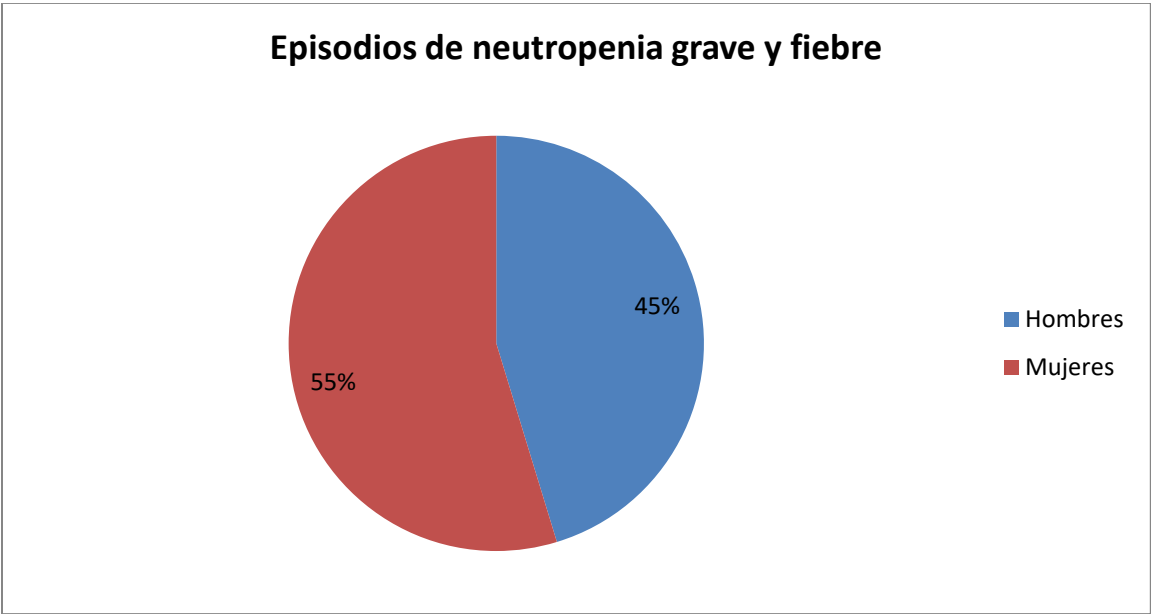


Figura 3. Distribución por género

La distribución de episodios de neutropenia grave y fiebre y neumonía por género se muestra en la figura 4. De los 43 casos incluidos 27 correspondieron a hombres (63%) y 16 a mujeres (37%).

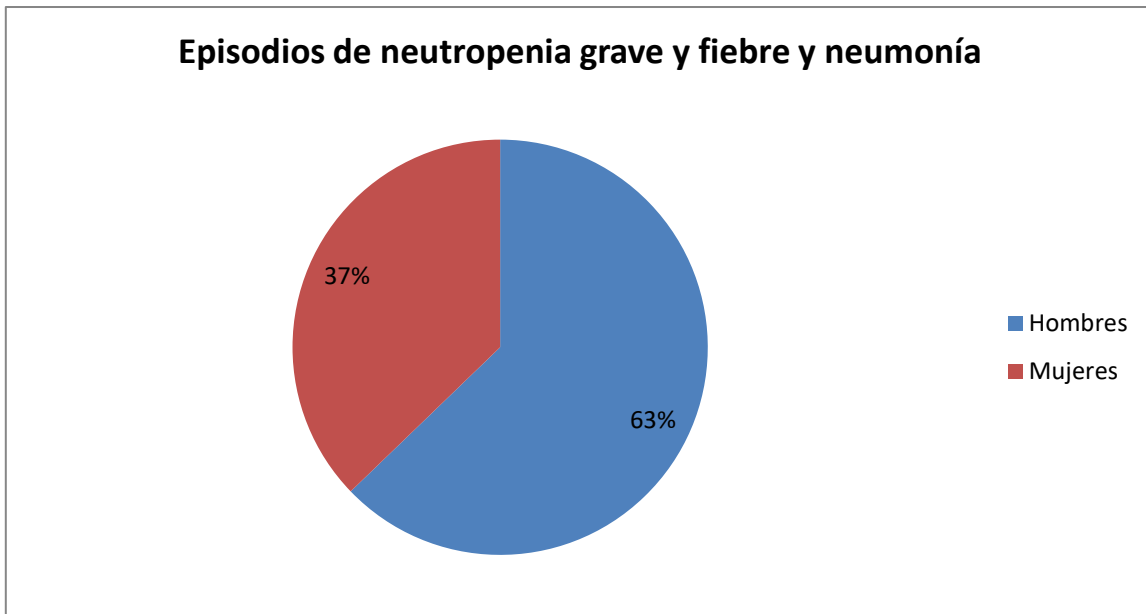


Figura 4. Distribución por género (episodios con neumonía)

Distribución de acuerdo a edad

La distribución de episodios de neutropenia grave y fiebre por grupo de edad se muestra en la figura 5. La media de edad fue de 36.9 años, la mediana de 31.5 años y la moda de 24 años.

