



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO, ISSSTE
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

"EL RETRASO EN LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS INCREMENTA LA INCIDENCIA DE LA MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA INTENSIVA Y PRESENTAN NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. LOURDES ESTHELA JUAN LIEN CHANG

ASESOR DE TESIS
DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA



MÉXICO, D.F.

ENERO 2012

No. DE REGISTRO: 023.2011



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.

REGISTRO: 023.2011

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLÍS

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ

PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO EN HEMATOLOGÍA

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA

ASESORA DE TESIS

DRA. LOURDES ESTHELA JUAN LIEN CHANG

AUTORA DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A Esthela y Ray

Por sus enseñanzas en cosas trascendentes de la vida

A Juan José

Por su dulce compañía y alegre motivación para andar en el sendero

A mis maestros y amigos

Por ser modelo de constancia y dedicación

A la vida

Por ponerme en el camino a todas las personas que tanto aprecio

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	4
Introducción	5
Pacientes y Métodos	11
Análisis Estadístico	14
Resultados	15
Discusión	19
Conclusiones	22
Anexos	23
Bibliografía	32

RESUMEN

Introducción. La neutropenia febril es una complicación de la quimioterapia intensiva que representa un peligro para la vida del paciente, debido a que la velocidad de la proliferación bacteriana es logarítmica. Se ha observado que un retraso ≥ 24 horas después de presentarse el primer pico febril en pacientes con cifras absolutas de neutrófilos $< 100/\mu\text{L}$ se asocia a una alta incidencia en la mortalidad.

Objetivo. Determinar el impacto del retraso en la administración de antimicrobianos en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo sobre la morbimortalidad.

Pacientes y Métodos. El estudio es observacional, transversal, prospectivo, retrolectivo y unicéntrico. Se incluyeron pacientes con leucemia aguda linfoblástica o no linfoblástica, mayores de 15 años, que se encontraran recibiendo o hubieran recibido quimioterapia intensiva, presentaran cifra absoluta de neutrófilos menor a $500 \text{ cél}/\mu\text{L}$ y cursaran con temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$ o algún proceso infeccioso. Se cuantificó en minutos el tiempo transcurrido entre el primer pico febril y la administración del antimicrobiano para evaluar la adherencia al tratamiento. Se registró el momento en que recibieron la primera dosis del tratamiento antimicrobiano y se tomaron cultivos el primer día de neutropenia febril y cada cinco días. Se determinó si los pacientes cursaron con choque séptico o si fallecieron.

Resultados. Se evaluaron 166 eventos de neutropenia febril. El microorganismo más frecuentemente encontrado en los hemocultivos fue *Escherichia coli*. El retraso en la administración de la primera dosis de antimicrobianos fue de una media de 140 minutos (1-1200). La frecuencia de desarrollo de choque séptico por falta de adherencia fue de 86%, comparado con el 36.2% de los que recibieron oportunamente el antimicrobiano ($p=0.007$), observando una incidencia en la mortalidad relacionada al retraso de 16.7% ($p=0.039$).

Conclusiones. La institución oportuna de tratamiento empírico con antimicrobianos en los pacientes que cursan con neutropenia febril de alto riesgo posterior a recibir quimioterapia intensiva reduce de forma importante la presentación de choque séptico y muerte.

ABSTRACT

Background. Febrile neutropenia is a complication of chemotherapy that have a threat for patient's life, because the rate of bacterial growth is logarithmic. It has been observed that a delay ≥ 24 hours after the first fever spike occur in patients with absolute neutrophil count $< 100/\mu\text{L}$ was associated with a high incidence of mortality.

Objective. Determine the impact of delay in the administration of antimicrobials in patients with high risk febrile neutropenia on morbidity and mortality.

Patients and Methods. This was an observational, transversal, prospective, retrolective and unicenter study. Patients with acute lymphoblastic leukemia or acute non-lymphoblastic leukemia, over 15 years old, who were receiving or had received intensive chemotherapy, with absolute neutrophil count < 500 cell/ μL , temperature $\geq 38^\circ\text{C}$ or any infectious process, were included. We quantified the time in minutes between the first fever peak and the administration of the antimicrobial to assess adherence to treatment. We recorded the time they received the first dose of antimicrobial therapy and crops were taken the first day of febrile neutropenia and every five days. We determine if patients present with septic shock or died.

Results. We evaluated 166 events of febrile neutropenia. The microorganism most frequently found was *Escherichia coli*. The delay in administering the first dose of antimicrobials was an average of 140 minutes (1-1200). The frequency of development of septic shock due to lack of adherence was 86% compared with 36.2% of those who received timely antimicrobial ($p=0.007$), observing a rate delay-related mortality of 16.7% ($p=0.039$).

Conclusions. The institution timely empirical antimicrobial treatment in patients who present high risk febrile neutropenia after intensive chemotherapy significantly reduces the presentation of septic shock and death.

INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril (NF) se define, de acuerdo a las Guías del Consenso del “Immunocompromised Host Society”, como la presencia de fiebre en pacientes neutropénicos ya sea con temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ en forma aislada o el registro de temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en tres o más ocasiones dentro de un periodo de 24 horas y con al menos cuatro horas de separación entre cada evento; definiendo a la neutropenia con una cifra absoluta de neutrófilos (CAN) $\leq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ó de 0.5 a $1.0 \times 10^9/\text{L}$ con quimioterapia (QT) reciente ¹.

En nuestro Servicio, el “Manual de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos” vigente define a la NF por una cuenta de células polimorfonucleares menor a $0.5 \times 10^9/\text{L}$, la presencia de un episodio febril de más de 38°C y una condición aguda (leucemia aguda y QT) ^{2, 3}.

La presencia de NF es la primera manifestación de una infección y, en ocasiones, la única; en casi la mitad de los pacientes no es posible documentar la fuente de infección ^{4, 5, 6}, aunque alrededor del 95% de ellos responden favorablemente y llegan a permanecer afebriles posterior al inicio del tratamiento antimicrobiano (AMB) ⁷. La NF es una complicación común del tratamiento del cáncer, que se asocia con morbilidad significativa ^{8, 9} y tasas de mortalidad superiores al 9.5% ^{10, 11, 12}.

La NF de alto riesgo de bacteriemia es aquella caracterizada por la presencia de fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ en un paciente que cuenta con neutrófilos $< 0.1 \times 10^9/\text{L}$ y, además, cumple con las siguientes condiciones: Enfermedad de base diseminada (actividad leucémica o leucemia en recaída), paciente post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, duración anticipada de la neutropenia > 7 días, creatinina sérica > 2.0 mg/dl, niveles de proteína C reactiva > 90 mg/L, hipotensión, compromiso pulmonar, dolor abdominal ^{13, 14, 15, 16}. Además, un índice MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) de evaluación de riesgo con menos de 21 puntos confiere complicaciones $\geq 5\%$ a los pacientes con NF en el grupo de alto riesgo ^{14, 15, 17}.

En una revisión sistemática y meta-análisis en la que se revisaron 33 estudios comparativos aleatorizados con nivel de evidencia 1A (de acuerdo a la Clasificación de Oxford), se compararon cefepime, ceftazidima, carbapenémicos y piperacilina-tazobactam como monoterapia AMB empírica para NF, encontrando que la mortalidad de cualquier causa fue más alta con cefepime comparado con otros β -lactámicos (RR 1.44, $p=0.02$), a diferencia de los carbapenémicos y piperacilina-tazobactam comparado cada uno con los demás β -lactámicos (RR 0.93, $p=0.39$ y RR 0.62, $p=0.16$,

respectivamente). Además, en la rama de cefepime ocurrieron sobreinfecciones bacterianas con más frecuencia que en otras ramas, lo cual llevó a discontinuar dicho AMB ⁸.

En una revisión realizada en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional (CMN) “20 de Noviembre”, en la que se incluyeron 313 pacientes con NF de alto riesgo, se compararon diferentes esquemas de antimicrobianos (AMBs) (amikacina/ceftriaxona, amikacina/ceftazidima, moxifloxacino, cefepime e imipenem) y se encontró que en la rama de cefepime ocurrieron mayores fracasos (33%), comparado con el resto de los esquemas (15%); $p=0.01$. Asimismo, ocurrieron mayores defunciones ($n=23$ vs $n=7$; $p=0.01$) ¹⁸.

