

2003
TORRES HERNANDEZ JOSE

11218
12

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES DE
BAJO RIESGO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA EN

HEMATOLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. JOSÉ ARTURO TORRES HERNÁNDEZ

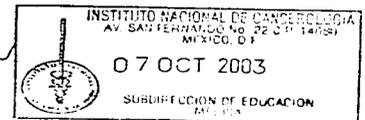
ASESOR: DR. JUAN RAFAEL LABARDINI MÉNDEZ

MÉXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESPECIALIZACIÓN
FORMS DE POSGRADO

2003





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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcionado.

NOMBRE: JOSE ARTURO
TORRES HERNANDEZ

FECHA: 9-10-03

FIRMA: [Signature]

Juan Rafael Labardini Méndez

DR. JUAN RAFAEL LABARDINI MÉNDEZ

**ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
HEMATOLOGÍA**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ESTA TESIS CORRESPONDE A LOS ESTUDIOS REALIZADOS
CON UNA BECA OTORGADA POR LA SECRETARÍA DE
RELACIONES EXTERIORES DEL GOBIERNO DE MÉXICO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	9
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
MATERIALES Y MÉTODOS	16
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA	38

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

La neutropenia febril ha sido una complicación de la quimioterapia anti-neoplásica que potencialmente amenaza la vida del paciente. Estos pacientes son un grupo heterogéneo con diferente respuesta a la terapia antimicrobiana y desarrollo de complicaciones médicas incluyendo la muerte.

El objetivo general de este estudio fue describir las características de los episodios de pacientes neutropénicos fébriles de bajo riesgo, definido como una alta probabilidad de resolución de la fiebre sin desarrollar complicaciones médicas y/o muerte, en el Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido del primero de febrero al 30 de junio del 2003. Los objetivos específicos fueron identificar variables predictoras de complicaciones médicas y/o muerte en los pacientes neutropénicos fébriles, determinar el valor predictivo del puntaje pronóstico de la Asociación Multinacional para los Cuidados de Soporte en Cáncer (AMCSC) para identificar pacientes neutropénicos fébriles de bajo riesgo y conocer la morbimortalidad de los pacientes neutropénicos fébriles. Este es un estudio transversal, observacional en que se incluyeron los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios: diagnóstico de malignidad en tratamiento con quimioterapia como única causa de la neutropenia, edad mayor o igual a 16 años, fiebre mayor o igual a 38.3°C, cuenta absoluta de neutrófilos menores o iguales a 500 μ L.

Se analizaron variables clínicas, de laboratorio y puntaje pronóstico de riesgo de la AMCSC (utilizando el umbral \geq a 21 para identificar a los pacientes de bajo riesgo) presentes al inicio del episodio febril como factores predictivos para bajo riesgo de complicaciones y/o muerte. Se definió como variables de desenlace: a) Resolución favorable del episodio: ausencia de fiebre por 5 días consecutivos sin ocurrencia de una complicación médica y/o muerte. b) Resolución no favorable: ausencia de fiebre por 5 días consecutivos con la ocurrencia de al menos una complicación médica o la muerte o persistencia de la fiebre con ocurrencia de alguna complicación médica y/o la muerte.

Resultados: se incluyeron 65 casos de pacientes con media de edad de 37 años (rango de 16 a 81), de los cuales 34 correspondían al género femenino (52.3%) y 31 al masculino (47.7%). 27 pacientes (41.5%) correspondían al grupo de neoplasias hematológicas no linfomatosas y 38 (58.5%) al grupo de tumores sólidos y linfomas. Los diagnósticos más frecuentes fueron: 16 pacientes con

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

linfoma no Hodgkin, 14 pacientes con leucemia aguda linfoblástica, 9 con leucemia aguda mieloblástica, 8 con cáncer de mama, 4 con tumor germinal no seminoma, 3 pacientes con enfermedad de Hodgkin y síndrome mielodisplásico; 2 pacientes con teratoma y cáncer cervicouterino, y un paciente con seminoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario y mieloma múltiple. La sintomatología de los pacientes al inicio del episodio de neutropenia febril fue leve en 34 de ellos (52.3%), moderada en 23 pacientes (35.4%) y grave en 8 pacientes (12.3%); así como también 10 pacientes (15.4%) fueron ingresados con deshidratación G II-IV, 4 pacientes con hemorragia GII-IV, 3 con estado confusional y un paciente con diabetes mellitus. Todos los pacientes tenían una media de conteo de neutrófilos absolutos de $102 / \mu\text{L}$ y de plaquetas de $62,425 / \mu\text{L}$.

Se identificó el sitio de infección en 46 pacientes (71%); siendo la gastroenteritis la más frecuente en un 25 %, seguido de la enfermedad periodontal con un 21% y mucositis en un 15.4%; así mismo se determinó hemocultivo + en 21 de 63 pacientes (33.3%), predominando los Gram (-) en un 62% y de estos la *E. Coli* fue la más frecuente en 7 pacientes (33.3%).

Del grupo completo, aplicando el puntaje pronóstico ≥ 21 se identificaron 52 pacientes de bajo riesgo y 13 de alto riesgo. En el grupo de alto riesgo 5 pacientes (38.5%) presentaron complicaciones médicas, de los cuales 4 fallecieron, a diferencia del grupo de bajo riesgo en el cual solo un paciente desarrolló complicación médica la cual resolvió favorablemente. Es de hacer notar que en el grupo de alto riesgo predominaron los diagnósticos hematológicos no linfomatosos (61%), la sintomatología grave (61%) y las comorbilidades (77%) al inicio del episodio febril; a diferencia del grupo de bajo riesgo en el cual fueron más frecuentes los diagnósticos de tumores sólidos-linfomas en un 63%, todos los pacientes tenían síntomas leves y solo un 11% se presentaron con comorbilidad al inicio del episodio de neutropenia febril.

En el análisis multivariado las variables con significancia estadísticas para complicaciones médicas fueron: los síntomas graves ($p 0.001$), la deshidratación ($p 0.014$) y el puntaje pronóstico < 21 ($p 0.0001$). El puntaje pronóstico identificó a los 52 pacientes de bajo riesgo con una sensibilidad de 86%, especificidad de 83 %, un valor predictivo positivo de 98%.