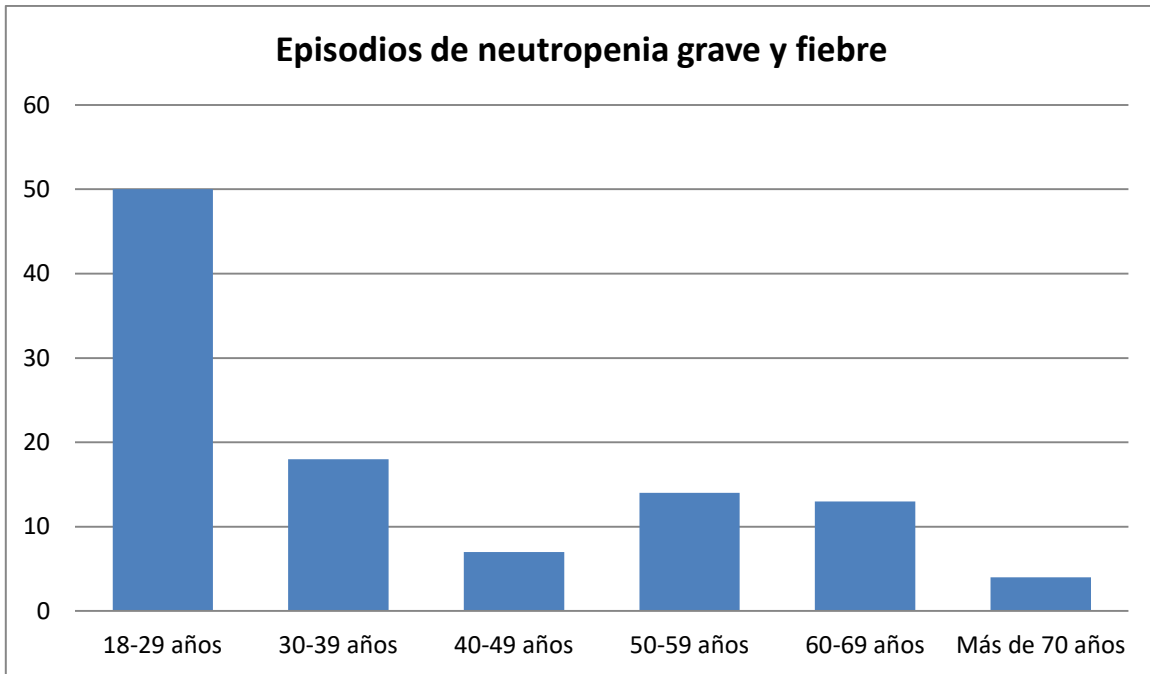


Figura 5. Distribución por edad

La distribución de episodios de neutropenia grave y fiebre y neumonía por grupo de edad se muestra en la figura 6. La media de edad fue de 38.3 años, la mediana de 32 años y la moda de 19 años.

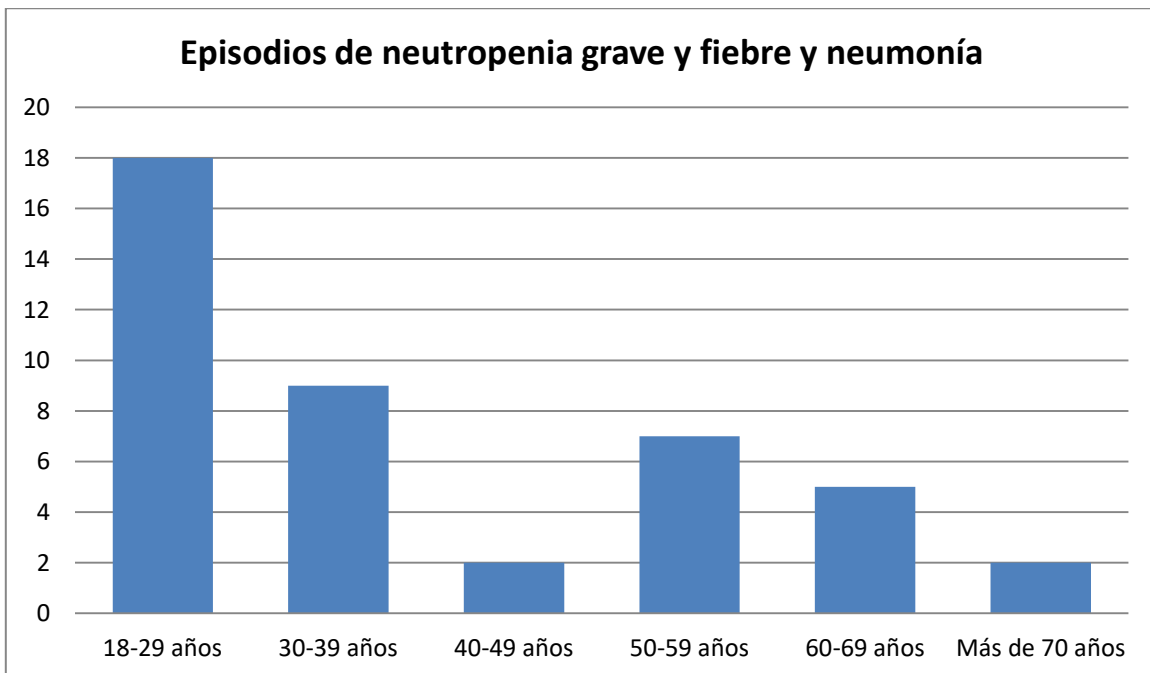


Figura 6. Distribución por edad (episodios con neumonía)

Distribución de acuerdo a diagnóstico de base

La distribución de episodios de neutropenia grave y fiebre de acuerdo al diagnóstico de base se muestra en la figura 7. 101 episodios se debieron a neoplasia hematológica (95%) y 5 episodios fueron secundarios a neoplasia de órgano sólido (5%).