En las últimas décadas, la etiología de la infección en pacientes con cáncer ha dado un giro de predominio de Gram-negativos a Gram-positivos; en estudios multicéntricos dirigidos por el *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), la incidencia de infecciones por agentes Gram-positivos se ha incrementado de 29% en 1973 a 69% en 1993 ¹⁹ y, en los Estados Unidos de 62% en 1995 hasta 76% en 2000 ²⁰. En pacientes con hemopatologías, es necesario conocer la flora de cada Unidad Hospitalaria para elegir el esquema AMB de NF a utilizar. En el Servicio de Hematología del CMN “20 de Noviembre”, se ha encontrado como flora predominante a *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Neisseria spp*; ocasionalmente se encuentra a *Pseudomonas aeruginosa* ^{21, 22}. En una revisión reciente, donde se evaluaron los últimos 10 años, se encontró que continúa predominando en las vías respiratorias el *S. coagulasa negativo* seguido de *S. aureus* y, en hemocultivos, el más frecuente fue *E. coli*, seguido de *S. epidermidis* y *Candida sp* ¹⁸.

Los factores de riesgo para adquirir infecciones por agentes Gram-negativos incluyen neutropenia severa (<100 cél/ μ L), edad ≥ 45 años, no tener antecedente de tratamiento con aminoglucósidos en días previos, administración reciente de β -lactámicos, hipotermias y síntomas urinarios ²³.

La incidencia de NF con regímenes estándar de QT en tumores sólidos raramente excede el 25% y se asocia con tasas de mortalidad casi nulas que, en las neoplasias hematológicas, llega a ser de hasta un 50% ^{12, 24}. Incluso, la recuperación hematológica promedio en dichos pacientes es de cinco días, comparado con el promedio de 14 días en las hemopatías ²².

La mortalidad global por infección por Gram-negativos varía de 10% y hasta más del 50% en poblaciones de NF de alto riesgo ²². Además, los pacientes que cursan con ciertas comorbilidades como sepsis, deshidratación, hipoxia, hipovolemia, mucositis severa, estado de choque o se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), presentan un curso desfavorable ²⁵.

A nivel internacional se han utilizado diversos esquemas AMBs de forma empírica para la NF tanto en monoterapia (ceftazidima, cefepime, cefpirona, imipenem) como en terapia combinada (ceftazidima/amikacina, piperacilina/amikacina, piperacilina/tazobactam), a los que se ha agregado vancomicina, linezolid, teicoplanina o cefalotina en caso de persistencia del cuadro febril, ya que de no hacerlo pueden reportarse fallas al tratamiento, incluso estado de choque y muerte ^{5, 22, 26, 27}. En pacientes de bajo riesgo, se han utilizado AMBs vía oral (ciprofloxacino/amoxicilina, ciprofloxacino/amoxicilina/clavulanato, moxifloxacino) ^{5, 28}.

En México, existen reportes de monoterapia con gatifloxacino comparado con ceftriaxona-amikacina en pacientes con NF de bajo riesgo secundaria a quimioterapia, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la duración en días de fiebre, curso con micosis sistémica, éxitos y fallas al tratamiento. Una de las ventajas del uso de gatifloxacino como monoterapia es el excelente efecto contra *Staphylococcus aureus*, lo que sugiere la oportunidad de utilizarla sin la vancomicina ^{16, 29}.

El uso de AMBs de forma profiláctica reduce la incidencia de NF y de mortalidad relacionada a infecciones en pacientes que reciben QT intensiva ³⁰.

En pacientes portadores de enfermedades hematológicas malignas, que reciben QT intensiva o no intensiva y cursan con NF, la institución *temprana* de tratamiento empírico con AMBs de amplio espectro reduce la mortalidad cuando predominan las infecciones por agentes Gram-negativos, que pueden ser rápidamente letales ²².

La bacteriemia, complicación severa de las infecciones adquiridas posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, es más frecuente en el periodo previo al prendimiento del injerto, por lo que debe implementarse un *pronto* tratamiento con AMBs empíricos de acuerdo a la epidemiología local, lo cual se justifica dado el alto índice de mortalidad (>50% dentro de las siguientes 48 horas), que se observa con frecuencia si la administración de la terapéutica apropiada se retrasa ^{9, 31}.

La proliferación bacteriana se basa en el concepto de que una célula se divide dando dos células hijas, y éstas a su vez se vuelven a dividir dando dos células cada una de ellas (división binaria). En el cuadro 1, se presenta la proliferación de una población de células a partir de una sola con un tiempo de generación de 30 minutos ³².

Tiempo (horas)	Número de células	Log.10 (número de células)
0	1	0
0.5	2	0.301
1	4	0.602
1.5	8	0.903
2	16	1.204
2.5	32	1.505
3	64	1.806
3.5	128	2.107
4	256	2.408
4.5	512	2.709
5	1024	3.010
.	.	.
.	.	.
10	1.048.576	6.021

Cuadro 1. Proliferación bacteriana

Al graficar los datos anteriores en un sistema de coordenadas, se obtienen las velocidades de proliferación en escala aritmética (Figura 1) y en escala logarítmica (Figura 2):

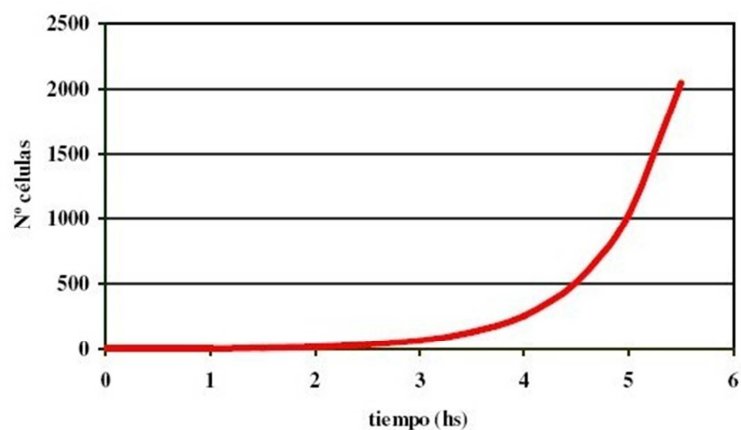


Figura 1. Velocidad de proliferación en escala aritmética

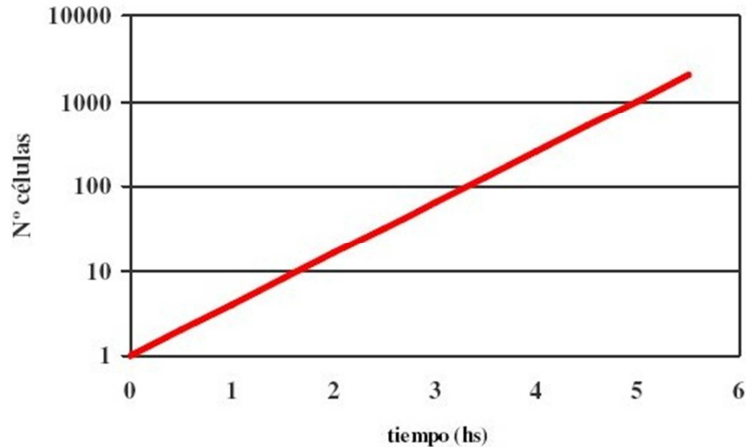


Figura 2. Velocidad de proliferación en escala logarítmica

Por lo anterior, los AMBs deben ser administrados preferentemente dentro de los primeros 30 minutos de haberse presentado el episodio de fiebre en pacientes con neutropenia secundaria a QT intensiva o no intensiva ^{33, 34, 35} para el tratamiento tanto en las enfermedades hematológicas malignas, como para el condicionamiento del trasplante autólogo o alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, con el objeto de disminuir la incidencia de la morbimortalidad en dicho grupo de pacientes.

Se ha observado que el retraso en la administración de AMBs ≥ 24 horas posterior al inicio de la NF en pacientes post QT intensiva y una CAN < 100 cél/ μ L tiene una incidencia significativamente más alta de mortalidad, comparado con los que tienen una CAN entre 100 y 500 cél/ μ L o aquellos con una CAN > 500 cél/ μ L ($p < 0.01$), independientemente de que se encuentren o no en una UCI ^{24, 36}. También se observó que no hay un cambio sustancial en los resultados en cuanto a la mortalidad si se restringe el punto de corte de retraso en la administración de AMBs a cinco, 12 ó 14 horas postinfección ²⁴.