Conclusión: los pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo pueden ser identificados si se presentan con sintomatología leve o moderada al inicio del episodio, sin comorbilidad y un puntaje pronóstico de la AMCSC mayor o igual a 21.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia citotóxica, administrada en combinación y en las máximas dosis toleradas, dio la posibilidad de cura para algunos pacientes con malignidades sistémicas y creó también una de las primera causas de hospitalización de pacientes con cáncer: la neutropenia febril (NF).

Con el advenimiento de nuevas tecnologías, se han desarrollado nuevos fármacos más eficaces y de mayor potencia citototóxica, que han producido complicaciones imprevistas y han obligado a adoptar precauciones de extra seguridad y a responder agresivamente cuando han emergido¹.

A través del tiempo, el tratamiento de la NF ha evolucionado: inicialmente, después que la asociación entre neutropenia, fiebre e infección grave fue reconocida², los pacientes neutropénicos sin fiebre fueron frecuentemente hospitalizados por miedo a que una demora en el tratamiento médico fuese peligrosa y amenazara la vida del paciente, si la fiebre aparecía en un paciente en situación de externo. Este abordaje intrahospitalario es aún usado para algunos pacientes que reciben quimioterapia intensiva, tales como inducción a la remisión en leucemia aguda mieloblástica. Esta práctica, junto con el descubrimiento de mejores agentes antimicrobianos, ha resultado en una dramática disminución en la mortalidad entre los pacientes neutropénicos febriles. Sin embargo, el manejo actual es hospitalizar a los pacientes neutropénicos, sólo cuando la fiebre ha aparecido y administrar por vía intravenosa antibióticos de amplio espectro hasta que la fiebre y la neutropenia se han resuelto.

Recientemente, este abordaje ampliamente aceptado ha comenzado a erosionarse: muchos pacientes están siendo enviados a casa como parte de ensayos terapéuticos planeados, los cuales han explorado abordajes diferenciados de la NF, basados en determinación de riesgo.

Se han desarrollado reglas de predicción para identificar pacientes de bajo riesgo y se ha realizado el manejo de pacientes con neutropenia y fiebre de bajo riesgo como externos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Guías de manejo con antibióticos en pacientes neutropénicos con cáncer de La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América han sido publicadas recientemente³. Recomiendan como primer paso en la selección de antibióticos, decidir si el paciente es de bajo riesgo (definido como un alta probabilidad de resolución de fiebre sin desarrollar complicaciones médicas o muerte) o alto riesgo y así individualizar el tipo de manejo con antibióticos vía oral o intravenosa, como pacientes externo o interno.

Aunque de antemano sabemos que las condiciones de la población en los países alrededor del mundo y estratos socioeconómicos son diferentes, el propósito de este estudio será identificar qué pacientes neutropénicos febriles se encuentran en bajo riesgo de complicaciones médicas y de esta manera proponer modelos de manejo del paciente con fiebre y neutropenia estratificado por los diferentes niveles de riesgo identificados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

Muchos investigadores han documentado que los pacientes neutropénicos con fiebre son una población heterogénea, tienen diferente respuesta al tratamiento inicial y pueden desarrollar complicaciones médicas graves incluyendo la muerte^{2,4,5,6}.

El síndrome de NF fue descrito hace más de 30 años por Bodey y cols²., quienes revisaron el curso de 52 pacientes con leucemia vistos en el National Cancer Institute en un período de 4 años y encontraron mayores y peores infecciones cuando los pacientes tenían menos de 1.000 granulocitos / μ L. La asociación de fiebre, infección y caída en el conteo de granulocitos por debajo del umbral es la lección más recordada de ese estudio.

En la pasada década varios investigadores han identificado subtipos de pacientes neutropénicos febriles quienes son de bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones médicas incluyendo mortalidad⁶⁻¹¹.

Los factores que favorecen un bajo riesgo para infección grave entre pacientes con neutropenia son los siguientes:

Conteo absoluto de neutrófilos de ≥ 100 céls./ μ L

Conteo absoluto de monocitos de ≥ 100 céls./ μ L

Hallazgos normales en una radiografía de tórax.

Pruebas de funciones hepática y renal normales.

Duración de la neutropenia menor de 7 días.

Resolución esperada de la neutropenia en menos de 10 días.

No infección del sitio del catéter venoso central.

Evidencia temprana de recuperación de la médula ósea.

Malignidad en remisión.

Pico de fiebre menor de 39.0°C.

No cambios mentales o neurológicos.

No aparición de enfermedad grave.

No dolor abdominal.

No complicaciones comórbidas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Varios estudios clínicos que involucran pacientes neutropénicos de bajo riesgo han demostrado la viabilidad de nuevos abordajes tales como terapia antimicrobiana como externo después de alta temprana del hospital o terapia como externo durante todo el episodio febril usando regímenes de antibióticos por vías parenteral, secuencial (intravenosa seguida de oral) u oral.^{4,12-21} Éstos estudios fueron conducidos en un solo centro usando varias definiciones de pacientes de bajo riesgo y sin adecuados controles por lo que no puede confiarse en ellos.

Talcott et al¹³, realizaron un estudio retrospectivo en que analizaron 261 episodios de 184 pacientes con cáncer hospitalizados por fiebre y neutropenia. Desarrollaron un modelo de predicción clínica para identificar pacientes de bajo riesgo con neutropenia y fiebre usando como variables de desenlace complicaciones médicas serias y asociándolas a factores de riesgo presentes en las primeras 24 horas de hospitalización. Los pacientes pudieron ser divididos en 4 grupos de acuerdo con los siguientes factores de riesgo mayores identificados:

Grupo I: pacientes ya hospitalizados al inicio de la fiebre.

Grupo II: pacientes externos con comorbilidad desarrollada dentro de las 24 horas de presentación.

Grupo III: pacientes externos sin comorbilidad pero con cáncer no controlado.

Grupo IV: el resto de pacientes quienes no tenían ninguna de las características anteriores.

Los resultados fueron sorprendentes, identificaron tres grupos de alto riesgo del grupo I al III y otro de bajo riesgo, el grupo IV. La frecuencia de complicaciones para pacientes en cualquiera de los grupos de alto riesgo fue mayor del 30% con sólo 2% para el grupo IV, que correspondió al 70% de los pacientes neutropénicos que desarrollaron fiebre como externos.