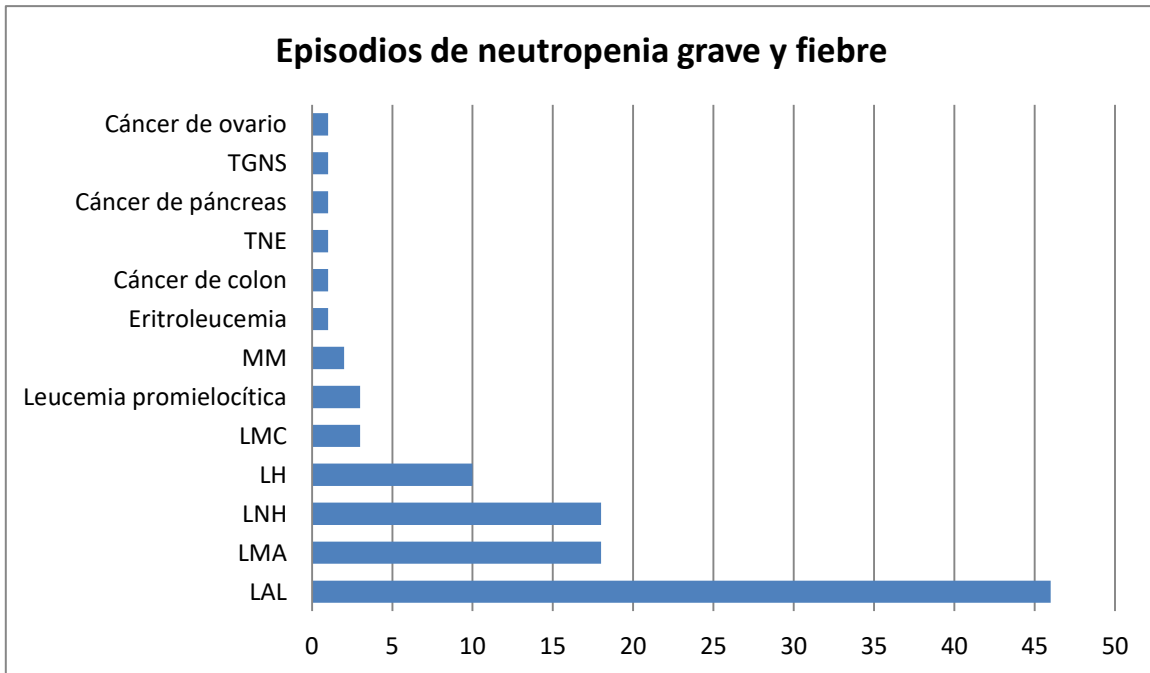


Figura 7. Distribución por diagnóstico de base

La distribución de episodios de neutropenia grave y fiebre y neumonía de acuerdo al diagnóstico de base se muestra en la figura 8. Los 43 episodios se debieron a neoplasia hematológica (100%) y ningún episodio fue secundario a neoplasia de órgano sólido (0%).

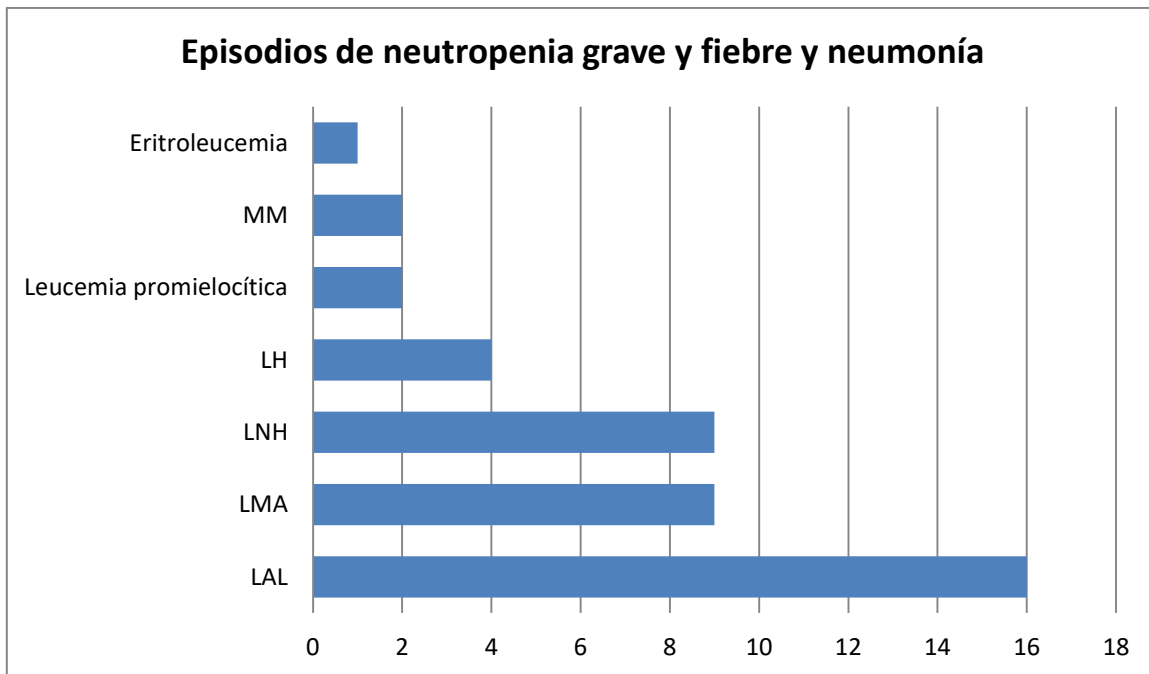


Figura 8. Distribución por diagnóstico de base (episodios con neumonía)

Distribución de acuerdo a quimioterapia utilizada

La distribución de episodios de neutropenia grave y fiebre de acuerdo al tipo de quimioterapia utilizada se muestra en la figura 9. Los 5 esquemas que más se asociaron fueron Hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona) en 43 episodios (40%), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) en 7 episodios (7%), 7+3 (citarabina + daunorrubicina) en 7 episodios (7%), Azacitidina en 6 episodios (6%) y FLAG (fludarabina + citarabina + Filgrastim) en 6 episodios (6%) (24).

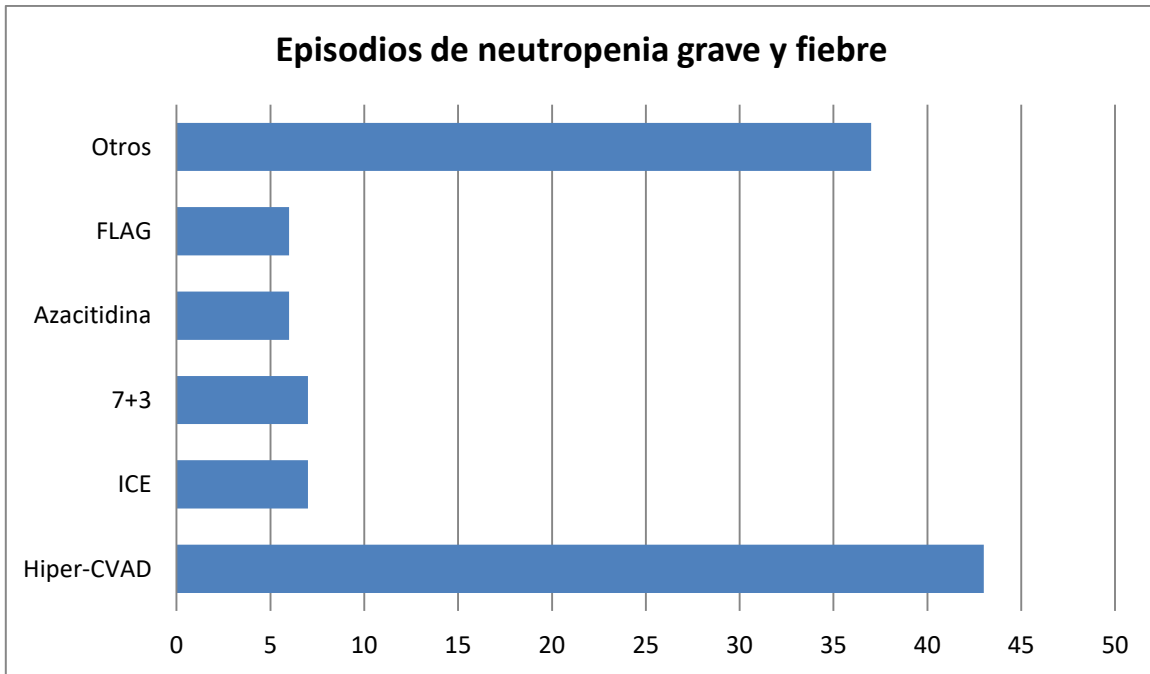


Figura 9. Distribución por tipo de quimioterapia

La distribución de episodios de neutropenia grave y fiebre y neumonía de acuerdo al tipo de quimioterapia utilizada se muestra en la figura 10. Los 5 esquemas que más se asociaron fueron Hiper-CVAD en 17 episodios (39%), 7+3 en 5 episodios (12%), ICE en 3 episodios (7%), Azacitidina en 3 episodios (7%) y FLAG en 2 episodios (5%).