La purificación y producción molecular del filgrastim se llevó a cabo entre los años 1984 y 1986 ^{37, 38, 39}, y su desarrollo clínico comenzó en 1986, obteniendo la aprobación para su uso en pacientes con cáncer en tratamiento con QT en los Estados Unidos en febrero de 1991 ⁴⁰. Su uso, asociado al tratamiento con AMBs de forma empírica en los pacientes con NF, ha demostrado disminuir la duración de los días con neutropenia, los días de fiebre y los días de hospitalización, aunque no mejoran el destino final de la NF ²¹.

En un estudio realizado en nuestro Servicio, el uso del filgrastim como parte del protocolo de la NF, llevó a la cura en un promedio de 3.1 días comparado con los 7.2 días en los que no recibieron filgrastim ($p = 0.0001$) y la CAN al final del episodio infeccioso fue de $1.9 \times 10^9/L$ versus $0.7 \times 10^9/L$ ($p = 0.0009$), aunque la mortalidad no se vio afectada al comparar ambos grupos ($p = 0.46$)¹⁹.

La NF es una complicación frecuente en pacientes portadores de leucemia aguda, que reciben esquemas de QT intensiva, con tasas de mortalidad de entre 10 y 50%. El inicio de AMBs de forma oportuna en dichos pacientes se ha asociado con disminución en la mortalidad asociada a estos eventos. García-Sáenz JA, et al³³ observaron mayor morbilidad en pacientes con NF cuando se retrasó la aplicación del AMB (infecciones por gramnegativos: 25.5%) comparado cuando el AMB se inicia en forma inmediata (infecciones por gramnegativos: 7.8%) ($p=0.031$).

En nuestro Servicio, por circunstancias ajenas al personal médico tratante (ver definición de variables), se ha observado que el comienzo del tratamiento AMB se inicia de forma irregular, por lo que asumimos que la morbilidad observada en este tipo de pacientes en nuestro centro médico podría ser semejante a lo reportado por los investigadores arriba mencionados.

El retraso de la administración de AMBs en pacientes con NF de alto riesgo posterior a la administración de QT intensiva tiene consecuencias en la calidad de vida de los pacientes y tiene también mucho impacto en la toxicidad por uso de esquemas prolongados de AMBs y en los costos que se generan con largas estancias hospitalarias, así como infecciones prolongadas, más días con fiebre, más días de recuperación y más días cama-hospitalización, incrementando los costos de la atención médica; y no se ha considerado como parte de los esquemas AMBs en NF el inicio oportuno de éstos.

El objetivo principal fue determinar el impacto del retraso en la administración de AMBs en pacientes con NF de alto riesgo sobre la morbimortalidad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes con leucemia aguda linfoblástica o no linfoblástica, edad mayor a 15 años, que recibieron QT intensiva y desarrollaron NF de alto riesgo, con una CAN $<0.5 \times 10^9/L$ y fiebre o presencia de un foco infeccioso evidente aunque conserve temperatura $<38^\circ C$. Se excluyeron a los pacientes con riesgo inminente de fallecimiento por causas ajenas a infección en las primeras 72 horas a partir del primer pico febril y a los pacientes con NF de bajo riesgo. Se eliminaron a los pacientes con datos incompletos.

Éste fue un estudio observacional, transversal, prospectivo, retrolectivo y unicéntrico. Se identificaron a los pacientes con NF de alto riesgo; se tomó la temperatura cada dos horas y se notificó el pico máximo de temperatura diaria; se realizaron citometrías hemáticas dos veces por semana para evaluar el éxito de la NF con la recuperación de la CAN; se tomaron cultivos el primer día de la NF y cada cinco días y cultivos especiales en caso de ameritarlo; se efectuaron radiografías de tórax el primer día de la NF y al menos una vez por semana; se llevó a cabo el cotejo de las hojas de enfermería y de indicaciones médicas para determinar el tiempo transcurrido entre el inicio de la fiebre, la indicación del AMB y la administración del mismo, así como la vigilancia de su administración durante todo el esquema de NF; se llevó a cabo el llenado de la "Hoja de Recolección de Datos" con los datos cotejados diariamente.

Se utilizaron las siguientes definiciones operativas:

Adherencia al esquema de NF. Administración de la primera dosis del (los) AMB(s) en un periodo menor a 30 minutos a partir del primer pico febril.

Bacteriemia. Presencia de bacterias viables en la sangre, tal como lo demuestran los hemocultivos positivos ².

Cifra absoluta de neutrófilos inicial. Número de neutrófilos $\times 10^9/L$ (ó $\times \mu L$) al momento de iniciar el esquema AMB de NF.

Circunstancias ajenas que producen retraso en la administración de AMBs indicados por el médico tratante:

- Cambio de turno del personal de enfermería

- Asignación de horarios hospitalarios estandarizados para la administración de medicamentos

Choque séptico. Sepsis con hipotensión (tensión arterial sistólica <90 mmHg, o 40 mmHg menor que la tensión arterial normal del paciente) que no responde a la reanimación con líquidos más disfunción de órganos o anomalías de la perfusión, tales como acidosis metabólica, alteración aguda del estado mental, oliguria o síndrome de dificultad respiratoria del adulto ².

Defunción. Fallecimiento asociado directamente a infección durante el programa de neutropenia febril.

Duración de la fiebre. Número de días con al menos un pico de temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ de forma persistente.

Éxito de la neutropenia febril. Desaparición de la fiebre durante más de 96 horas consecutivas con el esquema original de antimicrobianos.

Falla de la neutropenia febril. Defunción debida a infección, persistencia de fiebre por más de 15 días con el esquema original de AMBs, cambio de AMB o adición de otro por persistencia de la fiebre, y suspensión del tratamiento por efectos secundarios de los AMBs utilizados.

Falla orgánica múltiple. Disfunción de más de un órgano que obliga a intervención para conservar la homeostasia ².

Fiebre. Temperatura igual o superior a 38°C , no asociada a la administración de hemoderivados, medicamentos o actividad leucémica.

Neutropenia. CAN $<0.5 \times 10^9/\text{L}$.

Neutropenia febril. Presencia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en un paciente que cuenta con una CAN $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ y tiene una condición aguda (leucemia aguda y QT).

Neutropenia febril de alto riesgo. Presencia de fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ en un paciente que cuenta con una CAN $<0.1 \times 10^9/\text{L}$ y, además, cumple con alguna de las siguientes condiciones:

- Enfermedad de base diseminada (actividad leucémica o leucemia en recaída)
- Paciente post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
- Duración anticipada de la neutropenia >7 días
- Creatinina sérica >2.0 mg/dl

- Niveles de proteína C reactiva >90 mg/L, hipotensión, compromiso pulmonar, dolor abdominal

Retraso en la administración de antimicrobianos. Demora de más de 30 minutos entre el inicio de la fiebre y la administración de AMBs.

Sepsis. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el que se sospecha o se ha demostrado una etiología microbiana [▫].

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. Dos o más de las manifestaciones siguientes: 1) temperatura oral >38°C o <36°C; 2) frecuencia respiratoria >24 respiraciones/minuto; 3) frecuencia cardíaca >90 latidos/minuto; 4) recuento leucocitario >12,000/ μ L o <4,000/ μ L o más de 10% de formas en banda. En el caso de los pacientes inmunosuprimidos, no aplica el punto 4 de la definición [▫].

▫ Se utilizaron las definiciones de acuerdo al *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee* ^{1,2}

¹ Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et. al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.

² Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et. al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101(6):1644-55.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos demográficos se expresan en medias y rangos. Las variables numéricas se expresan en medias, con desviación estándar; las variables nominales, en porciento.

Se realizó el análisis estadístico de todas las variables con el programa de SPSS versión 18. Se utilizó X^2 para comparar las variables nominales. Se utilizó t de Student para comparar las variables numéricas.