En la siguiente tabla se expone a los grupos de pacientes según riesgo y el porcentaje de complicaciones correspondientes encontradas en este estudio:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grupo de riesgo	No. pacientes	%complicaciones	IC 95%
Grupo I	101	34	(25-44)
Grupo II	22	55	(32-75)
Grupo III	26	31	(15-52)
Grupo IV	112	2	(0-7)
Todos	261	21	(17-27)

Talcott sugirió entonces que los pacientes con neutropenia, con cáncer controlado y sin comorbilidad quienes desarrollan fiebre como externos podrían encontrarse en bajo riesgo con complicaciones médicas esperadas de menos del 5 %.

En base a este estudio realizó un estudio piloto con 30 pacientes con cáncer controlado, sin comorbilidad e inestabilidad hemodinámica determinada después de una observación intrahospitalaria de 36 a 60 horas.¹⁵ Así mismo no deberían tener fuente de infección documentada en radiografía de tórax y hemocultivos, con edad menor de 65 años y debían cumplir criterios no médicos como una persona que lo acompañara las 24 horas en casa, distancia de menos de una hora de recorrido entre el hospital y la casa del paciente, permiso autorizado del médico de cabecera y consentimiento informado del paciente. Recibieron antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa en casa con supervisión de una enfermera capacitada, así como también se evaluaron diariamente tanto clínicamente como con análisis de laboratorio.

De los 30 pacientes, 5 fueron readmitidos por fiebre prolongada o recurrente, a 4 de ellos se les agregó vancomicina y a otro anfotericina B, en dos pacientes se documentó sinusitis y en otro inflamación herpética labial: 4 pacientes tuvieron una o más complicaciones médicas graves, 2 de ellos presentaron hipotensión, un tercer paciente presentó infección sistémica fúngica por *Mucor* y otro paciente desarrolló sepsis por recibir una unidad de plaquetas contaminada con *S. coagulasa negativo*, además de desarrollar insuficiencia renal aguda probablemente por combinación de vancomicina y gentamicina en su terapia antimicrobiana. Ningún paciente falleció.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En total se evidenció un 30 % de readmisión con 13 % de complicaciones médicas . Por lo que concluyó que el alta temprana para manejo de pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo es factible pero sólo un estudio multicéntrico y por sorteo puede determinar si es seguro, si ahorra costos y si mejora la calidad de vida de los pacientes. Por lo que este modelo no fue bien aceptado por la comunidad médica internacional.

Posteriormente, un estudio cooperativo internacional conducido por la Sección de Estudios en Infecciones de la Asociación Multinacional de Cuidados de Soporte en Cáncer¹² incluyó 1.139 pacientes neutropénicos febriles con malignidad establecida, divididos en un grupo de prueba de 756 pacientes y 383 en el grupo de validación. Construyó un sistema de puntaje para identificar, en el tiempo de la presentación con fiebre, los pacientes de bajo riesgo para complicaciones médicas incluyendo mortalidad. Después del análisis univariado los factores asociados con bajo riesgo de complicaciones y altos porcentajes de resolución favorable del episodio febril fueron los siguientes:

- Edad < 60 años (niños no incluidos).
- Cáncer en remisión completa o parcial.
- No síntomas o síntomas leves o moderados de enfermedad.
- Paciente externo al inicio de la fiebre.
- Fiebre de menos de 39°C.
- Hallazgos normales en la radiografía de tórax.
- Ausencia de hipotensión.
- Frecuencia respiratoria menor de 24 por minuto.
- Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Ausencia de diabetes mellitus.
- Ausencia de confusión u otros signos de alteración mental.
- Ausencia de hemorragia.
- Ausencia de deshidratación.
- No historia de infección fúngica previa .
- No administración de anti-fúngicos durante 6 meses previos a la presentación con fiebre.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El puntaje entero derivado de la ecuación logística de este modelo, asignó los siguientes pesos a estas características:

Características	Puntaje
Síntomas:	
No	5
Leves	5
Moderados	3
No hipotensión	5
No EPOC	4
Tumor sólido o no infección fúngica	4
No deshidratación	3
Paciente externo al inicio de la fiebre	3
Edad menor a 60 años.	2

El puntaje de índice de riesgo máximo de la suma de todas las características es 26, haciendo la observación que en cuanto a la extensión de los síntomas al escoger una característica automáticamente se excluye el resto. Con un puntaje \geq a 21 el sistema identificó pacientes con bajo riesgo con un valor predictivo positivo del 91%, especificidad del 68%, sensibilidad del 71% y clasificación errónea del 30%.

Aplicado al grupo de validación, usando el valor umbral mayor o igual a 21, identificó 243 pacientes (63%) como de bajo riesgo con un 91 % de resolución del episodio febril sin ocurrencia de complicaciones o muerte. Mientras que 140 pacientes fueron identificados como de alto riesgo, con un 64 % de resolución de la NF sin complicaciones médicas. La sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y la falsa clasificación fue de 71 %, 68 %, 91% y 30 %, respectivamente.

Se concluyó entonces que en este estudio en sistema de puntaje tiene reproducibilidad debido a que los valores en los grupos de prueba y de validación son similares, así como también con el tamaño de la muestra se aumentó la validez externa. Pero necesita ser probado constantemente a través del tiempo y actualizado acorde a los avances que sucedan en el manejo de la neutropenia febril.

Representó un mejor modelo de clasificación que el de Talcott, por lo que es uno de los parámetros que utilizaremos en este estudio para identificar a los pacientes neutropénicos fébriles de bajo riesgo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN

Identificar los pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo en un período de 5 meses en el Instituto Nacional de Cancerología nos puede permitir explorar modalidades de tratamiento diferente que redunde en el beneficio del paciente y la institución, ya que de antemano sabemos que este grupo de pacientes tienen complicaciones médicas esperadas de menos de 5 % lo que puede justificar un manejo diferente al estándar que habitualmente reciben.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO GENERAL

- Describir las características de los episodios de los pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo en el Instituto Nacional de Cancerología en un período de 5 meses .

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las variables predictoras para complicaciones médicas o muerte en pacientes con neutropenia febril.
- Determinar el valor predictivo del sistema de puntaje para identificar pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo.
- Conocer la morbimortalidad de los pacientes neutropénicos febriles.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIALES Y MÉTODOS

I. DISEÑO METODOLÓGICO

- Es un estudio transversal, observacional, descriptivo
- La población de estudio son los pacientes con neutropenia y fiebre entre el período comprendido del primero de febrero al 30 de junio del 2003.