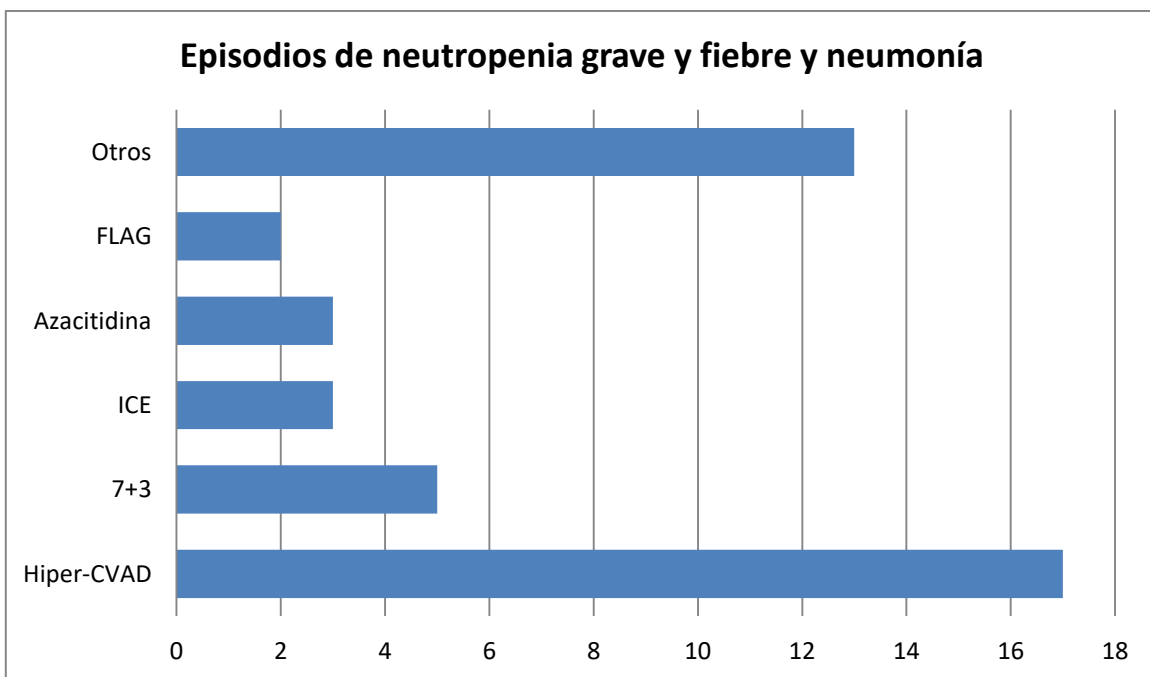


Figura 10. Distribución por tipo de quimioterapia (episodios con neumonía)

Comorbilidades asociadas

Las comorbilidades que se presentaron en los episodios de neutropenia grave y fiebre se muestran en la figura 11. En 65 episodios (61%) no se documentó comorbilidad asociada. La comorbilidad más frecuentemente presentada fue el trastorno depresivo mayor, el cual se presentó en 12 episodios (11%).

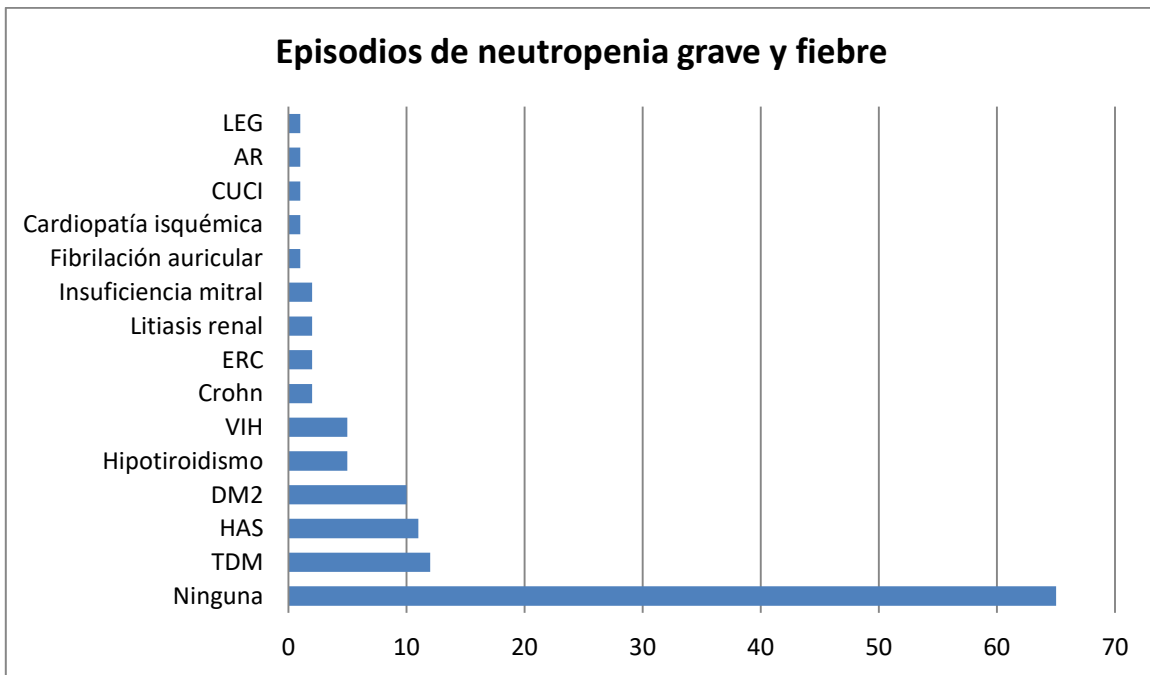


Figura 11. Comorbilidades asociadas

Las comorbilidades que se presentaron en los episodios de neutropenia grave y fiebre y neumonía se muestran en la figura 12. En 27 episodios (63%) no se documentó comorbilidad asociada. La comorbilidad más frecuentemente presentada fue la hipertensión arterial sistémica, la cual se presentó en 5 episodios (12%).