RESULTADOS

De Enero 2010 a Agosto 2011, se evaluaron un total de 166 eventos de NF de alto riesgo en pacientes que recibieron quimioterapia intensiva en el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE en la Ciudad de México. Como se observa en la Tabla 1, 83 (50%) eran del género masculino y 83 (50%) del género femenino. La media para la edad fue de 40.3 años (rango, 14-70). En cuanto al tipo de tratamiento, 20 enfermos recibieron QT de LAL 6; 41 QT de LAL 10; 77 QT de LANOL 9; 5, QT de LAMMP; 9 QT de HyperCVAD; 7 QT de BuCy; 4 QT de CFA/FLU y 3 QT de CFA con RT. En relación al diagnóstico, 43.37% (n = 72) tenían leucemia aguda linfoblástica; 40.36% (n = 67), leucemia aguda mieloide; 10.84% (n = 18), leucemia de linaje mixto; 3.61% (n = 6), post trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica y 1.8% (n = 3), se encontraban post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica. La CAN iniciales tuvo una media de 97.7 cél/ μ L (rango, 0-500). La temperatura inicial al ingreso al programa de neutropenia febril fue de una media de 38.3°C (rango, 36 – 40). De todos los eventos, 69.3% (n = 115) ocurrieron con una CAN <100 cél/ μ L y 30.7% (n = 51) con 100-499 cél/ μ L. Se documentaron infecciones en 47.59% (n = 79) de los eventos: 21.68% (n = 36) ocurrieron en el tracto gastrointestinal; 16.86% (n = 28) en vías respiratorias inferiores; 3.01% (n = 5) en vías respiratorias superiores; 2.4% (n = 4) en tejidos blandos; 2.4% (n = 4) en punta de catéter; 0.6% (n = 1) en tracto urinario inferior y 0.6% (n = 1) relacionada a bursitis. En el 56.6% (n = 94) de los eventos, los pacientes recibieron el esquema de imipenem; en el 42.2% (n = 70), el de ceftazidima y amikacina y en el 1.2% (n = 2), otro antimicrobiano. En 64% (n = 106) de los eventos fue requerido administrar vancomicina. En 45% (n = 75) fue preciso además que recibieran anfotericina.

Microorganismos hallados en los cultivos

Los hemocultivos basales fueron negativos en 81.3% (n = 135) y el microorganismo encontrado con más frecuencia fue *Escherichia coli* en 5.4% (n = 9), el resto se detalla en la Tabla 2. En los cultivos de exudado faríngeo, el agente etiológico más frecuente fue *Streptococcus viridans* en 31% (n = 51) y 18.7% (n = 31) fueron negativos, en la Tabla 3 se muestran los demás agentes hallados. En 10.84% (n = 18) de los pacientes se tomaron muestras para otros cultivos: punta de catéter (n = 7), esputo (n = 3), absceso (n = 2), coprocultivo (n = 2), escara (n = 1), líquido cefalorraquídeo (n = 1),

bronquial (n = 1) y urocultivo (n = 1); en los cuales se documentaron desarrollo para *Streptococcus viridans* (n = 3), *Stenotrophomonas maltophilia* (n = 3), *Candida albicans* (n = 2), *Klebsiella oxytoca* (n = 1), *Enterobacter spp* (n = 1), *Corynebacterium spp* (n = 1), *Neisseria spp* (n = 1) y *Pseudomona aeruginosa* (n = 1).

Impacto de la cifra absoluta de neutrófilos en la morbimortalidad

Del total de eventos, se observó que 69.27% (n = 115) presentó una CAN <100 cél/μL, de los cuales el 68.7% (n = 79) no tuvieron adherencia al programa de NF [Figura 1]. De estos 17.72% (n = 14) fallecieron comparado con 11.1% (n = 4) de los que sí tuvieron adherencia. Las fallas al programa fueron de 10.12% (n = 8) en los que no tuvieron adherencia y no hubo ninguna falla en los que sí lo tuvieron. Finalmente, se observó éxito en 72.15% (n = 57) de los pacientes que no tuvieron adherencia y 88% (n=32) en los que sí tuvieron [$p = 0.022$] [Figura 2].

En los grupos que presentaron una CAN de 100-499 cél/μL no se observó significancia estadística.

Tiempo de retraso y adherencia en la administración de antimicrobianos

El retraso observado entre el momento del primer pico febril y la indicación de los AMBs fue de una media de 44.1 minutos (rango, 1 – 540); el retraso entre el momento de la indicación y la administración de los AMBs tuvo una media de 96 minutos (rango, 1 – 1080) y el retraso de tiempo total desde el primer pico febril y la administración de los AMBs fue de una media de 140.8 minutos (rango, 1 – 1200) [Tabla 4]. Con la administración de AMBs, se advirtió mala adherencia al programa de NF en el 68% (n = 114) de los casos; de éstos, las causas fueron: a) retraso en la administración de AMBs en el 89% (n = 102), b) carencia de AMBs en el 6% (n = 7), y c) retraso en la indicación médica en el 5% (n = 5) [Figura 3].

Impacto del retraso en la administración de antimicrobianos sobre la morbimortalidad

De todos los eventos, 76.5% (n = 127) tuvieron éxito; 9% (n = 15) presentaron fallas al tratamiento; 10.8% (n = 18) fueron defunciones por causas infecciosas y 0.3% (n = 6) tuvieron como desenlace la muerte por causas no infecciosas. El 22% (n = 36) de los pacientes cursaron con choque séptico.

De los pacientes que fallecieron por causas infecciosas, en el 100% no se observó adherencia al programa de NF. De los seis pacientes cuya defunción se debió a causa no infecciosa, uno de ellos cursó con choque séptico. De los pacientes que tuvieron falla al tratamiento, en 20% (n = 3) y 80% (n = 12), hubo y no hubo adherencia al programa de NF, respectivamente. De los pacientes que presentaron éxito, 35.4% (n = 45) y 64.6% (n = 82) tuvieron y no tuvieron adherencia a dicho programa, respectivamente ($p = 0.044$; correlación de Spearman, $p = 0.039$).

De los pacientes que cursaron con choque séptico, 14% (n = 5) tuvieron adherencia al programa de NF y en 86% (n = 31) se observó falta de adherencia al mismo. En contraste, de los que no presentaron choque séptico, 63.8% (n = 83) y 36.2% (n = 47) tuvieron y no tuvieron adherencia a dicho programa, respectivamente ($p = 0.007$; corregida por Mantel - Haenszel y Cochran, $p = 0.019$ y $p = 0.011$, respectivamente) [Figura 4].

Para los pacientes que cursaron o no con choque séptico, el tiempo entre la presentación de la fiebre y la indicación del AMB fue de una media de 63 y 38 min ($p = 0.16$); el tiempo entre la indicación del AMB y la administración del mismo fue de una media de 163 y 76 min ($p = 0.003$); y el tiempo total desde el inicio de la fiebre hasta la administración del AMB fue de una media de 229 y 115 min ($p = 0.0003$), respectivamente [Tabla 5].

Por otra parte, la duración entre la presentación del pico febril y la hora de la indicación médica tuvo una media de 44 minutos en los pacientes que tuvieron éxito y una media de 57 minutos en los pacientes que fallecieron ($p = 0.43$). Entre la hora de la indicación médica y la de administración del AMB hubo una media de 75 minutos (rango, 1 – 780), de 53 minutos (rango, 1 – 240) y de 220 minutos (rango, 1 – 1080) en los pacientes que presentaron éxito, falla al tratamiento o defunción, respectivamente ($p = 0.0001$). El tiempo total entre el inicio de la fiebre y el momento de administrar el AMB tuvo una media de 120 minutos (rango, 0 – 1200) en los pacientes que alcanzaron éxito; una media de 72 minutos (rango, 0 – 240) en los que presentaron falla al tratamiento y una media de 291.67 minutos (rango, 0 – 1200) en los pacientes que fallecieron ($p = 0.0001$) [Figura 5].

En el análisis multivariado, el tiempo entre la presentación de la fiebre y la indicación médica no tuvo significancia estadística para el destino (éxito o defunción) ($p = 0.32$); no así el tiempo transcurrido entre el momento de la indicación médica y la hora de administración del AMB ($p = 0.0001$) y el tiempo total desde el inicio de la fiebre hasta la administración del AMB ($p = 0.0001$), cuyo impacto fue significativamente estadístico [Tabla 6].

Por protocolo de QT, la frecuencia de éxitos del programa de NF y la defunción del paciente no tuvo significancia estadística.

Por esquema de AMB, la frecuencia de éxitos, fallas, defunciones por causas infecciosas y no infecciosas fue para ceftazidima-amikacina de 67.1% (n = 47), 14.3% (n = 10), 12.8% (n = 9) y 5.7% (n = 4) y para imipenem, 83.3% (n = 80), 5.2% (n = 5), 9.3% (n = 9) y 2.1% (n = 2), respectivamente ($p=0.4$, corregida por Mantel – Haenszel y Cochran) [Tabla 7]. Asimismo, hubo mayor retraso en el tiempo total desde la aparición de la fiebre hasta la administración de la primera dosis del AMB en los pacientes que fueron incluidos en la rama de ceftazidima-amikacina (media de 166 min [rango 0 – 200]), en comparación con la de imipenem (media de 122 min [rango 0 – 960]) aunque sin significancia estadística (Anova, $p=0.1$) [Tabla 7].