II. DEFINICIÓN DE CASO

- Pacientes con cáncer con edad mayor o igual a 16 años tratados con quimioterapia citotóxica que desarrollaron neutropenia con cuentas absolutas de granulocitos $\leq 500 \times \mu\text{L}$ y fiebre $\geq 38.3^\circ\text{C}$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes tratados con radioterapia 4 semanas antes del episodio febril.
- Pacientes VIH positivos sin tratamiento antirretroviral.

IV. MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- En una hoja estandarizada se recolectaron las variables de interés y las complicaciones desarrolladas durante su hospitalización de manera prospectiva.
- Se verificó el estado del paciente en el expediente después de su primera consulta posterior al alta hospitalaria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V. VARIABLES INDEPENDIENTES A ANALIZAR

*Se analizarán las siguientes variables el día de inicio de la fiebre:

- Escarlaridad: \leq a primaria completa o mayor a primaria completa.
- Nivel socioeconómico descrito en el expediente.
- Edad: <60 años. \geq de 60 años.
- Género: masculino, femenino.
- Diagnóstico oncológico: tumor sólido o linfoma, neoplasia hematológica no linfomatosa.
- Cáncer no controlado: no, sí (leucemia: ausencia de remisión completa; tumor sólido o linfoma: nuevas lesiones, incremento de $>25\%$ de las lesiones o síntomas de enfermedad en progresión).
- Tipo de tratamiento y esquema de quimioterapia: tratamiento neoadyuvante, adyuvante, primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada, segunda (subsecuente) línea de tratamiento, trasplante de médula ósea.
- Administración de factor de crecimiento: no, sí a la presentación (profilácticos).
- ECOG: 0-1, 2-4.
- Síntomas de enfermedad: ninguno o síntomas leves, síntomas moderados, síntomas graves o moribundo.
- Paciente en el hospital al inicio de la neutropenia febril: no, sí.
- Temperatura: $<39^{\circ}\text{C}$. $\geq 39^{\circ}\text{C}$.
- Duración de la fiebre: \leq a 24 horas, mayor a 24 horas.
- Presencia de sitio de infección: sí (sitio), no.
- Anormalidades en radiografía de tórax: no o no documentada, sí debida a tumor, sí debida a infección.
- Tratamiento con antibióticos profilácticos a la presentación: no, sí.
- Hipotensión (presión sistólica menor de 90 mm Hg o diastólica menor a 60 mm Hg): no, sí.
- Pulso: < 120 por minuto, ≥ 120 por minuto.
- Frecuencia respiratoria: \leq a 24 por minuto, > 24 por minuto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

▪ **COMORBILIDADES:**

- Cirugía reciente: no, sí dentro de 6 semanas previas.
- Cardiopatía isquémica o congestiva: no, sí.
- EPOC: no, sí.
- Diabetes mellitus: no, sí.
- Confusión o estado mental alterado: no, sí.
- Hemorragia que requiere terapia IV: no, sí.
- Deshidratación que requiere terapia IV: no, sí.
- Neutropenia febril previa: no, sí.
- Infección por hongos previa: no, sí.
- Terapia anti-fúngica en los 6 meses previos: no, sí.
- Terapia anti-viral en los 6 meses previos: no, sí.
- Grupos de Talcott: Grupo I (paciente interno al inicio de la fiebre), Grupo II (paciente externo con comorbilidad que justifica el internamiento), Grupo III (paciente sin comorbilidad pero sin cáncer controlado), Grupo IV (Paciente externo sin comorbilidad y con cáncer controlado).
- Uso de antimicrobianos 2 semanas previas: no, sí.

▪ **VARIABLES BIOLÓGICAS:**

- Hemoglobina: \geq a 8 g/dl. < 8 g/dl.
- Cuento absoluto de neutrófilos: \geq a 100/ μ L, < 100/ μ L.
- Cuento de plaquetas: \geq a 5.000 / μ L. < 5.000/ μ L.
- Creatinina: < 2 mg/dl, \geq a 2 mg/dl.
- Albúmina: \geq a 2.5 g/dl. < 2.5 g/dl.

*Datos de variables biológicas no documentadas o extraviadas serán excluidas del análisis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

▪ **COMPLICACIONES MÉDICAS CONSIDERADAS COMO VARIABLES DEPENDIENTES:**

- Hipotensión: presión sistólica de menos de 90 mm Hg o diastólica menor a 60 mm Hg o necesidad de soporte vasopresor para mantener la presión arterial.
- Insuficiencia respiratoria: PaO₂ < 60 mm Hg al aire ambiente o necesidad de ventilación mecánica.
- Admisión a la Unidad de Terapia Intensiva.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Estado mental alterado, confusión, estupor o coma.
- Insuficiencia cardíaca congestiva G-IV (NYHA) evidenciada clínicamente o en radiografía de tórax .
- Hemorragia grave .
- Arritmia o cambios en EKG que requieren tratamiento .
- Insuficiencia renal aguda .
- Muerte.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VI. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE DESENLACE

- Resolución favorable del episodio: ausencia de fiebre por 5 días consecutivos sin ocurrencia de una complicación médica.
- Resolución no favorable del episodio: ausencia de fiebre por 5 días consecutivos con la ocurrencia de al menos una complicación médica o la muerte o persistencia de la fiebre con ocurrencia de alguna complicación médica y/o la muerte.

VII. PLAN DE ANÁLISIS

-Se determinó la exactitud del sistema de puntaje para identificar pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo al comparar los resultados predichos versus los resultados obtenidos.

-Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del puntaje pronóstico para detectar que aquellos pacientes que se recuperaron sin la ocurrencia de complicaciones médicas o muerte representaron los verdaderos positivos predichos por el sistema.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

- Se efectuó análisis descriptivo y bivariado de la información.
- Para variables nominales se utilizó la prueba exacta de Fisher o χ^2 y para variables continuas t de Student.
- Se efectuó análisis de regresión logística con las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado.
- Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Características de los pacientes:

Se incluyeron 65 casos de pacientes registrados desde el primero de febrero hasta el 30 de junio de 2003; de éstos, 34 correspondían al género femenino (52.3%) y 31 al masculino (47.7%) con una media de edad de 37 años para el grupo completo, edad mínima 16 y máximo 81 años (Tabla No. 1).