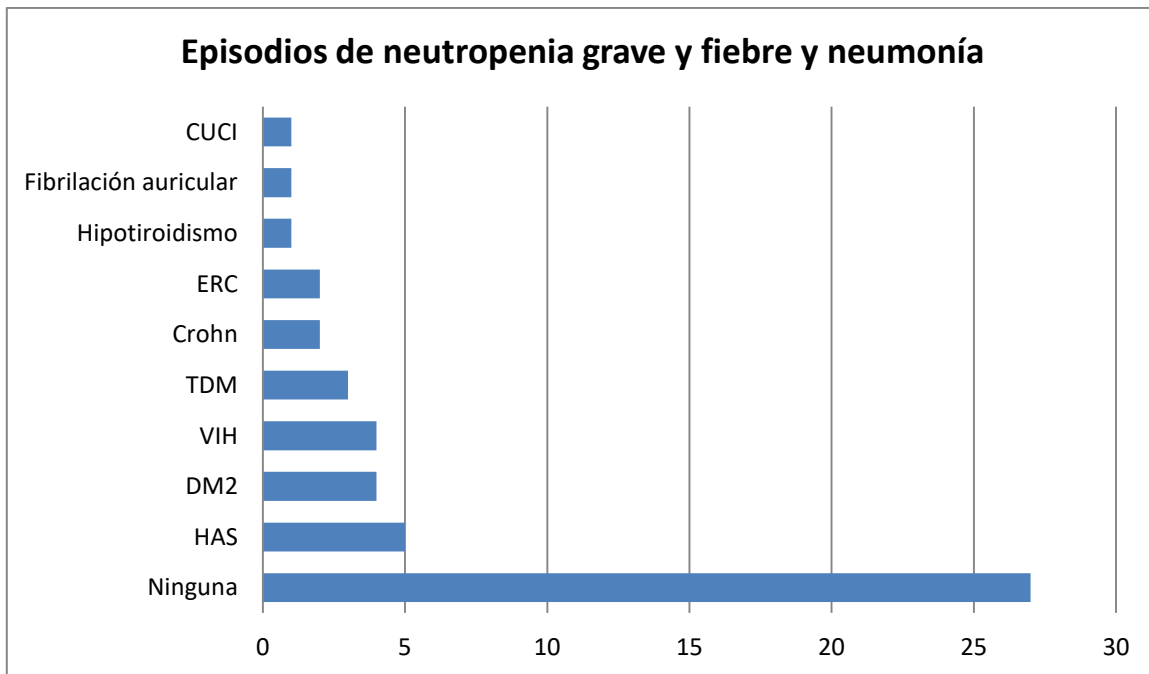


Figura 12. Comorbilidades asociadas (episodios con neumonía)

Signos y síntomas

Los síntomas que se presentaron en los episodios de neutropenia grave y fiebre se muestran en la figura 13. En 87 episodios (82%) no se presentó ningún síntoma. El síntoma más frecuentemente asociado fue la tos, la cual se presentó en 18 episodios (17%).

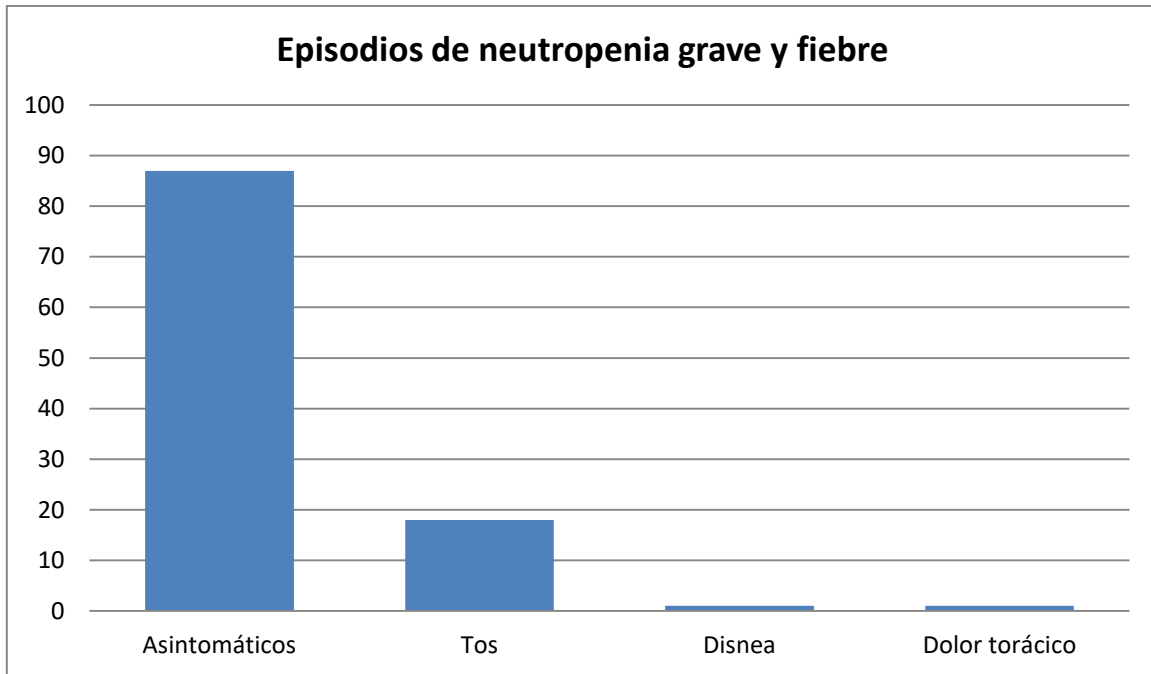


Figura 13. Síntomas asociados

Los síntomas que se presentaron en los episodios de neutropenia grave y fiebre y neumonía se muestran en la figura 14. En 29 episodios (67%) no se presentó ningún síntoma. El único síntoma asociado fue la tos, la cual se presentó en 14 episodios (33%).