DISCUSIÓN

Los pacientes con NF de alto riesgo deben recibir oportunamente la primera dosis del tratamiento AMB para disminuir la incidencia de choque séptico y, consecuentemente, el mayor porcentaje de fallecimientos directamente asociados a procesos infecciosos.

A partir del momento en que los pacientes hematológicos que recibieron QT intensiva desarrollan NF de alto riesgo, la población bacteriana implicada inicia una proliferación logarítmica que, a los 30 minutos, alcanza al menos el doble de su número inicial, de tal forma que, si se sigue la curva de proliferación, se observa una pendiente que resulta en mil veces la cantidad de bacterias iniciales cuando se evalúan a las cinco horas³². Por lo tanto, es importante administrar el tratamiento AMB empírico dentro de los primeros 30 minutos que siguen al primer pico febril a fin de evitar una proliferación bacteriana exponencial que tenga como consecuencia mayor dificultad para la erradicación del foco infeccioso, con el consecuente incremento en el desarrollo de choque séptico y en el número de muertes por infección. En base a estas observaciones, se analizaron los resultados de 166 eventos de NF de alto riesgo en pacientes hematológicos que recibieron QT intensiva, marcando la falta de adherencia al tratamiento AMB si se administraba en un tiempo mayor a 30 minutos posteriores al momento del primer episodio de fiebre.

En nuestro Servicio, se observó que por circunstancias ajenas al personal médico tratante, como la estandarización de horarios hospitalarios para la administración de fármacos, el tratamiento AMB se retrasa de forma frecuente con gran impacto en la morbimortalidad.

En casi el 70% de los eventos evaluados, los pacientes tenían una CAN <100 cél/ μ L, y es bien sabido que esta característica aunada al retraso en la administración de los AMBs en pacientes con NF de alto riesgo se asocia a una mayor incidencia en la mortalidad, comparado con aquellos que tienen una CAN >100 cél/ μ L, tal y como lo han demostrado los grupos de García-Saenz JA y cols.³³, al igual que Hope WW y cols.³⁶ en estudios previos. Es de hacer notar que en el presente estudio, el 68% de los pacientes que tenían menos de 100 neutrófilos/ μ L sufrieron retraso en la administración de AMBs, condición que *per se* es un factor de riesgo para la adquisición de infecciones por agentes oportunistas, por lo que la administración oportuna del tratamiento AMB empírico tiene por objeto disminuir la proliferación bacteriana teniendo en cuenta la dificultad a la que nos enfrentamos para determinar el microorganismo causal al inicio de la NF^{4, 5, 6}.

Este es el primer estudio en México que evalúa el impacto del retraso en la administración de AMBs sobre la morbimortalidad en pacientes con NF de alto riesgo que recibieron QT intensiva y a nivel internacional existen pocos estudios al respecto, encontrando que nuestros resultados son equiparables a los de los artículos revisados.

Se observó que el tiempo transcurrido entre el primer episodio de fiebre y la indicación médica no produce una diferencia significativa en el éxito de los esquemas de NF, no así el tiempo que sucede entre la indicación médica y la administración de los AMBs ($p=0.16$ vs $p=0.003$) que, finalmente, conduce al retraso en el tiempo total desde la presentación inicial de la NF y la administración del AMB, cuya trascendencia en el éxito de la NF tiene significancia estadística ($p=0.0003$).

En cuanto a las ramas de AMBs utilizados, se observó que existen más defunciones en la de ceftazidima-amikacina comparado con la de imipenem, aunque sin significancia estadística; lo cual no expresa que un esquema sea mejor que el otro, ya que han sido comparados en estudios previos^{8, 18, 19} con eficacia equiparable en el destino final de la NF. Más bien, estos hallazgos son el resultado de que el esquema conformado por dos AMBs conlleva un mayor retraso en su administración debido precisamente a que el paciente no los recibe de forma consecutiva en tiempo, sino con el ajuste de los horarios hospitalarios estandarizados para los fármacos, de tal forma que el intervalo de tiempo entre la administración de la ceftazidima y la amikacina es frecuentemente amplio, repercutiendo ello en el retraso total de la administración de dicho esquema.

Los pacientes que presentaron defunción por causa no infecciosa tenían al menos un cultivo positivo para algún patógeno e incluso uno de estos pacientes cursó con choque séptico, lo cual refleja el impacto que tiene el retraso en la administración de AMBs en la morbilidad, independientemente de la causa del fallecimiento en los pacientes con NF de alto riesgo.

La ventaja de la adherencia al tratamiento AMB es lograr menos días de fiebre y, consiguientemente, disminuir los días de hospitalización así como los costos por atención médica, optimizando los recursos dirigidos a dicha atención, por lo que es de suma importancia que todo el personal del área de la salud involucrado en la atención de este grupo de pacientes participe activamente en la mejora de nuestro ejercicio profesional en *pro* de la calidad de vida del paciente y de la disminución de las tasas de complicaciones por infecciones como choque séptico y muerte. Esta conducta, debe ir encaminada a la formación e integración de un equipo multidisciplinario en el que, la participación que involucra desde el personal de mensajería hasta el Jefe de Servicio, elimine los obstáculos para agilizar la rápida disponibilidad de los medicamentos y su administración

temprana provocando así un gran impacto económico, producto del menor tiempo de hospitalización de los pacientes con todas sus consecuencias.

Debido al impacto que tiene la administración oportuna de los AMBs en los pacientes con NF de alto riesgo con consecuencias negativas en la mortalidad, que va del 10 y hasta el 50% de los casos, debería instituirse como parte de los protocolos de NF el administrar los AMBs en los primeros 30 minutos posteriores al primer episodio de fiebre, tal y como lo han propuesto Corey AL y cols.³⁵, considerando el diseño de nuevos estudios que evalúen la optimización esperada en los recursos económicos destinados a la salud, con la finalidad de mejorar los resultados favorables, disminuir la incidencia de complicaciones infecciosas y de mortalidad por infección.

CONCLUSIONES

La frecuencia en el retraso de la indicación médica, la administración del antimicrobiano y la carencia del mismo es de 5%, 89% y 6%, respectivamente.

El retraso en la administración de los antimicrobianos en los pacientes que cursan con neutropenia febril de alto riesgo posterior a recibir quimioterapia intensiva es muy frecuente y tiene un impacto directo en la presentación de choque séptico y muerte por infección, así como en los costos por atención médica.

ANEXOS

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

Protocolo	Fase	Ciclo	Medicamento	Dosis	Días		
LAL 6	Inducción	1	Dexametasona	10 mg/m ² SC	-4, -3, -2, -1		
			Daunorrubicina	120 mg/m ² SC	0		
			Ciclofosfamida	1,200 mg/m ² SC	2		
			Vincristina	1.5 mg/m ² SC	2, 9, 16, 23		
			Asparaginasa	4,000 UI/m ² SC	4 §		
			QT Intratecal ¥		0, 8, 15, 22		
	Intensificación	2	Citarabina	1,500 mg/m ² SC <i>bid</i>	1, 2, 3, 4		
	Consolidación	3	Vincristina	1.5 mg/m ² SC	18		
			Metotrexate	1,000 mg/m ² SC	18		
		4	Vincristina	1.5 mg/m ² SC	25		
Prednisona			180 mg/m ² SC	25 – 31			
LAL 10	Inducción	1	Dexametasona	15 mg/m ² SC	-4, -3, -2, -1		
			Daunorrubicina	120 mg/m ² SC	0		
			Ciclofosfamida	750 mg/m ² SC	2		
			Vincristina	2 mg	1, 8, 15, 22		
			Asparaginasa	6'000,000 UI/m ² SC	8, 15, 21, 28		
			Prednisona	100 mg/m ² SC	Semanas 1, 3		
			Citarabina	2 g/m ² SC <i>bid</i>	1, 2, 3, 4		
			QT Intratecal *		0		
			Intensificación	2	Vincristina	2 mg	1
					Metotrexate	1,000 mg/m ² SC	1
	3	Ciclofosfamida		750 mg/m ² SC	1		
		Vincristina		2	1		
	4	Daunorrubicina		50 mg/m ² SC	1		
		Prednisona		100 mg/m ² SC	1, 2, 3, 4, 5		
		Asparaginasa		6,000 UI/m ² SC	5		
		Etopósido		150 mg/m ² SC	1, 2, 3		
		Citarabina		300 mg/m ² SC	1, 2, 3		
		Asparaginasa		6,000 UI/m ² SC	4		
	Consolidación	5	Vincristina	2 mg	1		