Tabla No. 1

<i>Género</i>	<i>Frecuencia Porcentaje</i>	
Masculino	31	47.7
Femenino	34	52.3
TOTAL	65	100.0

Veintisiete pacientes (41.5%) pertenecían al grupo de neoplasias hematológicas no linfomatosos y 38 al grupo de los tumores sólidos y linfomas (58.5%). En los primeros, 14 pacientes (21.5%) padecían de leucemia aguda linfoblástica (LAL), 9 pacientes (13.8%) de leucemia aguda mieloblástica (LAM) , 3 pacientes (4.6%) de síndrome mielodisplásico (SMD) y 1 paciente (1.5%) de mieloma múltiple (MM).

Del segundo grupo, 16 pacientes (24.6%) padecían de linfoma no Hodgkin, 8 pacientes (12.3%) de cáncer de mama, 4 de tumores germinales no seminomatosos (TGNS), 3 de enfermedad de Hodgkin; 2 pacientes padecían de carcinoma cervicouterino (Ca CU) y teratoma inmaduro. Un paciente padecía de seminoma clásico, carcinoma gástrico y carcinoma de ovario (Tabla No. 2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 2

<i>Diagnóstico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
LAL	14	21.5
LAM	9	13.8
SMD	3	4.6
MM	1	1.5
LNH	16	24.6
EH	3	4.6
Ca MAMA	8	12.3
SEMINOMA	1	1.5
TGNS	4	6.2
Ca. OVARIO	1	1.5
Ca GÁSTRICO	1	1.5
TERATOMA	2	3.1
Ca CU	2	3.1
TOTAL	65	100.0

Los regímenes de quimioterapia para el tratamiento de estos pacientes fueron: 25 pacientes (38.5%) habían recibido terapia de primera línea para enfermedad avanzada, 19 pacientes (29.2%) tratamiento de segunda línea para enfermedad avanzada, 7 pacientes (10.8%) tratamiento paliativo, 4 pacientes recibieron tratamiento adyuvante y 3 neoadyuvante; 6 pacientes se habían sometido a trasplante autólogo (TAUTO) y 1 paciente recibió trasplante alogénico (TALO) (Tabla No.3).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No.3

<i>Tratamiento</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Primera línea	25	38.5
Segunda línea	19	29.2
Paliación	7	10.8
TAUTO	6	9.2
Adyuvancia	4	6.2
Neoadyuvancia	3	4.6
TALO	1	1.5
Total	65	100.0

De las modalidades de tratamiento anteriores los esquemas de quimioterapia más frecuentes fueron: esquema de LARSON para leucemia aguda linfoblástica en 8 pacientes (12.2%) repartidos como inducción a la remisión en 5, intensificación temprana 2 y en intensificación tardía 1 paciente. Con 6 pacientes (9.2%) cada uno CHOP, DHEP como tratamiento para LNH; CISCA para el tratamiento de Ca de mama en 3 pacientes, teratoma inmaduro en dos pacientes y TGNS en un paciente. Así mismo ARA-C en altas dosis (Intensificación) fue usado en 6 pacientes para tratamiento de leucemia aguda mieloblástica; en 5 pacientes para trasplante autólogo se usó régimen BEAM como condicionante. A 4 pacientes con LAL se les trató con Hyper-CVAD y en igual número de pacientes daunorrubicina/ARA-C (7+3) como inducción a la remisión para LAM y síndrome mielodisplásico ; en 3 pacientes (4.6%) se usó FAC para tratamiento de Ca de mama y 2 pacientes con TGNS fueron tratados con VIP como tercera línea (Tabla No.4)

Entre los esquemas usados en un paciente cada uno: FLAG en paciente con LAL, daunorrubicina/ARA-C (5+2) como consolidación para un paciente con SMD, BEP para paciente con TGNS, carboplatino-ciclofosfamida en paciente con cáncer de ovario, mini-BEAM en paciente con LNH, fludarabina-mitoxantrona en paciente con LNH, etopósido-idarrubicina en paciente con LAM refractaria, en un paciente con mieloma múltiple para trasplante autólogo se usó melfalán como régimen condicionante y en otro con síndrome mielodisplásico para trasplante alogénico se trató con fludarabina/ciclofosfamida .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No.4

<i>Esquema</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
LARSON	8	12.2
CISCA	6	9.2
CHOP	6	9.2
DHEP	6	9.2
Intensificación con ARA-C	6	9.2
BEAM + TAUTO	5	7.7
Hyper-CVAD	4	6.1
Daunorrubicina/ARA-C (7+3)	4	6.1
FAC	3	4.6
VIP	2	3
Otros	15	23

El promedio de días desde la aplicación de la quimioterapia hasta el inicio del episodio de NF para el grupo completo fue 11.3, para el grupo de tumores sólidos y linfomas fue de 10.8 y 11.3 para el de las neoplasias hematológicas no linfomatosos.

La duración del período de seguimiento por el episodio de neutropenia febril fue de 14 días para los pacientes con diagnósticos hematológicos no linfomatosos. 10.9 días para los pacientes con linfoma y 7 días para los pacientes con tumores sólidos.

La sintomatología de los pacientes al inicio del episodio de neutropenia febril era leve en 34 de ellos (52.3%) , moderada en 23 pacientes (35.4%) y grave en 8 pacientes (12.3%) (Tabla No.5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No.5

<i>Síntomas</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Leve	34	52.3
Moderado	23	35.4
Grave	8	12.3
TOTAL	65	100.0

Al inicio de la NF 41 pacientes (63.1) se encontraban en calidad de externos y 24 pacientes (36.9%) ya se encontraban hospitalizados; los primeros tenían un promedio de duración del episodio febril hasta el inicio de la atención médica de 32.4 horas (rango de 2 a 144 horas).

De las comorbilidades, 10 pacientes (15.4%) fueron ingresados con deshidratación G II-IV que ameritó internación, 4 pacientes con hemorragia G II-IV, 3 con estado confusional y un paciente con diabetes mellitus. No se detectaron pacientes con EPOC y cardiopatías.