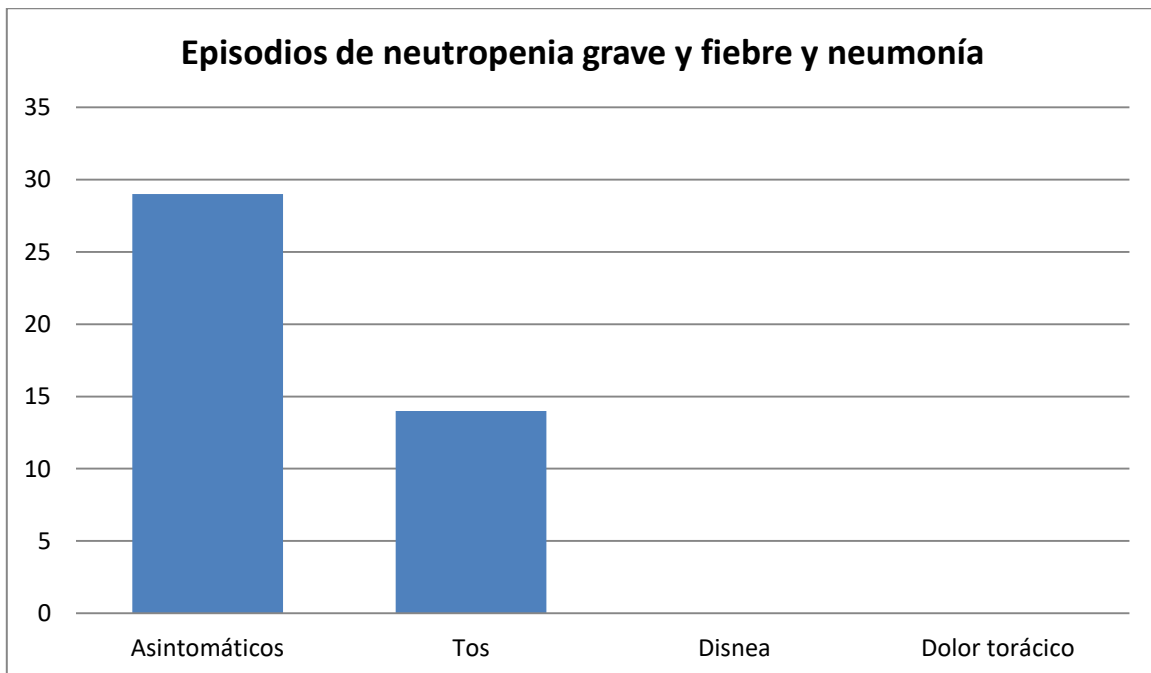


Figura 14. Síntomas asociados (episodios con neumonía)

Respecto a los signos vitales en episodios de neutropenia grave y fiebre, para frecuencia respiratoria se documentó una media de 19, mediana de 18 y moda de 18. Para temperatura una media de 37.8, mediana de 38.1 y moda de 38.5. Para saturación una media 94, mediana de 95 y moda de 95.

Respecto a los signos vitales en episodios de neutropenia grave y fiebre y neumonía, para frecuencia respiratoria se documentó una media de 19, mediana de 18 y moda de 16. Para temperatura una media de 37.8, mediana de 38.2 y moda de 38.2. Para saturación una media de 94, mediana de 95 y moda de 95.

Respecto a la auscultación en episodios de neutropenia grave y fiebre, en 95 episodios (90%) se documentó una auscultación normal y en 11 episodios (10%) una auscultación anormal (figura 15).

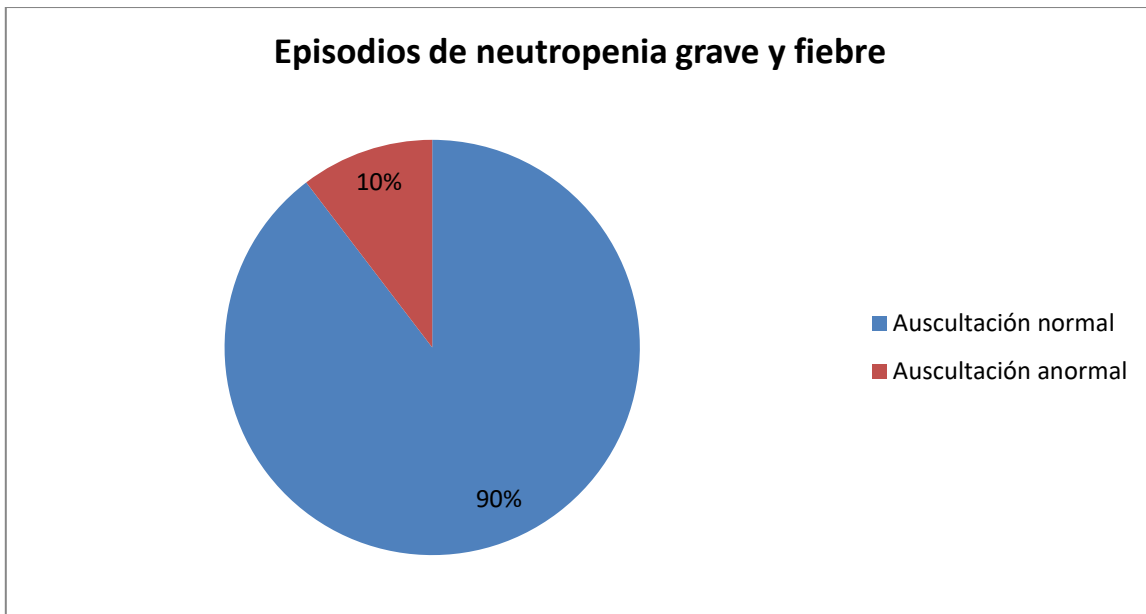


Figura 15. Auscultación

Respecto a la auscultación en episodios de neutropenia grave y fiebre y neumonía, en 35 episodios (81%) se documentó una auscultación normal y en 8 episodios (19%) una auscultación anormal (figura 16).