			Metotrexate	1,000 mg/m ² SC	1
			QT Intratecal *		
		6	Ciclofosfamida	750 mg/m ² SC	1
			Vincristina	2 mg	1
			Daunorrubicina	50 mg/m ² SC	1
			Prednisona	100 mg/m ² SC	1, 2, 3, 4, 5
			Asparaginasa	6,000 UI/m ² SC	5
		7	Etopósido	150 mg/m ² SC	1, 2, 3
			Citarabina	300 mg/m ² SC	1, 2, 3
			Asparaginasa	6,000 UI/m ² SC	4
LANOL 9	Inducción	1	Citarabina	100 mg/m ² SC	1 - 7
			Idarrubicina	12 mg/m ² SC	1, 2, 3
	2 ^a Inducción	2	Citarabina	1,500 mg/m ² SC	1, 2, 3
			Idarrubicina	12 mg/m ² SC	1, 2
	1 ^a Post Remisión	3	Citarabina	1,500 mg/m ² SC	1, 2, 3, 4
			Etopósido	250 mg/m ² SC	1, 2
	2 ^a Post Remisión	4	Citarabina	1,500 mg/m ² SC	1, 2, 3, 4
			Idarrubicina	12 mg/m ² SC	1, 2
LAMMP A	Inducción	1	Etopósido	100 mg/m ² SC	1, 2, 3
			Citarabina	1,500 mg/m ² SC <i>bid</i>	1, 2, 3
	Consolidación	2	Etopósido	100 mg/m ² SC	1, 2
			Citarabina	1,500 mg/m ² SC <i>bid</i>	1, 2
H-CVAD	Fase A	1	Ciclofosfamida	300 mg/m ² SC <i>bid</i>	1, 2, 3
			Doxorrubicina	25 mg/m ² SC	5, 6
			Vincristina	2 mg	4, 11
			Dexametasona	40 mg	1-4, 11-14
	Fase B	2	Metotrexate	1,000 mg/m ² SC	1
			Citarabina	3,000 mg/m ² SC <i>bid</i>	2, 3

§ Y continúa cada lunes, miércoles y viernes, hasta concluir la consolidación.

¥ QT = quimioterapia. Citarabina 20, 30, 50 ó 70 mg para <1, 2, 2-3, >3 años, respectivamente; metotrexate 12.5 mg y dexametasona 5 mg

£ Ácido folínico 50 mg/m²SC, seis dosis. Inicia 24 horas después de terminada la infusión de metotrexate

*Metotrexate 12.5 mg y dexametasona 4 mg

TABLAS

Tabla 1. Características de los pacientes y de los 166 eventos de neutropenia febril

Características	Resultado
Sexo, No. (%)	
Masculino	83 (50)
Femenino	83 (50)
Edad, años [media (rango)]	40.3 (14-70)
Quimioterapia, No.	
LAL 6	20
LAL 10	41
LANOL 9	77
LAMMP	5
Hyper CVAD	7
BuCy	9
CFA/FLU	4
CFA/RT	3
Diagnóstico, No. (%)	
Leucemia aguda linfoblástica	72 (43.37)
Leucemia aguda mieloide	67 (40.36)
Leucemia de linaje mixto	18 (10.84)
Post TCPH autólogo	6 (3.61)
Post TCPH alogénico	3 (1.8)
Cifra de neutrófilos iniciales/μL [media (rango)]	97.7 (0-500)
<100 cél/ μ L, No. (%)	115 (69.3)
100-499 cél/ μ L, No. (%)	51 (30.7)
Temperatura inicial, °C [media (rango)]	38.3 (36-40)
Antimicrobiano recibido, No. (%)	
Imipenem	94 (56.6)
Ceftazidima + Amikacina	70 (42.2)
Otro	2 (1.2)
Uso de vancomicina, No. (%)	106 (64)
Uso de anfotericina, No. (%)	75 (45)

Tabla 2. Microorganismos hallados en los hemocultivos basales

	No. (%)
Negativo	135 (81.3)
<i>Escherichia coli</i>	9 (5.4)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6 (3.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (3)
<i>Enterobacter spp</i>	4 (2.4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (1.8)
<i>Candida guilliermondii</i>	2 (1.2)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (0.6)
<i>Rhodotorula glutinis</i>	1 (0.6)

Tabla 3. Microorganismos hallados en los cultivos de exudado faríngeo basales

	No. (%)
<i>Streptococcus viridans</i>	51 (31)
<i>Neisseria spp</i>	37 (22)
<i>Staphylococcus coagulasa negative</i>	22 (13)
<i>Escherichia coli</i>	7 (4.2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (2.4)
<i>Candida tropicalis</i>	2 (1.2)
<i>Enterobacter spp</i>	2 (1.2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (1.2)
<i>Aspergillus flavus</i>	1 (0.6)
<i>Candida albicans</i>	1 (0.6)
Negativos	31 (18.7)

Tabla 4. Tiempo de retraso en la administración de antimicrobianos

	Minutos [media (rango)]
Tiempo transcurrido entre el primer pico febril y la indicación médica	44.1 (1-540)
Tiempo transcurrido entre la indicación médica y la administración de la primera dosis del antimicrobiano	96 (1-1080)
Tiempo total (entre el primer pico febril y la administración de la primera dosis del antimicrobiano)	140 (1-1200)

Tabla 5. Impacto de la magnitud del retraso en la administración de antimicrobianos y el desarrollo de choque séptico

	Choque séptico		<i>p</i>
	No	Sí	
Tiempo transcurrido entre el primer pico febril y la indicación médica, minutos (media)	38	63	0.16
Tiempo transcurrido entre la indicación médica y la administración de la primera dosis del antimicrobiano, minutos (media)	76	163	0.003
Tiempo total (entre el primer pico febril y la administración de la primera dosis del antimicrobiano), minutos (media)	115	229	0.0003

Tabla 6. Impacto de la magnitud del retraso en la administración de antimicrobianos en el destino

Tiempo	Análisis		Univariado	Multivariado
	Destino			
	Éxito	Defunción	<i>p</i>	<i>p</i>
Tiempo transcurrido entre el primer pico febril y la indicación médica, minutos (media)	44	57	0.43	0.32
Tiempo transcurrido entre la indicación médica y la administración de la primera dosis del antimicrobiano, minutos (media)	75	220	0.0001	0.0001
Tiempo total (entre el primer pico febril y la administración de la primera dosis del antimicrobiano), minutos (media)	120	292	0.0001	0.0001

Tabla 7. Impacto del retraso en la administración de antimicrobianos por esquema utilizado

Esquema	Retraso, min Media (rango)		Éxito No. (%)	Falla No. (%)	Defunción por causa		
					Infecciosa	No infecciosa	
Ceftazidima	166 (0-200)	<i>p</i> =0.1	47 (67.1)	10 (14.3)	9 (12.8)	4 (5.7)	<i>p</i> =0.4
Amikacina							
Imipenem							

FIGURAS

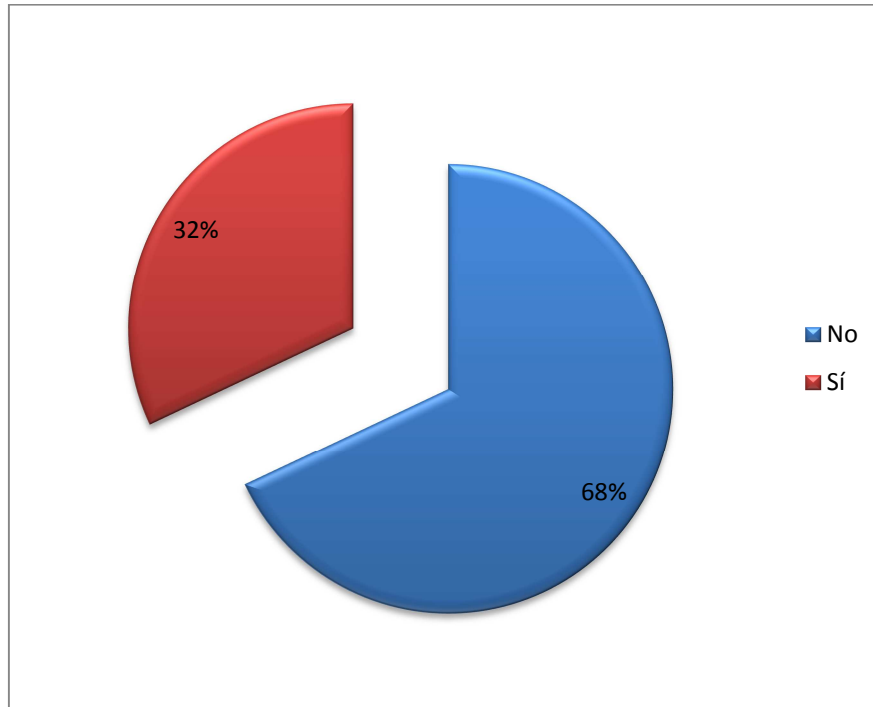


Figura 1. Adherencia al programa de neutropenia febril en pacientes con una cifra absoluta de neutrófilos <100 cél/ μ L