En cuanto a las variables biológicas, a los 65 pacientes se les determinó hemoglobina, valor absoluto de neutrófilos, linfocitos y plaquetas; a sólo 38 pacientes se determinó el nivel sérico de albúmina. A continuación se describen las medias de cada una de ellas con su respectiva desviación estándar, así como también los valores correspondientes a las constantes vitales (Tabla No.6).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No.6

<i>Variable*</i>	<i>Media ± desviación estándar</i>
Edad (Años)	37 ± 18
Temperatura (°C)	38.8 ± 0.5
TA sistólica (mm Hg)	108 ± 15
Frecuencia cardíaca (x min.)	99 ± 16
Frecuencia respiratoria (x min.)	21 ± 2
Hemoglobina (g/dl)	9.5 ± 2
Neutrófilos (x µL)	102 ± 150
Linfocitos (x µL)	252 ± 314
Plaquetas (x µL)	62,425 ± 66,519
Albúmina (g/dl)	3.3 ± 0.5

*En todos: 65 casos; en albúmina, 38.

Seis pacientes (9%) presentaron complicaciones médicas y de éstos murieron 4 (6%); estos últimos presentaron múltiples complicaciones como causa de muerte entre las que se observaron con mayor frecuencia: la insuficiencia respiratoria, hipotensión, alteración del estado de conciencia y coagulación intravascular diseminada. Los dos pacientes que sobrevivieron, uno de ellos con diagnóstico de LAL presentó insuficiencia respiratoria por neumonía y otra paciente con LAM desarrolló colitis neutropénica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados de la evaluación clínica inicial:

Se identificó el sitio de infección en un 71 % de los pacientes (46), algunos de ellos presentaban 2 sitios infecciosos haciendo un total de 52 posibles focos infecciosos; siendo la gastroenteritis la más frecuente en un 25% de todos los pacientes, seguido de enfermedad periodontal en un 21% y la mucositis en un 15.4%. Neumonía documentada por hallazgos clínicos y radiográficos en 5 pacientes, infección perianal en 4 y de tejidos blandos en 4 (7.7%). En 3 pacientes se documentó infección relacionada a catéter: meningitis, infección de vías urinarias, faringitis y sinusitis con un paciente cada una (Tabla No.7. cálculos realizados en base a 52 sitios infecciosos documentados). Todos los pacientes con neumonía no presentaron complicaciones o muerte, se documentó hemocultivo + en uno de ellos con *St. mitis*. Así mismo el paciente con meningitis no presentó complicaciones médicas, se cultivó de reservorio de Omayá y de sangre *Acinetobacter ivoffii*, se le retiró dicho reservorio por no respuesta de la bacteremia después de 72 horas de antibióticos.

Tabla No. 7

<i>Infección</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Gastroenteritis	13	25
Enfermedad periodontal	11	21
Mucositis	8	15.4
Neumonía	5	9.6
Infección perianal	4	7.7
Infecc. tejidos blandos	4	7.7
Infección catéter	3	5.8
Meningitis	1	1.9
Infección vías urinarias	1	1.9
Sinusitis	1	1.9
Faringitis	1	1.9
Total	52	100

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Un total de 19 pacientes (29%) habían presentado episodios de neutropenia previa en los últimos 6 meses del padecimiento neoplásico y 20 pacientes (30.8%) habían recibido tratamiento profiláctico con antibióticos en las 2 semanas previas al episodio febril ; así como también a 7 pacientes se les había tratado por infección micótica profunda. Sólo 3 pacientes fueron tratados con antivirales en los últimos 6 meses.

Un total de 34 pacientes (52.3%) tenían catéter central, siendo el más frecuente el Arrow 1 lumen en 16 pacientes (47.1%) y le siguen en frecuencia el Arrow 2 lumen con 11 pacientes, Majurkar en 6 y 1 paciente con puerto.

Una infección microbiológica documentada con bacteremia se reportó en 21 pacientes (33.3%) de un total de 63 pacientes a quienes se les tomó hemocultivos a su ingreso. Los más frecuentes microorganismos fueron los Gram (-) en un 62 % y los Gram (+) ocuparon el 38 %.

En orden de frecuencia los microorganismos más frecuentes fueron *E. coli* en 7 pacientes (33.3%), *St. epidermidis* en 3 pacientes (14.3%), *St. aureus* y *Ac. iwoffi* en dos pacientes cada uno: un paciente con hemocultivo (+) para *Y. enterocolitica*, *K. pneumoniae*, *St. mitis*, *V. fluvialis*, *Ac. baumani* y *Streptococcus. sp.* (Tabla No.8).

Tabla No.8

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>E. coli</i>	7	33.3
<i>Ac. iwoffi</i>	2	9.5
<i>S. epidermidis</i>	3	14.3
<i>S. aureus</i>	2	9.5
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	4.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4.8
<i>St. pneumoniae</i>	1	4.8
<i>St. mitis</i>	1	4.8
<i>Vibrio fluvialis</i>	1	4.8
<i>Streptococcus sp.</i>	1	4.8
<i>Acinetobacter baumani</i>	1	4.8
Total	21	100.0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Análisis predictivos:

Se realizó análisis bivariado entre más de 30 variables independientes y la ocurrencia de complicaciones y muerte. Los siguientes son los resultados obtenidos para las variables categóricas vs las complicaciones (Tabla No.9):

Tabla No.9

<i>Variable</i>	<i>RM</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valor de p</i>
Puntaje pronóstico ≥ 21	0.031	0.003-0.3	0.001
Síntomas (Leves-moderados/graves)	27.5	3.8-198	0.001
Deshidratación	7.4	1.2-44	0.042
Neutrófilos $< 100 \times \mu\text{L}$	0.3	0.068-2	0.3
Diagnóstico oncológico	0.3	0.05-1.8	0.2

Resultados del análisis bivariado para las variables continuas vs complicaciones (Tabla No.10):

Tabla No. 10

<i>Variable*</i>	<i>Media \pm desviación st</i>	<i>Valor de p</i>
Edad	37 \pm 18	0.8
Temperatura	38.9 \pm 0.5	0.9
TA sistólica	108 \pm 15	0.8
Frec. cardíaca	99 \pm 16	0.3
Frec. respiratoria	21 \pm 2	0.3
Hemoglobina	9.5 \pm 2	0.2
Neutrófilos	102 \pm 150	0.6
Linfocitos	252 \pm 314	0.6
Plaquetas	62,425 \pm 66,519	0.2
Albúmina	3.3 \pm 0.5	0.8

*Todos 65 casos, excepto albúmina: 38.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Es de remarcar entonces que el puntaje pronóstico ≥ 21 tiene efecto protector al identificar los pacientes de neutropenia febril de bajo riesgo; así mismo la sintomatología grave del episodio febril y la deshidratación como comorbilidad resultaron significativas como factor predictor de complicaciones médicas. No resultaron significativas las variables como diagnóstico oncológico y la media de neutrófilos absolutos considerados muy importantes para la predicción del riesgo de los pacientes con neutropenia febril.