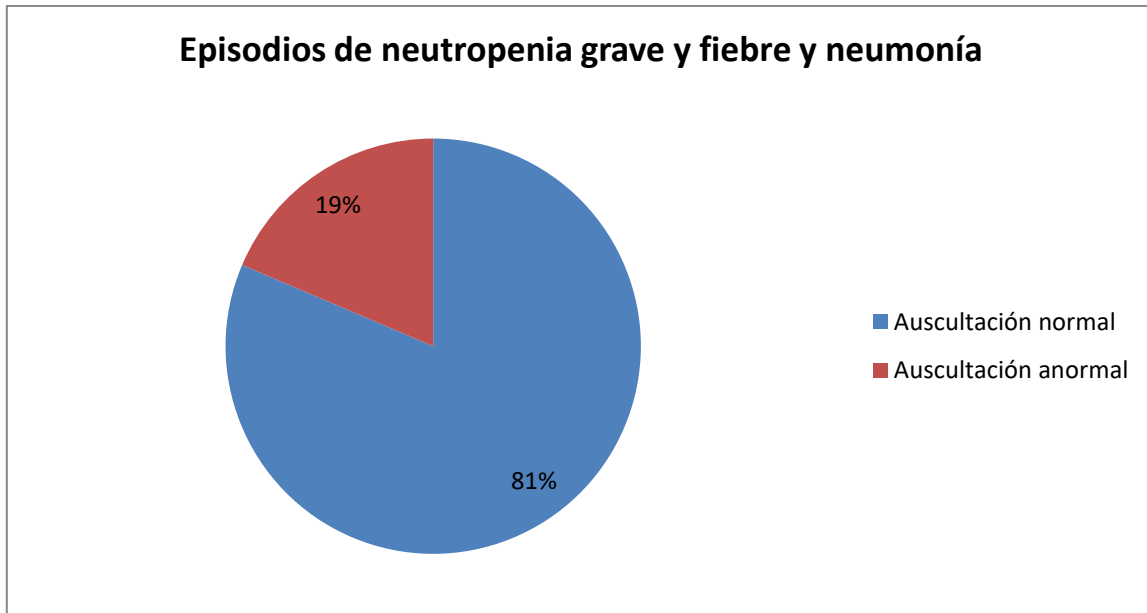


Figura 16 Auscultación (episodios con neumonía)

Resultados de laboratorio

Respecto a los estudios de laboratorio en episodios de neutropenia grave y fiebre, para leucocitos totales se documentó una media de 502, mediana de 200 y moda de 100. Para neutrófilos totales una media de 93, mediana de 28 y moda de 4. Para hemoglobina una media de 9.1, mediana de 8.8 y moda de 8.5. Para plaquetas una media de 49 424, mediana de 25 500 y moda de 37 000.

Respecto a los estudios de laboratorio en episodios de neutropenia grave y fiebre y neumonía, para leucocitos totales se documentó una media de 511, mediana de 400 y moda de 100. Para neutrófilos totales una media de 129, mediana de 79 y moda de 212. Para hemoglobina una media de 8.7, mediana de 8.3 y moda de 7.9. Para plaquetas una media de 43 813, mediana de 22 000 y moda de 10 000.

Resultados de los estudios de imagen

De acuerdo a los criterios de inclusión, los 106 episodios de neutropenia grave y fiebre del presente estudio cuentan con radiografía de tórax y tomografía de tórax. Se realizó una tabla de 2x2 para mostrar esta información, considerando a la tomografía de tórax como el estándar de oro para el diagnóstico de neumonía (tabla 2).

		Neumonía		
		Si	No	
Rx de tórax	Positiva	14 (VP)	1 (FP)	15
	Negativa	29 (FN)	62 (VN)	91
		43	63	106

Tabla 2. Tabla de 2x2 respecto a la radiografía de tórax en diagnóstico de neumonía

De acuerdo a las fórmulas mencionadas previamente se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa de la radiografía de tórax para diagnóstico de neumonía en pacientes con neutropenia grave y fiebre obteniendo los resultados mostrados en la tabla 3.

Sensibilidad	32.5%
Especificidad	98.4%
VPN	68.1%
VPP	93.3%
RVP	20.3
RVN	0.6

Tabla 3. Rendimiento de la radiografía de tórax en diagnóstico de neumonía

8 Discusión

La neutropenia grave y fiebre o neutropenia febril es una patología que va en aumento cada día como consecuencia de la mayor agresividad de los tratamientos antineoplásicos empleados y por la ampliación del rango de edad de los pacientes que los reciben. Si bien la mortalidad ha disminuido, aún se siguen reportando cifras tan altas como hasta del 30% (3, 4, 5).

En el presente estudio se corroboró que la gran mayoría de los episodios de neutropenia grave y fiebre son secundarios a la quimioterapia utilizada para tratar neoplasias hematológicas (95% de neoplasias hematológicas vs 5% de neoplasias de órgano sólido). El tipo de neoplasia hematológica que más se relacionó con los episodios de neutropenia grave y fiebre fue la leucemia aguda linfoblástica, responsable del 43% de los episodios.

El tipo de quimioterapia más frecuentemente asociado, tanto a episodios de neutropenia grave y fiebre, como a episodios de neutropenia grave y fiebre y neumonía, fue el esquema Hiper-CVAD. Esto era esperado, pues es la quimioterapia de elección utilizada para tratar la leucemia aguda linfoblástica, neoplasia que predominó en el presente estudio.

La media de edad para episodios de neutropenia grave y fiebre fue de 36.9 años y la mediana de 31.5, lo que nos indica que es una patología predominantemente de gente joven; por esto mismo, en la mayoría de los episodios (61%) no se documentó comorbilidad asociada. La comorbilidad más frecuentemente asociada fue el trastorno depresivo mayor, lo que nos indica la importancia de un abordaje multidisciplinario.

De acuerdo a la última edición de las guías de neutropenia grave y fiebre, la cual se publicó en el 2010 (1), en el abordaje inicial de este tipo de pacientes recomiendan realizar una radiografía de tórax solo en pacientes con síntomas respiratorios. Sin embargo, como nos pudimos dar cuenta en el presente estudio, los síntomas respiratorios se documentaron solo en 33% de los pacientes con neumonía y una auscultación anormal solo en 19%, por lo que si solo sospecháramos el diagnóstico de neumonía en pacientes con signos o síntomas, estaríamos dejando escapar hasta el 67% de los casos de neumonía.

El estudio que recomiendan estas mismas guías en pacientes con neutropenia grave y fiebre y sospecha de neumonía es la radiografía de tórax (1, 4, 5), sin embargo en varias publicaciones (18, 19, 20, 21, 22) se ha estudiado la eficacia para diagnosticar neumonía de la radiografía de tórax utilizando a la tomografía de tórax como estándar de oro, tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunocomprometidos, encontrando resultados muy heterogéneos, por lo que la única recomendación de las guías clínicas para realizar una tomografía de tórax en este tipo de pacientes es ante una neutropenia febril prolongada.