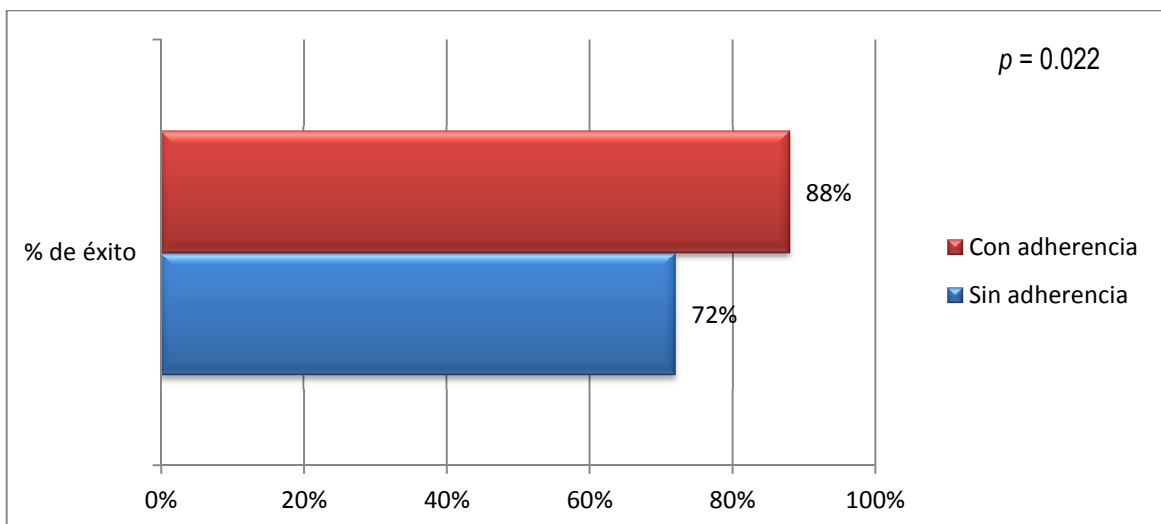


Figura 2. Éxito en el programa de neutropenia febril de acuerdo a la adherencia

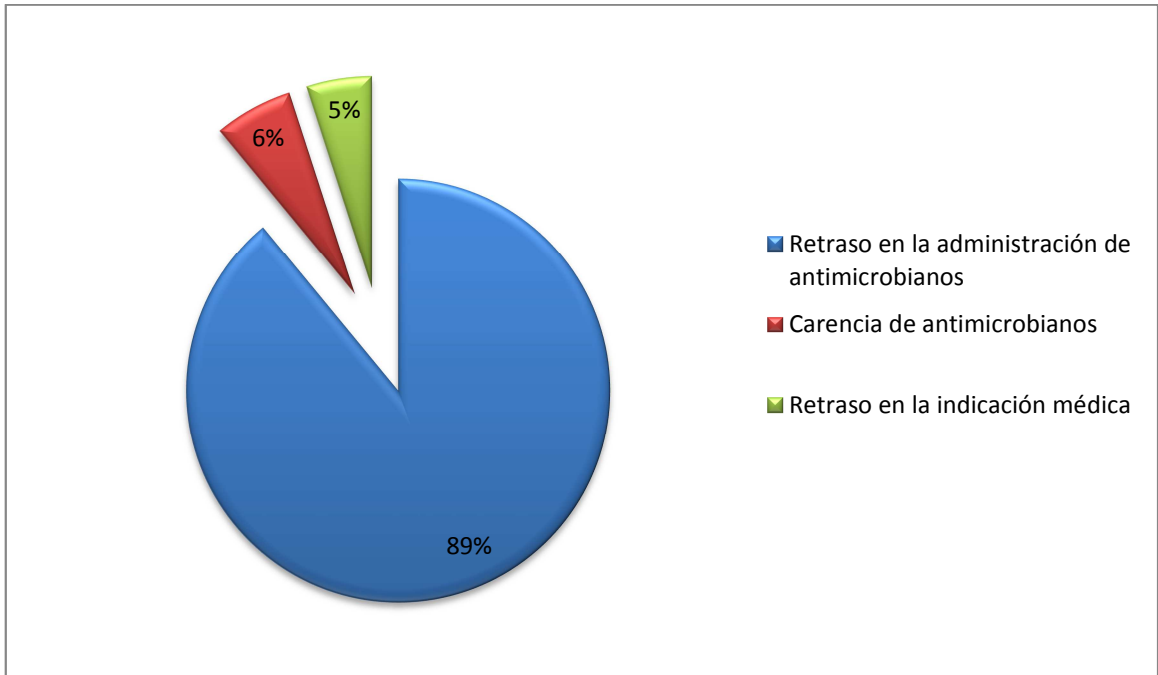


Figura 3. Causas de mala adherencia al programa de neutropenia febril

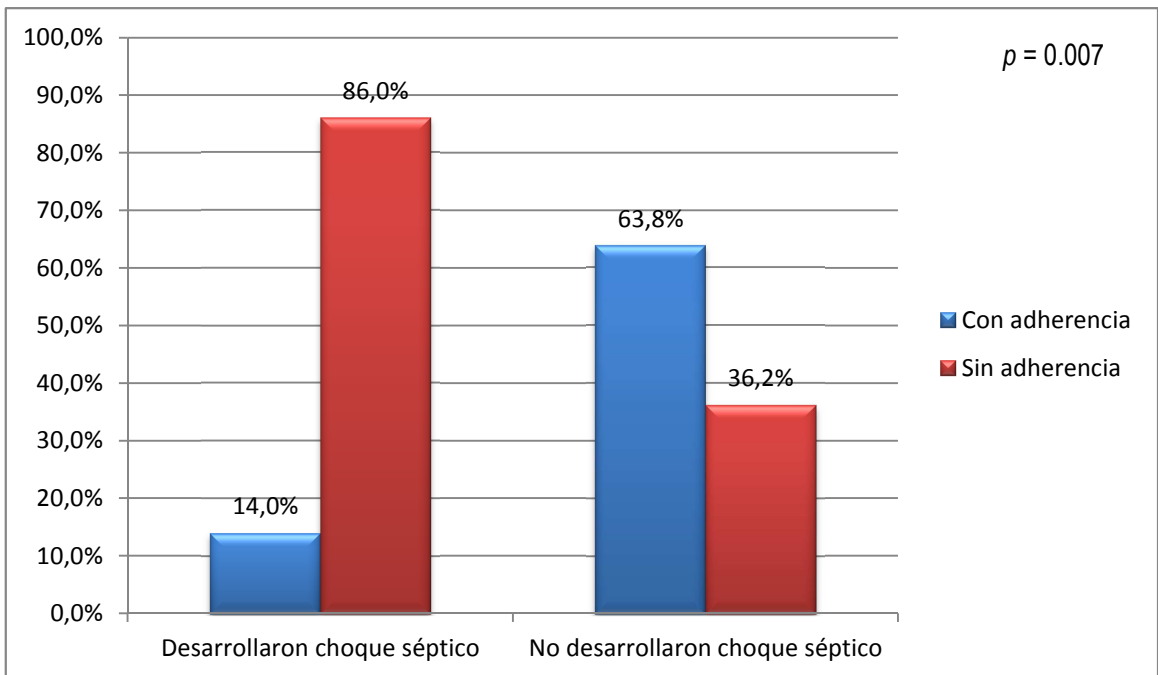


Figura 4. Impacto de la adherencia en el desarrollo de choque séptico

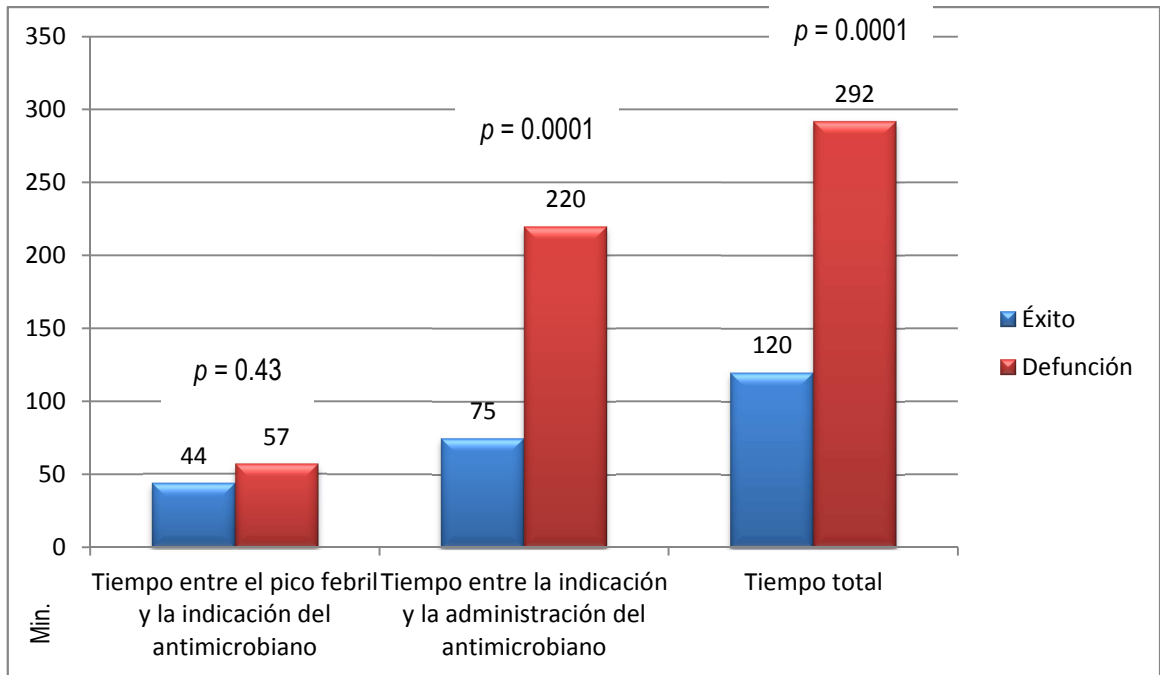


Figura 5. Impacto del retraso en la administración de antimicrobianos en el destino

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Huges WT, Armstrong D, Bodey GP. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Disease* 1990; 16:381.
 - ² Blot F, Codonnier C, Buzin A, Severity of illness scores: Are they useful in febrile neutropenic adult patients in hematology wards? A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2001; 29: 2125-31
 - ³ López-Hernández MA. *Seminars in Hematology* 1982; XIX(3): 193.
 - ⁴ Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, Narboni G. Fever and infection in leukemic patients. A study of 494 consecutive patients. *Cancer* 1978; 41: 1610-22.
 - ⁵ Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et. al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Eng J Med* 1999; 341:305-11.
 - ⁶ Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Posgrad Med* 2005; 51(Suppl 1): S42-S48.
 - ⁷ Macartney G, Zvonar R, McDiarmid S, d'Entremont-Harris B, Laplante. Risk stratification and febrile neutropenia: The Ottawa experience. *Oncology Exchange* 2007; 6(3): 43-7.
 - ⁸ Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrobi Chemotherapy* 2006; 57:176-89.
 - ⁹ Castagnola E, Faraci M. Management of bacteremia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Anti Infect Ther* 2009; 7(5): 607-21.

-
- ¹⁰ Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Supl1): 32-7.
- ¹¹ Kuderer NM, Dale DC, Crawford J. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258-66.
- ¹² Arencibia-Núñez A. Neutropenia febril: convertir el bajo riesgo en cero riesgo. *Rev Cub Hemat Inmunol Med Transf* 2009; 25(2): 29-33.
- ¹³ Freifed A, Marchigiani D, Walsh T. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Eng J Med* 1999; 341: 305-11.
- ¹⁴ Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E. The Multinational Association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51.
- ¹⁵ Rivas-Llamas R, Cervera-Cevallos E, Selva-Pallares JE, Castillo-Rivera H, Badell-Luzardo JA, Kassack-Ipiña JJ, et. al. Consenso Mexicano para el abordaje de infecciones fúngicas en el paciente neutropénico. *Revista de Hematología* 2010; 11(Supl 1): 56-9.
- ¹⁶ López-Hernández MA, Herrera-Álvarez W, Sibaja-Nieto L, Álvarez-Vera JL. Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Amikacina-ceftriaxona o quinolonas orales. *Med Int Mex* 2010; 26(3): 219-25.
- ¹⁷ Padrón-Pérez N, Gra-Menéndez S. Infecciones en el paciente neutropénico con cáncer. *Rev Panam Infectol* 2006; 8: 24-34.
- ¹⁸ López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, Jiménez-Alvarado RM, González-Avante MC. Neutropenia febril: resultados con distintos esquemas de antibióticos en adultos. *Revista de Hematología* 2010; 11(Supl1): 110.

-
- ¹⁹ Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemotherapy* 2005; 55:436-44.
- ²⁰ Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-10.
- ²¹ López R, Alvarado I, López H. Perfil microbiológico en pacientes con leucemia aguda, que reciben quimioterapia intensiva e ingresan a fiebre y neutropenia. Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional "Hospital 20 de Noviembre". Tesis de postgrado. Octubre 2003.
- ²² López-Hernández MA, Jiménez-Alvarado R, Borbolla-Escoboza R, Flores-Chapa JD, Alvarado-Ibarra M, González-Avante M, et. al. Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de neutropenia febril. *Gac Méd Mex* 2000; 136(2): 99-105.
- ²³ Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A, Leverger G, Leclercq R, Nitenberg G, et. al. Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica* 2005; 90(8):1102-9.
- ²⁴ Lalami Y, Paesmans M, Muanza F, Barette M, Plehiers B, Dubreucq L, et. al. Can we predict the duration of chemotherapy-induced neutropenia in febrile neutropenic patients, focusing in regimen-specific risk factors? A retrospective analysis. *Annals of Oncology* 2006; 17(3):507-14.
- ²⁵ Lin MY, Weinstein RA, Hota B. Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: Impact of severe neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(9): 3188-94.
- ²⁶ Timmers GJ, van Vuurden DG, Swart EL, Simoons AM, Huijgens PC. Cefpirome as empirical treatment for febrile neutropenia in patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 2005; 90(7):1005-6.

-
- ²⁷ Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42(5): 597-607.
- ²⁸ Cherif H, Johansson E, Björkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica* 2006; 91(2):215-22.
- ²⁹ López Hernández MA, Alvarado Ibarra M, Jiménez Alvarado RM, Gonzalez Avante CM. La gatifloxacina como monoterapia, ¿es útil en el tratamiento de la neutropenia febril de pacientes con leucemia aguda?. *Med Int Mex* 2005; 21(3):176-82.
- ³⁰ Pascoe J, Steven N. Antibiotics for the prevention of febrile neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2009; 16(1): 48-52.
- ³¹ Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia: retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Me* 1985; 145: 1621-9.
- ³² Brock T, Madigan M. Microbiología. 6ª edición. México. Prentice Hall Hispanoamérica. 1993.
- ³³ García-Sáenz JA, Martín M, Casado A, Pérez-Segura P, Manrique I, Flores L, et. al. Immediate vs delayed imipenem treatment in cancer patients with profound neutropenia induced by high-dose chemotherapy: results of a randomized study. *Rev Esp Quimioter* 2002; 15(3): 257-63.
- ³⁴ Sipsas NV, Bodey GP, Kontogiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005; 103(6): 1103-13.
- ³⁵ Corey AL, Snyder S. Antibiotics in 30 minutes or less of febrile neutropenic patients: a quality control measure in a new hospital. *Pediatr Oncol Nurs* 2008; 25(4): 208-12.

-
- ³⁶ Hope WW, Drusano GL, Moore CB, Sharp A, Louie A, Walsh TJ, et. al. Effect of neutropenia and treatment delay on the response to antifungal agents in experimental disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(1): 285-95.
- ³⁷ Welte K, Platzer E, Lu L, Gabrilove JL, Levi E, Mertelsmann R, et. al. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:1526.
- ³⁸ Platzer E, Oes S, Welte K, Sandler A, Gabrilove JL, Mertelsmann R, et. al. Human pluripotent hematopoietic colony stimulating factor: activities in human and murine cells. *Immunobiology* 1986; 172:185.
- ³⁹ Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, et. al. Recombinant human granulocyte stimulating-factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1996; 232:61.
- ⁴⁰ Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHug-CSF): the first 10 years. *Blood* 1996; 88(6):1907-29.