En las variables continuas se evidenció que ninguna resultó significativa como predictor de ocurrencia de complicaciones.

También se realizó análisis multivariado con modelo de regresión logística para las que resultaron significativas en el análisis bivariado obteniendo significancia estadística el puntaje pronóstico (p 0.0001), la sintomatología grave de la enfermedad (p 0.001) y la deshidratación (p 0.014).

Se realizó análisis bivariado inicialmente y posteriormente multivariado entre las variables independientes y la muerte, incluidas como variables independientes las complicaciones y considerando la muerte como única variable dependiente; los resultados fueron los siguientes para las variables categóricas (Tabla No.11):

Tabla No. 11

Variable	RM	IC 95%	Valor de p
Puntaje pronóstico ≥ 21	0.1	0.081-0.3	0.001
Síntomas (leves-moderados/ graves)	33.6	2.9-385	0.005
Hipotensión	NR	NR	0.0001
Insuficiencia respiratoria	5	0.86-28	0.0001
Confusión	0.016	0.002-0.1	0.0001
CID	0.032	0.008-0.1	0.003
Ingreso a UTI	0.016	0.002-0.1	0.0001
Neutrófilos $< 100 \times \mu\text{L}$	1.2	0.12-12.8	1.0
Diagnóstico oncológico	0.6	0.092-5.2	1.0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados del análisis bivariado para las variables continuas vs la muerte
(Tabla No. 12):

Tabla No. 12

<i>Variable*</i>	<i>Media ± desviación st</i>	<i>Valor de p</i>
Edad	37 ±18	0.8
Temperatura	38.9 ±0.5	0.6
TA sistólica	108 ±15	0.8
Frec. cardíaca	99 ±16	0.4
Frec. respiratoria	21 ±2	0.2
Hemoglobina	9.5 ±2	0.2
Neutrófilos	102 ±150	0.4
Linfocitos	252 ± 314	0.08
Plaquetas	62,425 ±66,519	0.0001
Albúmina	3.3 ±0.5	0.3

*Todos los casos 65, excepto albúmina: 38

En el análisis bivariado contra la muerte nuevamente en puntaje pronóstico ≥ 21 demostró significancia estadística con efecto protector para la predicción de muerte en los pacientes neutropénicos febriles; así como también la sintomatología grave fue significativa en la predicción de muerte. De igual manera las complicaciones médicas como hipotensión, insuficiencia respiratoria, confusión y coagulación intravascular diseminada resultaron estadísticamente significativas en la predicción de muerte.

Para las variables continuas sólo en valor absoluto de plaquetas resultó con significancia estadística.

En el análisis multivariado las plaquetas perdieron su significancia estadística a diferencia del puntaje pronóstico ≥ 21 y la sintomatología de la enfermedad la mantuvieron (p de 0.001 y 0.0001 respectivamente). Así mismo las complicaciones como insuficiencia respiratoria, hipotensión, alteración del estado de conciencia o confusión, coagulación intravascular diseminada e ingreso a UTI resultaron estadísticamente significativas en la predicción de muerte.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

El tratamiento de pacientes con neutropenia y fiebre ha cambiado a través del tiempo hasta nuestros días en que se trata de manejar los pacientes según el riesgo a que pertenecen. Sabemos que los pacientes neutropénicos febriles son un grupo heterogéneo con diferente respuesta a tratamiento, así como para el desarrollo de complicaciones médicas y muerte; pero existe un subgrupo de pacientes de bajo riesgo para el desarrollo de éstas que pueden ser manejados con tratamientos diferentes como monoterapia de antibióticos, administración del tratamiento por vía oral y ambulatoriamente. El presente estudio trató de identificar y caracterizar los pacientes con neutropenia febril que se encuentran en bajo riesgo de complicaciones y muerte.

En este estudio se analizaron 65 pacientes con neutropenia febril en los que se demostró que ciertas características, identificables al inicio del episodio febril, predicen bajo riesgo de complicaciones médicas. Aplicando el sistema de puntaje de la AMCSC con el umbral de 21 se identificaron 52 pacientes de bajo riesgo (80%) y 13 pacientes de alto riesgo (20%) (Tabla No. 13). En el grupo de bajo riesgo el 63% de los pacientes tenían diagnóstico de tumor sólido o linfoma y el resto (37%) eran pacientes con malignidades hematológicas no linfomatosas, así como también la sintomatología de la enfermedad fue en 100% leve/moderada. A diferencia del grupo de alto riesgo en el que el 61% de los pacientes tenían diagnósticos hematológicos no linfomatosos y 39% tumor sólido/linfoma, además de que el 61% de todo el grupo se presentaron con síntomas graves de la enfermedad. De igual manera el 77% de los pacientes del grupo de alto riesgo tenían comorbilidad, contrastando con un 11% de los de bajo riesgo; es de hacer notar también que la media de neutrófilos en el grupo de bajo riesgo casi fue el doble que en los de alto riesgo (98 x μ L vs 55 x μ L respectivamente).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 13

Variable	Bajo riesgo 52 (80%)	Alto riesgo 13 (20%)
Edad (media)	40	36
Hematológicos/T.sólidos-linfomas (%)	37/63	61/39
Síntomas leve-moderado/ graves (%)	100/0	39/61
Comorbilidad (%)	11	77
Neutrófilos (media)	98 x μ L	55 x μ L
Hipotensión (%)	0	15
Primer esquema de quimioterapia (%)	54	54

La resolución del episodio febril demostró la baja incidencia de complicaciones en el grupo de bajo riesgo en el cual 1 paciente (2%) presentó insuficiencia respiratoria por neumonía que resolvió favorablemente, al compararlo al grupo de alto riesgo en el que 5 pacientes (38.5%) presentaron complicaciones médicas de los cuales 4 fallecieron; con resolución del episodio febril sin complicaciones del 61.5% comparado con el 98% del grupo de bajo riesgo.