En el presente estudio encontramos que la radiografía de tórax tiene una muy baja sensibilidad (32.5%), por lo que si nos apegáramos estrictamente a lo que dictan las guías estaríamos dejando escapar hasta el 67% de las neumonías. En este mismo estudio encontramos una muy alta especificidad (98.4%) de la radiografía de tórax, por lo que si en el abordaje inicial una radiografía es compatible para neumonía, no sería necesario realizar una tomografía para complementar el diagnóstico. En base a estos resultados las recomendaciones actuales de las guías deberían

modificarse a realizar una radiografía de tórax en todos los pacientes con neutropenia grave y fiebre y si esta es normal, complementar con una tomografía de tórax.

Si bien se sabe que la tomografía de tórax aumenta los costos y expone al paciente a mayores niveles de radiación, en pacientes con neutropenia grave y fiebre no podemos retrasar el diagnóstico, pues es una patología con elevada mortalidad si no se instaura el tratamiento correcto de forma inmediata.

Un dato importante a mencionar es que en el presente estudio se excluyó a los pacientes que solo contaban con radiografía de tórax, por lo que si en una radiografía de tórax se observó neumonía (la cual es suficiente para realizar el diagnóstico) y ya no se realizó tomografía de tórax, el paciente no se incluyó en el presente estudio, lo que influye directamente en disminuir la sensibilidad de la radiografía. Para corregir este error sería necesario realizar un estudio prospectivo, en donde a todo paciente con neutropenia grave y fiebre que acuda al servicio de urgencias se le realice tanto radiografía como tomografía de tórax.

9 Limitaciones

Una limitación del presente estudio es que la muestra se eligió por conveniencia. Otra limitación es que el estudio fue retrospectivo y no fue posible realizar alguna intervención en ningún grupo. Además en algunos episodios la radiografía de tórax y la tomografía de tórax fueron interpretadas por el mismo radiólogo, lo que puede aumentar el sesgo diagnóstico en la interpretación de la radiografía al contar con información obtenida desde la tomografía.

10 Conclusiones

En pacientes con neutropenia grave y fiebre, la radiografía de tórax tiene una muy baja sensibilidad, por lo que ante una radiografía normal se debe realizar una tomografía de tórax. Agregar una tomografía de tórax en el abordaje inicial de estos pacientes puede ayudar a diagnosticar hasta el 60% de las neumonías correctamente.

En esta misma población la radiografía de tórax tiene una muy alta especificidad, por lo que una radiografía anormal en el abordaje inicial, es suficiente para realizar el diagnóstico de neumonía.

11 Bibliografía

1. Freifeld G, Bow J, Sepkowitz A, Boeckh M, Ito J, Mullen A, Wingard R. (2011). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*.
2. Klastersky J, Awada A, Paesmans M & Aoun M. (2011). Febrile neutropenia: A critical review of the initial management. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 78(3), 185–194.
3. Joaquín D & Manuel L. Infecciones en el paciente neutropénico. (2005). *Epidemiología de las infecciones en el paciente neutropénico*, 7–13.
4. J. Klastersky, J. de Naurois, K. Rolston, B. Rapoport, G. Maschmeyer, M. Aapro & J. Herrstedt (2016). Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical clinical practice guidelines.
5. Rivas-Llamas R & Best-Aguilera C. (2014). Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex*, 15 (S2), S207-68.
6. Bow E. J. (2013). Infection in Neutropenic Patients with Cancer. *Critical Care Clinics*, 29(3), 411-441.
7. Kalil C., Metersky L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney A., Palmer B. & Grady O. (2016). Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society, 1–51.
8. Chalmers D., Rother C., Salih W. & Ewig S. (2018). Healthcare-Associated Pneumonia Does Not Accurately Identify Potentially Resistant Pathogens: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CID* 2014:58
9. Prina E, Ranzani O, Torres A & Paulo S. (2015). Community-acquired pneumonia. *The Lancet*, 386(9998).
10. World Health Organization 2016. Global health estimates 2016: Deaths by cause, age, sex, by country and by region. 2000-2016. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
11. Syrjälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lähde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 358–63.

12. Lee M S, Oh J Y, Kang C, Kim E S, Park S, Rhee C K & Suh G Y. (2018). Guideline for Antibiotic Use in Adults with Community-acquired Pneumonia (Vol. 50).
13. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography - An increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277–84.
14. Sialer S. & Liapikou A. (2013). What Is the Best Approach to the Nonresponding Patient with Community-Acquired Pneumonia?, 27, 189–203.
15. Wunderink R. G. & Waterer G. W. (2014). Community-Acquired Pneumonia, *N Engl J Med*. 543-551.
16. Mandell A, Wunderink G, Anzueto A, Bartlett G, Campbell D, Dean C & Whitney G. (2007). Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults, 44.
17. Zheng X & Zhang G. Imaging pulmonary infectious diseases in immunocompromised patients. *Radiology Infectious Diseases*. 2014; 1 (1).
18. Evans E. & Ost, D. E. (2015). Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med* 2015, 21:260–271
19. Nijhuis C, Gietema J, Vellenga E, Daenen S & Graaf W (2003). Routine radiography does not have a role in the diagnostic evaluation of ambulatory adult febrile neutropenic cancer patients. 39, 2495-2498.
20. Janzen D, Padley S, Adler B & Müller N. Hospital, V. G. (1993). Acute Pulmonary Complications in Immunocompromised non-AIDS Patients: Comparison of Diagnostic Accuracy of CT and Chest Radiography. 159–165.
21. Claus B, Heussel P, Kauczor H, Heussel E, Fischer B, Begrich Thelen, M. (199). Pneumonia in Febrile Neutropenic Patients and in Bone Marrow and Blood Stem-Cell Transplant Recipients: Use of High-Resolution Computed Tomography. 17(3), 796–805.
22. Claessens Y., Debray M., Tubach F., Brun A., Rammaert B., Hausfater P. & Duval, X. (2015). Early Chest Computed Tomography Scan to Assist Diagnosis and Guide Treatment Decision for Suspected Community-acquired Pneumonia, 192(8), 974–982.

23. Altman, D. G. & Bland, J. M. (1994). Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. 308 (June), 1994.
24. Altman, D. G. & Bland, J. M. (1994). Diagnostic tests 2: predictive values. 309 (July), 1994.
25. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/>