El sistema de puntaje pronóstico con umbral de 21 identificó los pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo con una sensibilidad de 86%, especificidad de 83% y un valor predictivo positivo de 98%; éste junto con los síntomas graves y la deshidratación, como comorbilidad al inicio del episodio febril, resultaron estadísticamente significativos como predictores de complicaciones médicas en el análisis multivariado.

Nuestra serie también nos demostró la diferencia de presentación clínica de los pacientes neutropénicos febriles al compararlos con series internacionales (Tabla No. 14). En nuestros pacientes se demostró un sitio potencial infeccioso en un 70% en los que predominó la gastroenteritis y la enfermedad periodontal; comparado con la serie de Talcott en la que documentaron un 43% de los pacientes con sitio potencial de infección, predominando en ésta la mucositis y la infección de tejidos blandos; sin evidenciar gastroenteritis y con baja incidencia de enfermedad periodontal. Así mismo es de resaltar que la infección microbiológica documentada con bacteremia, que en nuestra serie fue de 33 % similar a la serie de Talcott y Klustersky con 23 y 26% respectivamente, predominaron los microorganismos Gram (-) siendo la *E.coli* la más frecuente; a diferencia de la de Talcott en la que aisló con más

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

frecuencia los Gram (+) y de éstos fue el St. coagulasa (-) el de mayor incidencia. Lo que refleja probablemente la predominancia de gastroenteritis en nuestra serie y la infección relacionada a catéter en la serie de Talcott comparada con la nuestra (12% vs 6%) (Tabla No. 15).

Tabla No. 14

<i>Características</i>	<i>INCAN</i>	<i>TALCOTT</i>	<i>KLASTERSKY</i>
Edad (media)	37	43	52
Hematológico/T.sólidos-linfomas (%)	42/58	40/60	43/57
Sitio infeccioso (%)	70	43	NR
Hemocultivo (+) (%)	33	23	26
Microorganismo	E. coli (33%)	St.coagulasa(-)(11.8%)	NR
Catéter (%)	52	52	NR

NR: datos no reportados.

Tabla No. 15

<i>Sitio infeccioso %</i>	<i>INCAN</i>	<i>TALCOTT</i>
Gastroenteritis	24	0
Enfermedad periodontal	21	6.8
Mucositis	15	31.3
Neumonía	10	13.5
Infección de tej. blandos	8	36.4
Infección de catéter	6	11.8

De esta manera los resultados en esta investigación demuestran que los pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo son aquellos que tienen sintomatología leve-moderada de la enfermedad al inicio del episodio febril, no presentan comorbilidad y tienen un puntaje pronóstico mayor o igual a 21. Creemos también que el diagnóstico de neoplasia no hematológica y el conteo de neutrófilos mayor a 100 / μ L son factores predictivos importantes en la predicción de bajo riesgo aunque no resultaron significativos en este trabajo probablemente por el tamaño de la muestra. Además, se evidenció que nuestros pacientes se presentan de manera diferente desde el punto de vista infeccioso; lo que puede ser un factor determinante al momento de la elección de la terapia antimicrobiana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- De acuerdo con lo observado en esta serie el 80% de los episodios de neutropenia febril fueron de bajo riesgo.
- La morbilidad observada fue de 9% para el grupo total y de éstos sólo un paciente pertenecía al grupo de bajo riesgo.
- La mortalidad en esta serie fue de 6%, cifra consistente con lo informado en la literatura.
- Los pacientes con un puntaje pronóstico mayor o igual a 21 al inicio del episodio se clasificaron como de bajo riesgo con una exactitud de 86%.
- Las variables asociadas a complicaciones al inicio del episodio febril fueron: sintomatología grave, deshidratación y un puntaje pronóstico menor a 21.
- Las variables asociadas a muerte fueron: síntomas graves, puntaje pronóstico menor a 21 y el desarrollo de complicaciones como insuficiencia respiratoria, hipotensión, alteraciones del estado de conciencia y coagulación intravascular diseminada.
- Para la identificación de los pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo el puntaje pronóstico mostró una sensibilidad de 86%, especificidad de 83% y un valor predictivo positivo de 98%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Talcott JA: Outpatients management of febrile neutropenia: should we change the standar of care? *The Oncologist* 1997;2:365-73.
- 2-Bodey GP, Buckley M, Sathe YS et al.: Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Int Med* 1966;64:328-40.
- 3-Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al.: From the Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
- 4-Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, et al.: A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patiens. *Arch Int Med* 1992;152:283-91.
- 5-Cometta A, Zinner SH, DeBock E, et al.: Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:445-52.
- 6-Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, et al.: Outcome of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trial. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-59.
- 7-Lukas KB, Brown AE, Armstrong D, et al.: The identifications of febrile, neutropenic children with neoplastic diseases at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996;97:791-8.
- 8-Viscoli C, Bruzzi P, Castanola E, et al.: Factors associated with bacteremia in febrile granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1994;30:430-7.
- 9-Rolston KVI: New trends in patients managements: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;29:515-21.
- 10-Freifed A, Machigiani D, Walsh T, et al.: A double blind comparison of empiric oral and intravenous antibiotic therapy for low risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Eng J Med* 1999;341:305-11.
- 11-Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al.: Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy who are receiving cancer chemotherapy. *N Eng J Med* 1999;341:312-8.
- 12-Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al.: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 13-Talcott JA, Finberg R, Mayr RJ, et al.: The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. Arch Int Med 1988;148:2561-8.
- 14-Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al.: Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992;10:316-22.
- 15-Talcott JA, Whalen A, Clark J, et al.: Home antibiotic therapy for low-risk patients with fever and neutropenia. A pilot study of 30 patients based on validated prediction rule. J Clin Oncol 1994;12:107-14.
- 16-Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? Clin Infect Dis 1999;29:508-14.
- 17-Feld R, De Paw B, Berman S, et al.: Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. J Clin Oncol 2000;18:3690-8.
- 18-Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al.: Guidelines for the managements of intravascular catheter-related infection. Clin Infect Dis 2001;32:1249-72.
- 19-Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al.: A practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001;32:331-50.
- 20-Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al.: Outpatient treatment of febrile episodics in low-risk neutropenic patients with cancer. Cancer 1993;71:3640-6.
- 21-Gardembas-Pain M, DeSablans B, Sensebe L, et al.: Home treatment of febrile neutropenia: An empirical oral antibiotic regimen. Ann Oncol 1991;2:485-7.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA