



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**“IMPACTO EN LA ESTANCIA HOSPITALARIA Y
MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON INICIO DE TERAPIA
ANTIMICROBIANA TEMPRANA QUE PRESENTAN
NEUTROPENIA FEBRIL EN UN CENTRO FEBRIL EN UN
CENTRO PRIVADO DE TERCER NIVEL”**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. MARÍA TORRES NAVARRO

TUTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ LUIS ÁLVAREZ VERA



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Manuel Álvarez Navarro
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Español de México

Dr. Alejandro Cañizares Macías
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Hospital Español de México

Dr. José Luis Álvarez Vera
Asesor de Tesis
Hospital Español de México

Dedicatoria y Agradecimientos

A mi familia, a mis amigos, a mis maestros, y a toda la gente que ha hecho este camino más fácil.

Índice

	Página
1. Resumen	6
2. Antecedentes y marco teórico	
2.1 Introducción	8
2.2 Definiciones	9
2.3 Patogénesis	11
2.4 Factores de riesgo	13
2.5 Profilaxis antibiótica	17
2.6 Profilaxis antifúngica	18
2.7 Profilaxis con estimulantes formadores de colonias	19
2.8 Escenarios clínicos	21
2.9 Tratamiento	22
2.10 Mortalidad	26
3. Problema	27
4. Justificación	27
5. Hipótesis	28
6. Objetivos	28
6.1 Objetivo principal	
6.2 Objetivos secundarios	
7. Material y Métodos	29
7.1 Diseño del estudio	29
7.2 Criterios de selección	29
7.3 Descripción de la maniobra o intervención	29
7.4 Tamaño de la muestra	30
7.5 Mecanismo de asignación del tratamiento	30
7.6 Legislación	30
7.7 Desenlaces y variables	30

8. Costos	31
9. Estrategia de análisis estadístico	32
10. Resultados	33
11. Discusión y conclusiones	43
10.1 Limitaciones	47
12. Bibliografía	48

RESUMEN

Objetivo

El objetivo principal del presente trabajo de investigación es determinar la disminución en la estancia hospitalaria y la mortalidad asociada a la instauración de terapia antimicrobiana en las primeras 2 horas en los pacientes con neutropenia febril, así como identificar variables clínicas importantes, y compararla con la literatura.

Materiales y método:

Es un estudio de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo. Los pacientes incluidos fueron aquellos con diagnóstico de neutropenia y fiebre del año 2011 al 2015 en el Hospital Español de México, a continuación se mencionan los resultados.

Resultados

Se registraron 64 pacientes con neutropenia, excluyéndose en total 33 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión para una "n" final de 31 pacientes. La estancia hospitalaria media fue de 12 ± 8.35 días con factores como el tipo de neoplasia hematológica ($p=0.050$) y una cuenta plaquetaria baja ($p=0.044$) como variables estadísticamente significativas para un mayor número de días de estancia. La mortalidad reportada en nuestro estudio fue de 3%, diferente a la literatura que se reporta del 5-10%, con la instauración de terapia antimicrobiana tardía (>15 horas) como variable estadísticamente significativa para la mortalidad ($p < 0.001$).

Conclusiones

De acuerdo a este estudio retrospectivo, se halló una relación positiva entre la instauración tardía de antibióticos y el aumento en la mortalidad, no así en el aumento de estancia hospitalaria.

Es estadísticamente más probable que un paciente con una neoplasia hematológica tenga una estancia hospitalaria mas prolongada que un paciente con una neoplasia oncológica.

El grado de trombocitopenia se vio relacionado a un aumento en el tiempo de estancia intrahospitalaria, lo cual no se ha descrito en otros estudios.

La mortalidad en el presente estudio, fue menor que la reportada en la literatura, con un 3% en nuestro estudio, contra un 5-10% reportado en las neoplasias oncológicas y hematológicas respectivamente, probablemente debido a que este estudio se realiza en una institución privada a diferencia de la mayoría de los reportes en la literatura, lo cual asegura una atención más temprana y mayores recursos humanos y de insumos.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Introducción

La importancia de la neutropenia en el riesgo de infecciones graves en pacientes con cáncer en tratamiento citotóxico con quimioterapia se reconoció desde hace 30 años. Se identificó en ese entonces a la intensidad de la neutropenia así como su duración, como los factores de riesgo más importantes para la predisposición a infecciones y desde entonces, se ha implementado un manejo estandarizado de terapia antimicrobiana y hospitalización de los pacientes con una evidente mejoría en la tasa de supervivencia de estos pacientes.

De igual forma, se han realizado escalas, dependiendo del tipo de quimioterapia y el tipo de neoplasia, para la identificación de pacientes con mayor riesgo a desarrollar neutropenia febril; todas estas herramientas de utilidad para el clínico para así poder implementar medidas para la prevención de neutropenia.

La importancia del tratamiento antimicrobiano, se ha visto en la disminución en la mortalidad, reportada en 5% aproximadamente en neoplasias sólidas y hasta 11% en neoplasias hematológicas, llegando a ser de hasta 50% en algunas series¹ por lo que es considerada una emergencia médica, sin embargo no se ha logrado instaurar el tiempo idóneo de inicio de la terapia antimicrobiana, siendo la recomendación de tratamiento en la primera hora de inicio de presentación del cuadro, sin verse en ensayos clínicos el cambio en la morbi-mortalidad con este enfoque terapéutico.

La neutropenia febril también tiene una repercusión negativa en el desenlace del tratamiento de la neoplasia del paciente, ya que la presentación de ésta, lleva a

reducción de las dosis, para disminuir citotoxicidad, retraso en el tratamiento o inclusive discontinuación del mismo, lo cual confiere un mal pronóstico al dar dosis incompletas en pacientes en tratamiento curativo.

En el presente trabajo se hablará de la importancia de la neutropenia en los pacientes con cáncer, su patogenia, los factores de riesgo para su desarrollo y los métodos de prevención, así como la importancia de su detección temprana y tratamiento oportuno. Por medio de este estudio retrospectivo, observacional y descriptivo se buscará demostrar la importancia de la instauración de terapia antimicrobiana temprana, así como su repercusión en la morbilidad y mortalidad de los pacientes que se presentan con neutropenia y fiebre.

Se tomarán en cuenta a los pacientes con neutropenia severa (con cuenta absoluta de neutrófilos menor a $0.5 \times 10^9/L$, debido a que son en quienes hay un aumento significativo en la morbilidad y la mortalidad según la literatura.

La fiebre es una presentación común en los pacientes de urgencias, no necesariamente representando gravedad, sin embargo, la fiebre en los pacientes con neutropenia asociada a quimioterapia puede representar una infección que ponga en riesgo la vida, por lo que se ha definido a la neutropenia febril como una emergencia oncológica.

Definiciones

Actualmente existen muchas definiciones de “fiebre” y “neutropenia” en la literatura médica, lo cual refleja una falta de consenso en la definición de neutropenia febril. Para fines de este estudio, se utilizarán las definiciones descritas de la IDSA, ASCO y ESMO.

La IDSA (Infectious Diseases Society of America) define “fiebre” como una temperatura > 38.3°C ó 38.0° por más de una hora en un paciente oncológico. ²

A pesar que la definición de **neutropenia** varía de institución en institución la ESMO (European Society for Medical Oncology) la define como una cuenta absoluta de neutrófilos de < 1.5x 10⁹/L, mientras que neutropenia severa se define como una cuenta absoluta de neutrófilos < 0.5x 10⁹/L, o con una probabilidad de disminuir a <0.5x 10⁹/L, en las próximas 48 horas. ³

La neutropenia se puede clasificar según su severidad:

Leve	Cuenta absoluta de neutrófilos entre 1. 0x 10 ⁹ /L y 1.5x 10 ⁹ /L
Moderada	Cuenta absoluta de neutrófilos entre 0. 5x 10 ⁹ /L y 1.0x 10 ⁹ /L
Severa	Cuenta absoluta de neutrófilos menor a 0. 5x 10 ⁹ /L
Profunda	Cuenta absoluta de neutrófilos menor a 0.1x 10 ⁹ /L

Una neutropenia profunda prolongada es más común que ocurra en el contexto de un trasplante de células hematopoyéticas, en la fase de acondicionamiento pre-injerto.

Neutropenia funcional: pacientes con neoplasias hematológicas con defectos cualitativos en los neutrófilos circulantes (de quimiotaxis y fagocitosis). Estos pacientes también deberían considerarse con aumentado riesgo de infección a pesar de la cuenta normal de neutrófilos.

Debido a que el riesgo de infecciones clínicamente significativas incrementa cuando la cuenta absoluta de neutrófilos es <0.5x10⁹/L, para el propósito de este estudio definiremos neutropenia febril a la neutropenia con una cuenta absoluta de neutrófilos <0.5x 10⁹/L ⁴

Patogénesis

La fiebre inducida por neutropenia asociada a quimioterapia ocurre frecuentemente. Aproximadamente del 10-50% de pacientes con neoplasias sólidas y > 80% de pacientes con neoplasias hematológicas presentarán fiebre en más de 1 ciclo de quimioterapia asociado a neutropenia, presentándola en su mayoría en los primeros ciclos, y siendo mínimo el número de pacientes con etiología infecciosa documentada (en 20-30% de los casos). Aproximadamente 80% de las infecciones identificadas surgen de la flora endógena del paciente.

El tipo de quimioterapia aplicado puede afectar el riesgo de desarrollo de neutropenia, debido a que ciertos regímenes son más mielotóxicos que otros, principalmente los tratamientos contra las neoplasias hematológicas.

Los principales factores que contribuyen a la patogenia de la neutropenia febril son los siguientes:

- Efectos directos de la quimioterapia en barreras mucosas y el sistema inmune, causando mucositis y translocación bacteriana, debido a la disrupción de la barrera gastrointestinal. Cuando la cuenta absoluta de neutrófilos desciende a menos de $0.5 \times 10^9/L$, hay deficiencias en el control normal de la microflora intestinal.⁵
- El riesgo de cierto tipo de infecciones también se ve influenciado por la naturaleza de la malignidad subyacente y se asocia a deficiencia de inmunidad humoral o celular:
 - Producción y/o aclaramiento anormal de complejos inmunes en: mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica y pacientes

esplenectomizados, resulta en un aumento del riesgo de sepsis por organismos encapsulados, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, H. influenza, *N. meningitidis*, *Capnocytophaga canimorsus* y *Babesia* spp.

- Los defectos de célula T resultan en un aumento del riesgo de infección de patógenos intracelulares incluyendo *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*. Esto se puede observar en pacientes con linfoma, leucemia linfocítica aguda, tumores del sistema nervioso central.⁶
- En las malignidades hematológicas, se ha visto de igual forma, una disminución en la actividad fagocítica de los neutrófilos, sugiriendo que la administración de quimioterapia no solo disminuye el número de neutrófilos sino también resulta en defectos de quimiotaxis y defectos de fagocitosis.

La terapia antineoplásica citotóxica daña la mucosa oral y gastrointestinal cuando inicia una cascada inflamatoria al activar el factor nuclear kB, seguido de liberación de citocinas proinflamatorias causando apoptosis celular, aumento en la permeabilidad de mucosas, translocación de microorganismos o componentes de la pared celular de la fuente de las bacterias comensales y colonización fúngica de las mucosas resultando en infección y fiebre.⁷

El periodo de alto riesgo para el desarrollo de neutropenia es de 7-10 días posteriores a la aplicación del primer día de terapia citotóxica por presentarse la mielotoxicidad máxima en este tiempo. De igual forma esto corresponde al tiempo de máxima citotoxicidad en la mucosa intestinal de las quimioterapias, y el tiempo de presentación de mucositis.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para infección en los pacientes con neutropenia relacionada a quimioterapia, además del grado de neutropenia y la duración de la misma son varios; se han desarrollado indicadores clínicos para identificar a pacientes con alto riesgo de complicaciones y tomar decisiones terapéuticas según el riesgo.

Los factores de riesgo se pueden clasificar según las características del paciente, enfermedad de base, y tratamiento mielosupresor usado.

- Relacionados al paciente:
 - Edad: En diferentes estudios se ha observado una relación mayor de neutropenia febril en pacientes mayores de 60-65 años, así como un mayor riesgo de hospitalización relacionada a neutropenia febril⁸ por lo que por lo general se trata a pacientes mayores con dosis menores de quimioterapia.
 - Clase funcional: con un aumento claro en la morbi-mortalidad en los pacientes con deterioro de la misma.
 - Género: mayor riesgo en mujeres⁹
 - Comorbilidades: Particularmente enfermedad renal, cardiovascular, hepática, siendo la enfermedad renal la mayormente relacionada a un mayor índice de neutropenia febril.
 - Anormalidades laboratoriales: Baja cuenta linfocitaria o de neutrófilos previo a tratamiento citotóxico, hipoalbuminemia, anemia, aumento de DHL, bilirrubinas o fosfatasa alcalina, así como hemocultivos positivos.
 - Índice de masa corporal bajo⁹

- Relacionadas al tratamiento
 - En las actuales guías de tratamiento, se clasifica a los regímenes de quimioterapia con una tasa >20% de neutropenia febril, como terapia de alto riesgo. La mayoría de los regímenes usados para el tratamiento de neoplasias sólidas, son de riesgo intermedio.¹⁰
 - Los tratamientos citotóxicos con mayor índice de mielosupresión son las antraciclina, los taxanos, los alquilantes, los inhibidores de topoisomerasa, la gemcitabina y vinorelbina.¹⁰
 - Otros factores relacionados al aumento de riesgo de neutropenia febril asociados al tratamiento incluyen el tratamiento previo con 3 o más agentes de quimioterapia.
 - No haber administrado factores de crecimiento de colonias granulocíticas de forma profiláctica a pacientes de alto riesgo.

- Relacionadas a la enfermedad
 - Tipo de neoplasia: siendo los hematológicos de más alto riesgo. Los pacientes que son parte de un régimen de acondicionamiento mieloablato para trasplante alogénico de células hematopoyéticas, están en particular riesgo de desarrollo de complicaciones
 - Estadio de la enfermedad
 - Factores de riesgo genéticos¹¹

En la presentación de un paciente con neutropenia, se debe siempre valorar el riesgo de complicaciones de enfermedad severa, (definido como la presencia de un sitio de infección visceral, sepsis, infección de tejidos blandos no necrotizante mayor a 5 cm de diámetro, infección necrotizante de tejidos blandos de cualquier tamaño, o mucositis grado 2 o mayor), ya que según se categorice al paciente, de bajo o de alto

riesgo, se decidirá si iniciar profilaxis antibiótica, así como profilaxis con formadores de estimulantes de colonias, y si el paciente presenta fiebre, se decidirá si el tratamiento deberá realizarse con antimicrobianos vía oral y forma ambulatoria, o con antibióticos vía intravenosa y hospitalizar al paciente. Se ha logrado identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones de neutropenia febril.¹²

Se consideran pacientes de bajo riesgo a aquellos en quienes se espera una duración de la neutropenia menor a 7 días y aquellos que no tienen comorbilidades, o disfunción hepática o renal evidente.¹³

De igual forma, se consideran pacientes de alto riesgo a aquellos en quienes se espera una duración de la neutropenia mayor a 7 días, pacientes con presencia de comorbilidades y pacientes con disfunción renal o hepática, presencia de mucositis, edad avanzada, sin importar la duración de la neutropenia^{2,10}

Las diferentes organizaciones recomiendan diferentes herramientas para evaluar el riesgo de los pacientes a desarrollar complicaciones. En general el índice de MASCC es una herramienta reconocida y aceptada para valorar el mismo.¹⁴ A continuación se exponen las principales proposiciones de evaluación de riesgo en pacientes con neutropenia de las diferentes organizaciones:

IDSA²

Alto riesgo: Pacientes con cualquiera de las siguientes características:

- Cuenta absoluta de neutrófilos $<$ o igual a $0.1 \times 10^9/L$, cuya duración se espere mayor a 7 días.
- Inestabilidad hemodinámica.

- Mucositis oral o de tracto gastrointestinal que limite la deglución o cause diarrea severa.
- Síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas y vómito o diarrea
- Cambios neurológicos de nueva inicio
- Infección de catéter
- Nuevo infiltrado pulmonar o hipoxia
- Enfermedad pulmonar de base, evidencia de insuficiencia hepática (transaminasas > 5 veces por arriba del valor normal) o insuficiencia renal (Filtrado glomerular <30 mL/min).

Bajo riesgo: Neutropenia en la que se espera una duración menor de 7 días, y no tiene evidencia de comorbilidades o disfunción hepática o renal significativa. La mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia para tumores sólidos se consideran de bajo riesgo debido al bajo riesgo de complicaciones y requerimiento de hospitalización o hospitalización prolongada.

NCCN¹⁰

Esta clasificación divide a los pacientes en riesgo alto, intermedio y bajo.

Alto riesgo: Si alguna de las siguientes se encuentra presente

- Paciente hospitalizado al momento de presentar fiebre.
- Comorbilidad médica significativa o presencia de inestabilidad clínica
- Neutropenia profunda (menor a 100 células por microlitro) en la que se espere una duración prolongada mayor a 7 días.
- Insuficiencia hepática (transaminasas >5 veces el valor normal) o insuficiencia renal (con filtración glomerular < 30 ml/min).
- Cáncer no controlado o progresivo (definido como paciente con leucemia sin remisión completa, o cualquier paciente sin leucemia, con evidencia de progresión de enfermedad después de 2 ciclos de quimioterapia)

- Neumonía o alguna otra infección compleja al momento de presentación clínica
- Tratamiento con alemtuzumab en los últimos 2 meses.
- Mucositis grado 3 or 4
- Índice de MASCC menor a 21

Bajo riesgo: Si cumple con la mayoría de las siguientes características.

- Paciente ambulatorio al momento del desarrollo de fiebre
- Sin comorbilidades asociadas que requieran hospitalización o monitorización cercana del paciente.
- Duración anticipada de neutropenia severa corta (menor a 7 días)
- Adecuado estado funcional: ECOG 0-1 (Eastern Cooperative Oncology Group)

Riesgo intermedio:

- Trasplante autólogo de células hematopoyéticas
- Linfoma
- Leucemia linfocítica crónica
- Mieloma multiple
- Terapia con análogos de purinas

Profilaxis antibiótica

La principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes neutropénicos posterior a la aplicación de quimioterapia son las infecciones bacterianas. Se ha demostrado la eficacia de la profilaxis antibiótica al reducir las infecciones en pacientes de alto riesgo¹⁵. La IDSA (Infectious Diseases Society of America), la ESMO (European Society for Medical Oncology), la ASCO (American Society of Clinical Oncology) y la NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

recomiendan la profilaxis antibiótica con una fluoroquinolona para pacientes de alto riesgo.^{2,3, 8,10}

Los regímenes terapéuticos para pacientes de alto riesgo se enfocan en la cobertura de bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gram negativos, ya que estos patógenos son principalmente virulentos y pueden causar infecciones que pongan en riesgo la vida. (Pacientes en los que se espera una duración de neutropenia superior a 7 días). Sin embargo, últimamente existe mayor preocupación de la emergencia de bacterias resistentes a fluoroquinolonas. La eficacia de la profilaxis disminuye cuando la resistencia de bacilos gram negativos a fluorquinolonas en una determinada población excede el 20%.¹⁶

Profilaxis antifúngica

Las invasiones fúngicas producidas por levaduras, son la causa infecciosa principal de mortalidad en los pacientes con neoplasias hematológicas. Previo a la era de profilaxis antifúngica, *Candida spp.* conformaba la mayoría de las infecciones fúngicas en pacientes con neutropenia febril, seguido de *Aspergillus*. Actualmente *Aspergillus* ha sobrepasado a *Candida spp.* como causa principal de infecciones fúngicas invasivas. El medicamento de elección para la profilaxis de infecciones fúngicas es el fluconazol.¹⁷

La indicación principal para la profilaxis antifúngica son las neoplasias hematológicas, siendo los factores de riesgo más importantes: receptores de trasplante de células hematopoyéticas, pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia de inducción, síndromes mielodisplásicos de alto grado, la necesidad de usar varios regímenes de quimioterapia para alcanzar la remisión, sobrecarga de hierro, secundaria a múltiples transfusiones, neutropenia crónica, previo al inicio de quimioterapia, e infecciones fúngicas en tratamientos previos¹⁸

La duración del tratamiento con antifúngicos se recomienda hasta la reconstitución de la médula ósea.

De igual forma se debe considerar terapia antifúngica en pacientes con fiebre persistente después de 4-7 días de terapia antimicrobiana de amplio espectro ²

Profilaxis con factores estimulantes de colonias

Los factores estimulantes de colonias, también conocidos como factores de crecimiento mieloide, han sido evaluados para el uso profiláctico durante el primer ciclo de quimioterapia cuando se anticipa la aparición de neutropenia (**profilaxis primaria**), o durante un tratamiento quimioterápico subsecuente a otro que causo neutropenia (**profilaxis secundaria**) y para acortar la duración de neutropenia severa inducida por quimioterapia en pacientes que se presentan con neutropenia sin presencia de fiebre. Por lo general no se recomienda su uso rutinario en pacientes con neutropenia y fiebre.

La probabilidad de desarrollar síndromes neutropénicos con determinado esquema quimioterápico es el principal factor determinante de si usar o no profilaxis con factores estimulantes de colonias.

Diversos estudios han mostrado una reducción en el riesgo de neutropenia en pacientes recibiendo profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias de granulocitos, posterior al inicio de tratamiento con quimioterapia cuando el riesgo de neutropenia es mayor al 20% (en quimioterapias de alto riesgo), por lo que actualmente las guías recomiendan el inicio de profilaxis primaria rutinaria con factores estimulantes de colonias en esta población. ^{19, 20}

La profilaxis primaria puede estar indicada en pacientes tratados con intención curativa, para reducir la probabilidad de tener que limitar la dosis por la aparición de neutropenia. Las guías actualizadas de la ASCO recomiendan la profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias en las siguientes situaciones:

- Pacientes mayores de 65 años con presencia de linfoma difuso que están en tratamiento curativo quimioterápico, particularmente si el paciente tiene comorbilidades.
- Pacientes que reciben dosis altas de medicamentos quimioterápicos
- En otros casos recomiendan la profilaxis secundaria.²¹

En el contexto de uso concurrente de quimioradioterapia se debe valorar su uso debido al aumento de riesgo en la aparición de neutropenia y fiebre cuando se usa esta modalidad combinada²²

La aparición de neutropenia en un episodio previo de aplicación de quimioterapia confiere un riesgo aumentado de presentar nuevamente este síndrome, apareciendo hasta en el 50-60% de los casos. El uso de profilaxis secundaria, reduce el riesgo de aproximadamente a la mitad de los casos.²³ Sin embargo, siempre se debe considerar, cuando aparece una complicación de neutropenia, la reducción de dosis del agente mielosupresor.

Para los pacientes con neutropenia establecida no existe un rol definido del uso de estimulantes formadores de colonias, no se recomienda su uso.²⁴

El uso de estimulantes formadores de colonias en los pacientes con neutropenia y fiebre es controversial, debido a que se han encontrado resultados contradictorios en diversos ensayos aleatorizados²⁵, por lo tanto las recomendaciones de expertos son diferentes: La IDSA no recomienda su uso, mientras que la ASCO y la ESMO

recomiendan considerar su uso en pacientes con alto riesgo de complicaciones infecciosas, especialmente en aquellos en los que se espera una duración de neutropenia mayor a 10 días o que se presenten con neutropenia profunda.^{2, 3, 8}

Escenarios clínicos

La International Immunocompromised Host Society describió los siguientes síndromes de neutropenia y fiebre²⁶

1. Infección documentada mediante microbiología
2. Infección documentada clínicamente
3. Fiebre sin foco infeccioso aparente
4. Fiebre persistente.

La infección documentada mediante microbiología resulta cuando los pacientes tienen ambos, fiebre y neutropenia, así como un patógeno identificado, basado en resultados de microbiología, que corresponden con un foco clínico de infección.

La infección documentada clínicamente cuando los pacientes tienen fiebre, neutropenia, y signos o síntomas que identifican un posible foco infeccioso, sin embargo, no se cuenta con el aislamiento del patógeno.

La fiebre sin foco infeccioso, es, como su nombre, lo dice, la presencia de fiebre y neutropenia, sin embargo no se identifica el foco infeccioso ni clínicamente y no se aíslan patógenos por microbiología. Este escenario es la presentación más común, teniendo una incidencia de 60-70%.¹

La fiebre persistente se define como un episodio de fiebre durante la neutropenia que no se resuelve después de 5 días iniciados antibióticos de amplio espectro, se deben considerar infecciones fúngicas

Tratamiento

En pacientes presentando neutropenia febril, se ha observado que la piedra angular del tratamiento inicial, es la terapia antimicrobiana empírica, sin embargo debido al uso de profilaxis antibiótica y al uso de terapia antimicrobiana temprana, sin foco infeccioso aparente, se ha visto un cambio en los patógenos observados en esta población de pacientes, con un incremento en la resistencia antibiótica de patógenos previamente menos virulentos, resultado más difícil para el clínico el tratamiento de esta patología.

La fiebre durante la neutropenia inducida por quimioterapia, puede ser la única manifestación de infección subyacente debido a la típica atenuación de síntomas en los pacientes oncológicos.

La mayoría de instituciones recomiendan en sus guías clínicas, para la valoración del riesgo de complicaciones en el paciente con neutropenia y fiebre, el uso del índice de MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) para identificar a los pacientes con bajo y alto riesgo, y así tomar decisiones del tipo de antibiótico y el manejo del paciente como ambulatorio u hospitalizado.

Los factores asociados a buen pronóstico en esta escala son: severidad de la enfermedad (estatus clínico del paciente), ausencia de hipotensión, ausencia de

EPOC, presencia de un tumor sólido, ausencia de infección fúngica previa en pacientes con neoplasia hematológica, paciente externo (no hospitalizado), adecuado estado de hidratación, edad < 60 años. Un paciente con un score de MASCC > 21 puntos se considera como una paciente de bajo riesgo con un valor predictivo positivo de 91%, por lo que se sugiere el tratamiento de estos de manera ambulatoria.

Clasificación MASCC

Parámetros clínicos	Puntuación *
Gravedad de enfermedad: síntomas leves o sin síntomas	5
Sin hipotensión	5
Sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido o sin infección fúngica previa	4
Sin deshidratación	3
Paciente ambulatorio	3
Gravedad de enfermedad: síntomas moderados	3
Pacientes con edad <60 años	2

Una puntuación de MASCC >21 indica un riesgo bajo de complicaciones médicas. La puntuación máxima teórica es de 26. Por infección fúngica se refiere a infección demostrada previamente o una sospecha de infección fúngica tratada empíricamente.²⁷

El índice de riesgo de MASCC puede predecir la probabilidad de mortalidad, siendo:

- Puntuación < o = 15: 29%
- Puntuación > 15 pero < 21: 9%
- Puntuación > o = 21: 2%

Manejo antibiótico empírico

¿Cuándo iniciar antibioticoterapia?

En todos los pacientes febriles, se debe iniciar terapia antimicrobiana de amplio espectro después de la toma de los cultivos respectivos. La terapia antimicrobiana se debe administrar durante los primeros 60 minutos de la presentación ²⁸, ya que la mortalidad se puede acercar al 40% si un tratamiento adecuado no se instaure rápidamente. ²⁹

Los regímenes empíricos específicos a iniciar son controversiales, debido al cambio en los últimos años de los agentes patógenos más frecuentes y el desarrollo de resistencia a antibióticos.

Hoy en día, se reconoce que ha habido un cambio conforme a los patógenos involucrados, siendo los más frecuentes ahora los Gram positivos: estafilococos coagulasa negativos, staphylococcus aureus (incluyendo cepas meticilino-resistentes), enterococos, streptococcus del grupo viridans, Strep.pneumoniae y Strep. Pyogenes, así como Gram negativos resistentes como E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Citrobacter y Stenotrophomonas maltophilia. ³⁰

Actualmente se recomienda comenzar la antibioticoterapia en pacientes de alto riesgo, con monoterapia con un beta-lactámico con actividad anti-pseudomonas, sin embargo, las decisiones terapéuticas del antimicrobiano a iniciar siempre deberán apoyarse de los datos epidemiológicos locales². En pacientes con sospecha de infección por Gram negativos se recomienda la adición de un segundo antibiótico. El tratamiento debe seguir hasta que haya clara recuperación de la médula ósea y la

cuenta de los neutrófilos sea mayor a 500 células por microlitro. En caso de infección documentada la duración de la terapia antimicrobiana será la dictada por el microorganismo particular causante y el sitio de infección.

Se recomienda agregar vancomicina en casos selectos: inestabilidad hemodinámica, neumonía, infección relacionada al uso de catéteres, infección de tejidos blandos, mucositis severa, colonización conocida por *S. aureus* meticilino-resistente.³¹

Para pacientes de bajo riesgo, candidatos a terapia ambulatoria, el régimen de elección, es la combinación de fluoroquinolona y amoxicilina-ácido clavulánico (mientras que la resistencia a fluoroquinolonas sea <20% en su comunidad). Si se identifica la fuente infecciosa, los antibióticos deberán continuarse por lo menos hasta que la cuenta absoluta de neutrófilos sea >500 células/microL, o mas tiempo si clínicamente indicado (por ejemplo: 14 días si bacteriemia por *E. coli*, etc.). En caso de no encontrarse foco infeccioso, con cultivos negativos, el tiempo para discontinuar los antibióticos estará marcado por la resolución de la fiebre, y evidencia de mejoría de médula ósea. Si el paciente continúa neutropenico y se suspende la antibioticoterapia, el paciente debería continuar hospitalizado con estrecha vigilancia, por lo menos 24-48 horas.²

Mortalidad

La tasa de mortalidad, de igual manera, varía con el tipo de neoplasia e infección. La infección por organismos gram negativos, tiene una mortalidad más elevada que la infección por organismos gram positivos. El aumento en la mortalidad se ha visto

relacionado con el aumento en la duración de neutropenia prolongada, y con la presencia de cuentas absolutas de neutrófilos menores. Se reporta en la literatura una media de estancia hospitalaria en los pacientes con neutropenia y fiebre de 11 días.³²

PROBLEMA

¿Existe impacto en la estancia hospitalaria y la mortalidad con el inicio temprano de antibióticos en los pacientes con neutropenia febril en el Hospital Español de México?

JUSTIFICACIÓN

La neutropenia febril es una emergencia oncológica, que confiere mal pronóstico a los pacientes que la presentan. Su identificación y tratamiento oportuno ha llevado a la mejoría en la sobrevida de los pacientes oncológicos, y clásicamente se ha recomendado el inicio de antibióticos dentro de la primera hora de presentar fiebre, sin embargo no existen estudios que comprueben la mejoría en la sobrevida de los pacientes que cumplen estas metas. El identificar una mejoría en la sobrevida de los pacientes con neutropenia febril con la instauración de terapia antimicrobiana temprana, ayudaría a difundir las buenas prácticas, teniendo metas más claras en los servicios de primer contacto, mejorando así la morbi- mortalidad de éste síndrome.

HIPÓTESIS

La instauración de terapia antimicrobiana en los pacientes con neutropenia y fiebre durante las primeras 2 horas de su estancia hospitalaria disminuye el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad en éstos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Conocer el aumento en la mortalidad asociada al retraso en la aplicación de antibióticos en los pacientes con neutropenia y fiebre en el periodo comprendido entre Enero del 2011 a Junio de 2015.

Objetivos secundarios

- Valorar si como en la literatura, la morbilidad de la neoplasias hematológicas es mayor a las oncológicas en el hospital español
- Valorar si existe alguna otra variable que influya en el desenlace y pronóstico de la neutropenia febril.
- Comparar la morbilidad y mortalidad de la neutropenia febril con lo reportado en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio

Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo.

b) Criterios de selección

a. Criterios de inclusión

- i. Pacientes ingresados con diagnóstico de neutropenia febril y presencia de neoplasia oncológica o hematológica
- ii. Paciente en tratamiento quimioterapéutico
- iii. Cuenta absoluta de neutrófilos <500 células x microlitro
- iv. Mayores de 18 años
- v. Pacientes ingresados en el período de Enero de 2011 a Junio de 2015 en el Hospital Español de México

b. Criterios de exclusión

- i. Pacientes menores de 18 años
- ii. Pacientes con neutropenia de etiología infecciosa, autoinmune o alguna otra no neoplásica
- iii. Pacientes con neutropenia febril con cuenta absoluta de neutrófilos mayor a 500 células por microlitro.
- iv. Pacientes en cuidados paliativos
- v. Pacientes con expediente incompleto
- vi. Egresos voluntarios del servicio de urgencias

c) Descripción de la maniobra o intervención

Debido a la naturaleza del estudio de tipo retrospectivo y observacional, la intervención realizada fue identificar pacientes con el diagnóstico de neutropenia febril de acuerdo a la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) en el periodo que comprendió de Enero de 2011 a Junio de 2015. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron identificados y sus datos y las variables a estudiar fueron recopilados en una base de datos, posteriormente realizando un análisis descriptivo.

d) Tamaño de la muestra

No se realizó un cálculo de casos mínimos necesarios para el estudio. El tamaño de la muestra fue limitado por el total de pacientes con el diagnósticos de “neutropenia y fiebre”, “agranulocitosis”, “neutropenia” y “pancitopenia”, que cumplieron con los criterios de inclusión en el período establecido, buscando en la base de datos del Archivo del hospital español. Por el número de pacientes con neoplasias hematológicas y oncológicas tratados anualmente en el hospital, y el porcentaje de pacientes que presentan neutropenia y fiebre en la literatura, se esperaría haber encontrado un número considerablemente mayor con los diagnósticos buscados, sin embargo nos vimos limitados a éste número por la totalidad de expedientes encontrados con éste diagnóstico.

e) Duración del seguimiento

El seguimiento fue limitado al tiempo durante la estancia hospitalaria únicamente.

f) Legislación

Toda la investigación realizada se apegó al uso y manejo del expediente clínico de acuerdo a lo establecido por el comité de ética del Hospital Español.

g) Desenlaces y variables

Las variables principales a medir son:

- a) Mortalidad: variable dicotómica
- b) Días de estancia intrahospitalaria: variable continua
- c) Tiempo de administración de antibióticos: variable continua

Las variables desenlaces secundarias a medir:

- a) Edad: variable discreta

- b) Sexo: Variable dicotómica
- c) Clasificación MASCC de alto o bajo riesgo: Variable dicotómica
- d) Presencia de comorbilidades: variable nominal
- e) Presencia de diabetes mellitus: variable dicotómica
- f) Presencia de insuficiencia renal crónica: variable dicotómica
- g) Presencia de foco infeccioso identificado: variable nominal
- h) Terapia antimicrobiana empleada: variable nominal
- i) Tipo de neoplasia: variable dicotómica
- j) Estadio de enfermedad avanzado: variable dicotómica
- k) Uso de estimulantes formadores de colonias: variable dicotómica
- l) Terapia antimicrobiana profiláctica: variable dicotómica
- m) Presión arterial sistólica: variable nominal
- n) Presión arterial diastólica: variable nominal
- o) Presión arterial media: variable nominal
- p) Frecuencia cardíaca: variable nominal
- q) Saturación de oxígeno: variable nominal
- r) Admisión a unidad de cuidados intensivos: variable dicotómica
- s) Leucocitos: variable nominal
- t) Cuenta absoluta de neutrófilos: variable nominal
- u) Cuenta plaquetaria: variable nominal
- v) Hemoglobina: variable nominal
- w) Sodio: variable nominal
- x) Creatinina: variable nominal
- y) Nitrógeno de urea: variable nominal
- z) Uso de esteroides: variable dicotómica

COSTOS

Las herramientas necesarias para la investigación no generaron un costo directo.

Estrategia de análisis estadístico

De forma inicial se recabaron y vaciaron los datos en una hoja de Excel. Posteriormente se hizo una comparación de variables continuas buscando medias y resto de las variables; los resultados fueron calculados mediante análisis de regresión univariado para determinar la importancia de las variables de interés anteriormente comentadas y su impacto en la estancia hospitalaria y en la mortalidad de manera independiente, usándose un intervalo de confianza del 95%.

Finalmente se realizó un análisis de regresión multivariable con las variables estadísticamente significativas para analizar nuevamente su importancia en la morbilidad y mortalidad y así poder comprobar o refutar la hipótesis del presente trabajo de investigación.

Resultados

Se buscaron las palabras clave “neutropenia febril”, “neutropenia”, “pancitopenia”, “agranulocitosis” de los años 2011-2015 en la base de datos del archivo del Hospital Español, encontrando 64 pacientes con éste diagnóstico. Se excluyeron pacientes menores de 18 años, pacientes con neutropenia asociada a enfermedades reumatológicas o no asociadas a quimioterapia y pacientes con neutropenia febril con una cuenta absoluta de neutrófilos mayor a 500 células por microlitro, excluyéndose en total 33 pacientes para obtener una “n” final de 31 pacientes. (ver fig. 1)

Las características demográficas de los 31 pacientes estudiados muestran una edad promedio de 54 años \pm 14.6 con un rango de edad de 28 a 80 años; el grupo constó de 19 hombres (61%), y 12 mujeres (39%). No se observó alguna asociación significativa entre el género, la edad y el aumento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Valor de “p”		
Variable	Estancia intrahospitalaria	Mortalidad
Sexo	0.117	0.097
Edad	0.086	0.214

Referente a las comorbilidades, se excluyeron del análisis estadístico la diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia renal crónica debido a su baja incidencia en el presente estudio. Del total de pacientes estudiados, 19 pacientes presentaron alguna comorbilidad, comprendiendo el 61% del total. Las comorbilidades principales presentes en el grupo estudiado comprendieron: 16% de pacientes con hipertensión arterial sistémica, 3% de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el 6% de pacientes con asma, el 6% de pacientes con hipotiroidismo, y el 19% otras enfermedades. Al realizar un análisis de regresión univariado, las comorbilidades

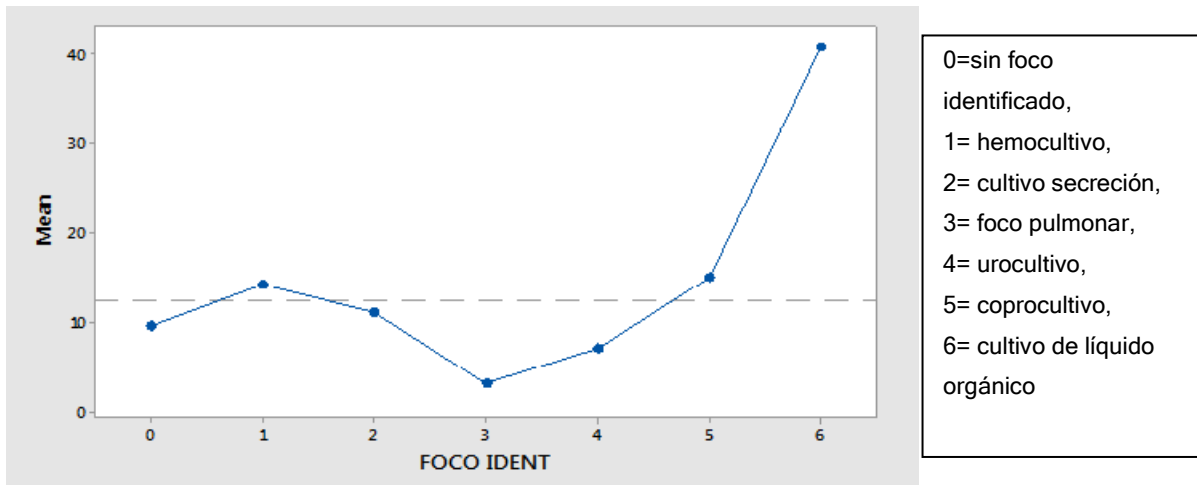
dieron un resultado estadísticamente significativo ($p=0.046$ para estancia hospitalaria y $p=0.040$ para muerte), sin embargo al hacer nuevamente un análisis de regresión multivariado con las variables significativas, las comorbilidades no tuvieron un resultado estadísticamente significativo. (Ver tabla 2)

Con respecto al índice de MASCC, se dividieron a los pacientes en 2 grupos: MASCC de alto riesgo <21 o MASCC de bajo riesgo ≥ 21 , presentando índices MASCC de alto riesgo el 65% de los pacientes y de bajo riesgo el 35% de los pacientes, sin un aumento estadísticamente significativo del índice MASCC de alto riesgo para la estancia intrahospitalaria ($p=0.52$) o para la mortalidad ($p=0.46$). (Ver tabla 2)

En cuanto al sitio de infección, no se encontró foco de infección en 42% de los pacientes. En el 35% se encontró hemocultivo positivo, en el 10% coprocultivo, 3% cultivo secreción, 3% pulmonar, 3% urocultivo y 3% cultivo de líquido orgánico.

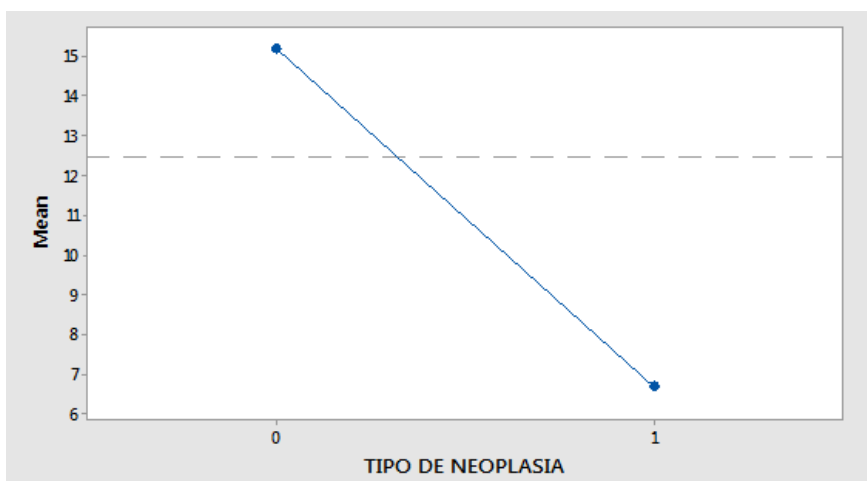
Los pacientes sin foco identificado tuvieron una estancia intrahospitalaria promedio de 10 días, encontrándose por debajo de la media. El foco infeccioso que se relacionó a mayor estancia intrahospitalaria fue el cultivo de líquido orgánico con una estancia promedio de 41 días, con un resultado estadísticamente significativo en el análisis de regresión multivariado, $p=0.009$. El foco pulmonar fue el que se relacionó a una menor estancia hospitalaria con un promedio de 3 días.

Días de estancia hospitalaria según foco



Referente al tipo de neoplasia, se dividió en 2 categorías: el 68% de los pacientes presentaron una neoplasia hematológica, mientras que el 32% oncológica. La media de estancia hospitalaria fue de 12 ± 8.35 días (ver tabla 1), siendo de 6.5 para neoplasia oncológica, mientras que para los pacientes hematológicos fue de 15 días, obteniendo un resultado estadísticamente significativo en el análisis de regresión multivariado con una $p = 0.05$ (ver tabla 3).

Estancia hospitalaria según tipo de neoplasia



0=hematológica, 1= oncológica

En cuanto al estadio de la enfermedad en el momento de la presentación de la neutropenia y fiebre encontramos en estadio avanzado a 42% de los pacientes y en estadios clínicos tempranos de la enfermedad a 58%. Los estadios avanzados, no se relacionaron a una estancia hospitalaria más prolongada ni a un aumento en la mortalidad. (con una $p=0.89$ para estancia hospitalaria, y una $p=0.34$ para mortalidad)

Hablando del resto de variables hemodinámicas y clínicas en el momento de presentación del cuadro febril, se midieron la frecuencia cardíaca, la presión sistólica y diastólica, la tensión arterial media, la saturación de oxígeno, sin resultados significativos para ninguna de las 2 variables desenlace a valorar, sin embargo, la presencia de inestabilidad hemodinámica se vio relacionada a un aumento en el ingreso a la unidad de terapia intensiva (tensión arterial media < 60 mmHg, FC >100) (ver tabla 1)

El grado de neutropenia, no influyó en el desenlace de los pacientes. Encontramos a 13 pacientes con neutropenia severa y 18 pacientes con neutropenia profunda, sin diferencias entre ambos grupos (ver tabla 2).

La cuenta plaquetaria se vio asociada a un aumento en el tiempo de estancia intrahospitalaria, conforme al descenso de las cifras, con una $p= 0.044$ sin embargo, no afectaron la mortalidad. (ver tabla 2 y 3)

El resto de variables de laboratorio no se relacionaron a algún resultado estadísticamente significativo (Hemoglobina, sodio, creatinina, nitrógeno de urea) (ver tabla 2)

En cuanto al tipo de antibiótico usado, el 52% de los pacientes fue tratado con cefalosporinas de cuarta generación, de los cuáles se usó la combinación con un aminoglucósido en 62% de los casos; se usaron carbapenémicos en el 23% de los pacientes y 25% otros medicamentos (cefalosporinas de tercera generación, clindamicina, aciclovir, vancomicina, fluoroquinolonas, metronidazol, , amino penicilinas). El 12% de los pacientes usó un antifúngico asociado, sin aumento en la estancia hospitalaria ni en la mortalidad de manera significativa relacionada al uso de estos fármacos.

La terapia antimicrobiana empleada no se vio relacionada a ningún desenlace favorable o desfavorable para los pacientes. (ver tabla 2).

Se usó profilaxis antibiótica en 48% de los pacientes, usándose fluoroquinolonas en su gran mayoría, obteniendo para estancia intrahospitalaria, un valor de $p= 0.891$ y para mortalidad de $p=0.341$, ambos no significativos.

Se usaron factores estimulantes de colonias en 58% de los pacientes, sin resultados estadísticamente significativos para el aumento de días de estancia intrahospitalaria ni la mortalidad (ver tabla 2)

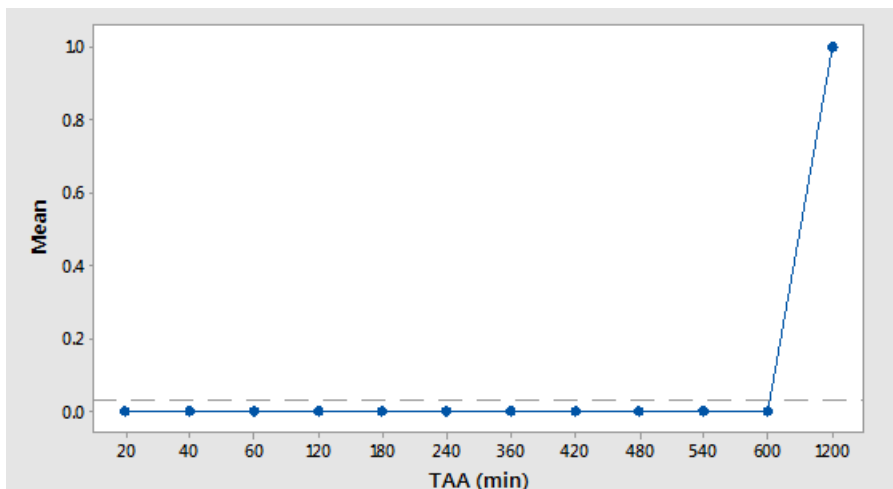
El uso de esteroides previo al inicio del cuadro clínico, no se vió relacionado a un aumento en la morbilidad o mortalidad, ni a un aumento en los días de estancia intrahospitalaria. El 23% de los pacientes usó esteroides mientras que el 77% no. (ver tabla 2)

Cuatro pacientes (12%) ingresaron a terapia intensiva. Todos los pacientes que ingresaron tenían un índice de MASCC de alto riesgo y el tipo de neoplasia que presentaban fue hematológica en el 100% de los casos, sin embargo, el ingreso a

una unidad de cuidados intensivos no causó un aumento de días de estancia intrahospitalaria, ni aumentó la mortalidad de los pacientes, con una $p=0.79$ para estancia hospitalaria y una $p= 0.70$ para mortalidad. (ver tabla 2)

Por último, de los 31 pacientes, 23 (74%) recibieron antibiótico en las primeras 4 horas. Únicamente 5 pacientes (16%) recibieron antibióticos dentro de la primera hora de su ingreso hospitalario. No se observó un aumento en el tiempo de estancia intrahospitalaria según el tiempo de administración de antibióticos. No se observó un aumento en la mortalidad en las primeras 12 horas de administración de antibióticos. 1 paciente (3%) recibió antibiótico después de 15 horas de haber presentado fiebre con una mortalidad del 100%, obteniendo una $p= <0.001$. (ver tabla 2 y 4)

Tiempo de inicio de antibióticos y muerte



Tiempo en minutos

Figura 1

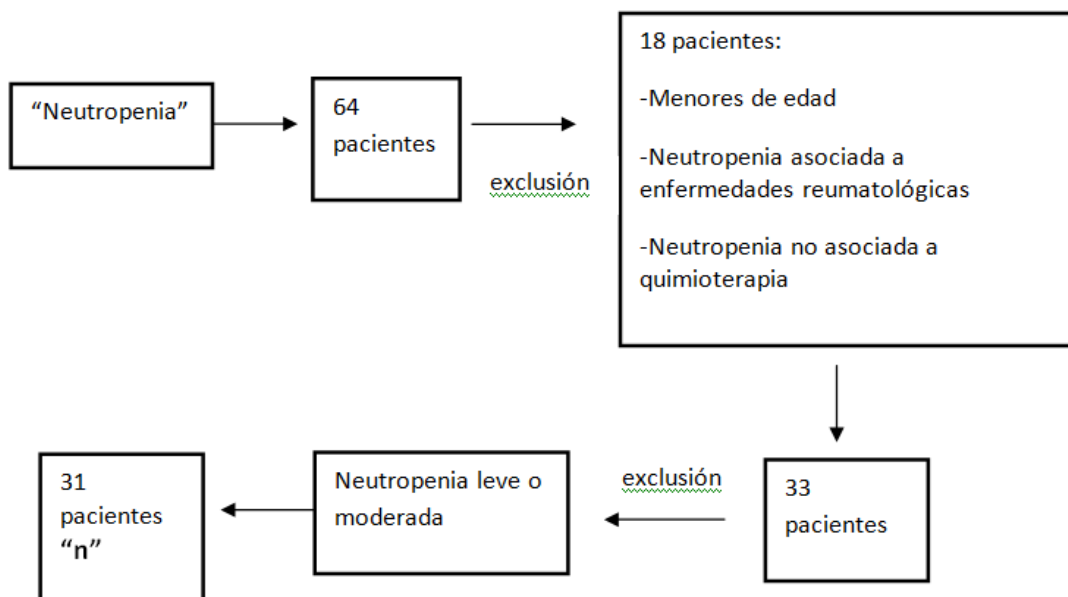


Tabla 1. Características de los pacientes

Variables	Pacientes n=31	
EDAD (años)	54	± 14.64
PAS (mmHg)	102	± 24.41
PAD (mmHg)	62	± 12.83
TAM (mmHg)	76	± 15.84
FC (lpm)	104	± 21.42
O2SAT (%)	91	± 4.44
LEU (10 ⁹ /L)	0.98	± 0.74
ANC (10 ⁹ /L)	0.19	± 0.20
HB (g/dL)	10.27	± 2.14
PLT (10 ⁹ /L)	91	± 93.65
NA (mEq/L)	131	± 19.35
CR (μmol/L)	0.94	± 0.35
BUN (μmol/L)	16.25	± 7.10
TAA (minutos)	249	± 238.49
Estancia hosp (días)	12	± 8.35

Promedio ± desviación
estándar

PAS= tensión arterial sistólica, PAD= tensión arterial diastólica, TAM= tensión arterial media, FC= frecuencia cardiaca, O2SAT= saturación de oxígeno, LEU= leucocitos, ANC= cuenta absoluta de neutrófilos, HB= hemoglobina, PLT= plaquetas, NA= sodio, CR= creatinina, BUN= nitrógeno de urea, TAA= tiempo de administración de antibióticos, Estancia hosp= días de estancia hospitalaria.

Tabla 2. Relación entre respuestas y variables clínicas usando análisis de regresión univariado

Variables	Valor P	
	Estancia hospitalaria	Muerte
SEXO	0.086	0.214
MASCC	0.529	0.468
TIPO DE NEOPLASIA	0.006	0.499
ESTADIO AV	0.460	0.246
FILGASTRIM	0.409	0.405
ABX PROFILAC	0.891	0.341
UTI	0.799	0.707
ESTEROIDES	0.817	0.063
Cefalos 4 ^a	0.265	0.341
Aminoglucósidos	0.808	0.278
Carbapenémico	0.38	0.598
Otro antibiótico	0.992	0.278
COMORB	0.046	0.040
FOCO IDENT	0.030	0.951
EDAD (años)	0.117	0.097
PAS (mmHg)	0.535	0.194
PAD (mmHg)	0.86	0.077
TAM(mmHg)	0.883	0.094
FC (lpm)	0.069	0.092
O2SAT (%)	0.585	0.181
LEU (10 ⁹ /L)	0.239	0.296
ANC (10 ⁹ /L)	0.257	0.423
HB (g/dL)	0.669	0.901
PLT (10 ⁹ /L)	0.017	0.069
NA (mEq/L)	0.405	0.871
CR (μmol/L)	0.391	0.006
BUN (μmol/L)	0.925	0.046
TAA (min)	0.167	<0.001

Estadio AV= estadio avanzado, ABX profilac= antibiótico profiláctico, UTI= ingreso a unidad de cuidados intensivos, Cefalos 4^a= cefalosporinas de 4^a generación, COMORB= comorbilidades, FOCO IDENT= foco identificado, PAS= tensión arterial sistólica, PAD= tensión arterial diastólica, TAM= tensión arterial media, FC= frecuencia cardiaca, O2SAT= saturación de oxígeno, LEU= leucocitos, ANC= cuenta absoluta de neutrófilos, HB= hemoglobina, PLT= plaquetas, NA= sodio, CR= creatinina, BUN= nitrógeno de urea, TAA, tiempo de administración de antibióticos

Tabla 3. Relación entre estancia hospitalaria y variables clínicas significativas

Variables	Coefic significativos	Valor de P
COEFICIENTE	14.49	<0.001
TIPO DE		
NEOPLASIA	-5.83	0.050
COMORB	no significativo	0.139
FOCO IDENT	1.866	0.009
PLT	-0.0285	0.044

Tabla 4. Relación entre muerte y variables clínicas significativas

Variables	Coefic significativos	Valor de P
COEFICIENTE	-0.1065	<0.001
COMORB	no significativo	0.203
CR	no significativo	0.307
BUN	no significativo	0.330
TAA (min)	0.000557	<0.001

DISCUSIÓN

En la actualidad, la información acerca de neutropenia febril es vasta, reflejo de la importancia del cuadro clínico, las múltiples complicaciones que se pueden desarrollar, y la limitación en el tratamiento citotóxico de los pacientes en caso de su presentación; por lo que se han buscado y descrito en la literatura diversas variables como factores de riesgo para el desarrollo de la misma y diversas situaciones y variables de laboratorio que confieren buen o mal pronóstico a la presentación del síndrome.

Las características demográficas de la población estudiada son similares a las reportadas en la literatura ^{33, 34} con una edad promedio de 54 años, y 61% de hombres y 39% de mujeres. En éste estudio ninguna de las variables anteriores muestra una relación directa con el aumento del tiempo de estancia hospitalaria o la mortalidad; a pesar de que la edad avanzada confiere un factor de mal pronóstico en las diversas clasificaciones hechas para categorizar a pacientes de alto riesgo, no se observó un aumento en la morbilidad de éstos pacientes. El 25% de los pacientes tenía una edad mayor a los 65 años, a partir de la cuál se ha visto un aumento en el riesgo de complicaciones, sin embargo el índice MASCC de la mayoría de estos pacientes fue >21, lo cuál a su vez los categorizó en pacientes de bajo riesgo.

A diferencia de lo reportado en otras series retrospectivas no se observaron comorbilidades como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o insuficiencia hepática, por lo que no se pudieron relacionar estas variables con la presencia de un peor pronóstico en los pacientes del estudio ^{2,8} sin embargo la presencia de comorbilidades en los pacientes estudiados fue del 61%, una de ellas enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que se relaciona en la literatura con resultados adversos en los pacientes con neutropenia y fiebre, sin embargo ninguna de las comorbilidades tuvo importancia estadística para un desenlace desfavorable de la presentación del síndrome. Perron et al. reportaron hallazgos similares, sin encontrar

una relación estadísticamente significativa con la presencia de diversas comorbilidades.

A diferencia de lo esperado, por los reportes de la literatura ²⁷ un índice de MASCC bajo no se vio relacionado con un aumento en la mortalidad o con un aumento en el tiempo de estancia hospitalaria, sin embargo, el 100% de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos y el paciente que murió contaban con índices de MASCC de alto riesgo. Los resultados discordantes anteriormente comentados se deben probablemente al pequeño tamaño de la muestra y la baja mortalidad en el presente estudio.

El porcentaje de pacientes con neutropenia y fiebre sin un foco infeccioso identificado coincide con lo reportado en diferentes series, que en el presente estudio fue del 42% ²⁶ y la estancia hospitalaria de estos pacientes fue menor que la de los pacientes con foco clínica o microbiológicamente identificados, al igual que en la literatura y en diversos estudios retrospectivos ^{1, 33}

Las neoplasias hematológicas se vieron relacionadas con una estancia hospitalaria más prolongada, con una estancia media de 15 días, resultados que son consistentes con la literatura¹ La mortalidad fue mayor en las neoplasias hematológicas, sin embargo, probablemente debido al tamaño de la muestra, éste resultado no fue significativo.

La presencia de inestabilidad hemodinámica y choque séptico en los pacientes estudiados se vio directamente relacionada con el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, sin embargo, no tuvo relación con una aumento en la estancia intrahospitalaria, ni aumento en la mortalidad, a diferencia de lo reportado en la literatura, probablemente por un reconocimiento temprano de los pacientes, y un inicio temprano de terapia antimicrobiana, de igual forma, al tratarse de una

institución privada con un volumen de pacientes menor, la atención a estos pacientes puede ser más rápida y el inicio del manejo también. Desafortunadamente, no hay estudios en instituciones de características similares en donde se reporten hallazgos de las mismas características con los que podamos comparar el presente estudio.

El grado de neutropenia, no influyó en el desenlace de los pacientes, como se ha reportado en algunas series, sin embargo coincide con algunos estudios retrospectivos realizados últimamente, donde la presencia de neutropenia profunda no confiere un peor pronóstico.³³

De las variables de laboratorio la única que se relacionó en el presente estudio a un aumento en el tiempo de estancia hospitalaria fue una cuenta plaquetaria baja ($p= 0.044$), siendo menor a 15 días la estancia de los pacientes con plaquetas mayores de $80 \times 10^9/L$, sin embargo no hubo un aumento en la mortalidad en los pacientes. Esta variable no se ha reportado en otros estudios, sería interesante estudiarla como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones en los pacientes con neutropenia febril, en estudios con un número mayor de pacientes.

En cuanto al tipo de antibiótico usado, aproximadamente el 90% de los pacientes fue tratado con antimicrobianos con actividad contra pseudomonas, como es recomendado por las actuales guías clínicas de tratamiento. A los pacientes con antecedentes de micosis sistémicas o con presencia de fiebre persistente a pesar de adecuado manejo se les agregó un antifúngico, por último, los pacientes con índices de MASCC de bajo riesgo usaron fluoroquinolonas o amoxicilina-clavulanato, de igual manera recomendado por las guías^{2, 3, 10} No se observó superioridad de algún antibiótico sobre otro, ni un aumento en la mortalidad asociado al uso de alguno antibiótico en particular.

El uso de profilaxis antibiótica no se vio relacionado a un aumento de resistencia antibiótica; no se podría saber de la prevención de casos de neutropenia febril, debido a que el seguimiento de estos pacientes se realizó de manera retrospectiva por lo que únicamente revisamos expedientes de pacientes hospitalizados, sin embargo no hubo complicaciones en este grupo de pacientes, ni aumento en la estancia hospitalaria, morbilidad, o mortalidad.

Así como lo reportó Mhaskar et al en 2006, el uso de factores estimulantes de colonias no tuvo un impacto significativo en los pacientes para disminuir los días de estancia intrahospitalaria ni la mortalidad, para los pacientes con neutropenia febril establecida.²⁵

La instauración temprana de antibióticos, la definimos como las primeras 2 horas de la llegada del paciente al hospital, siendo al servicio de urgencias o directamente a hospitalización, o desde el inicio del síndrome febril en pacientes que ya estaban hospitalizados, con un tiempo “puerta-aguja” menor a 2 horas en el 50% de los pacientes; a las 4 horas de la presentación del cuadro febril, el 74% de los pacientes, ya habían recibido terapia antimicrobiana, sin diferencia en la mortalidad con los que la recibieron de forma más temprana. Sin embargo se obtuvo un resultado estadísticamente significativo para mortalidad cuando la administración de antibióticos se difirió hasta después de las 15 horas, con una mortalidad del 100%. Este resultado, a pesar de que concuerda con lo descrito en algunas otras revisiones¹ se debe valorar en función del tamaño pequeño de la muestra estudiado

CONCLUSIONES

De acuerdo a este estudio retrospectivo, se halló una relación positiva entre la instauración tardía de antibióticos y el aumento en la mortalidad, no así en el aumento de estancia hospitalaria.

Es estadísticamente más probable que un paciente con una neoplasia hematológica tenga una estancia hospitalaria mas prolongada que un paciente con una neoplasia oncológica.

El grado de trombocitopenia se vio relacionado a un aumento en el tiempo de estancia intrahospitalaria, lo cual no se ha descrito en otros estudios.

La mortalidad en el presente estudio, fue menor que la reportada en la literatura, con un 3% en nuestro estudio, contra un 5-10% reportado en las neoplasias oncológicas y hematológicas respectivamente, probablemente debido a que este estudio se realiza en una institución privada a diferencia de la mayoría de los reportes en la literatura, lo cual asegura una atención más temprana y mayores recursos humanos y de insumos.

Valdría la pena seguir estudiando las variables estadísticamente significativas observadas en este centro hospitalario, para tener una muestra más grande y así contar con mayor validez del estudio presentado.

Limitaciones

- El tamaño de la muestra es pequeño, por lo que puede estar sesgado el estudio al no representar adecuadamente a la población.
- No se incluyeron variables como índice de masa corporal, que se ha visto relacionada con un aumento en las complicaciones
- Existen otras variables de laboratorio previas al inicio del cuadro febril reportadas en la literatura que se han asociado a un peor pronóstico, que no se tomaron en cuenta para el presente trabajo de investigación: cuenta linfocitaria, hemoglobina, albúmina, aumento de LDH.

Bibliografía

1. White L., Ybarra M. (2014). *Neutropenic fever. Emergency Medics clinics of North America*, 32, p. 549-561.
2. Freifeld A.G., Bow E.J. (2011). *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clinical Infectious Diseases*, 52, p. e56-e93.
3. J. de Naurois, Novitzky-Basso. (2010). *Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines*. ESMO Guidelines Working Group, 20, p. iv166-iv 169.
4. Mc Curdy MT, Tsuyoshi M. Perkins (2010) *J Oncologic Emergencies, part II: neutropenic fever, tumor lysis syndrome, and hypercalcemia of malignancy*, vol.12 Nocross: EB Medicine; p. 3
5. Hübel K, Hegener, Schnell R. (1999). *Supressed neutrophil function as a risk factor for severe infections after cytotoxic chemotherapy in patients with acute nonlymphocytic leukemia*. *Annals of Hematology*, 78, p. 73-78.
6. Safdar A.D. *Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects*. *Clin Infect Dis* 2011; 53: p. 798
7. Bow E.J. (2013) *Infection in Neutropenic Patients with Cancer*. *Critical Care Clinics*; 29: 411-441
8. Lyman G. H, Abella E (2014) *Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review*. *Critical Reviews in Oncology*. *Hematology* 90: 190-199
9. Lyman GH, Delgado DJ (2003) *Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non Hodgkin lymphoma*. *Cancer*; 98:2402-2409
10. Robert BL, Bensinger W., Angarone M., (2013) *Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections*. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelilnes)*: 2-133

11. McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, Green EM, King CR, Fuchs CS, et al (2010). *Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: Results from North American Gastrointestinal Trial N9741*. Journal of Clinical Oncology: 28;3227-3233
12. Wingard JR, Eldjerou L. et al (2012) *Use of Antibacterial Prophylaxis in Patients with Chemotherapy-induced Neutropenia*. Current Opinion in Hematology. 19-21
13. Flowers CR, Seidenfeld J (2012) *Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. American Society of Clinical Oncology. 1-28
14. Villafuerte-Gutierrez P. Villalon L (2014) *Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies: A Critical Review and Update*. Advances in Hematology. 2014: 1-7
15. Leibovici L, Paul M, Cullen M, (2006) *Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence practical decisions*. Cancer: 107; 1743
16. Rolston K. (2005) *Challenges in the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria in Patients with Cancer and Neutropenia*. Clinical Infectious Diseases 40: S246-252
17. Guidol C, Bodro M et al (2013) *Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients*. Clinical Microbiology and Infection: 19; 474-479.
18. Cornely OA, Maertens J, et al (2007) *Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia*. New England Journal of Medicine. 356: 348-359)
19. Aapro MS, Bohlius J, et al (2011) *2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors*. Eur J Cancer 2011: 47-48
20. Ozer HA, Bennett CL, et al (2000) *Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines*. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. J Clin Oncol 18; 3558

21. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH et al (2015) *Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update*. J Clin Oncol 2015
22. Herskovic A, Martz K, et al (1992) Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. New England Journal of Medicine: 326; 1593
23. Crawford J, Ozer H, Stoller R et al (1991) *Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine 325; 164
24. Hartmann LC, Tschetter LK et al (1997) *Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia*. New England Journal of Medicine: 336; 1776.
25. Mhaskar NM, Dale DC, Crawford J, et al (2006) *Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients*. Cancer. 62-83
26. Pizzo P.A.(1990). *The design, analysis, and reporting of clinical trial on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. A consensus report*. Immunocompromised Host Society Journal of Infectious Diseases; 161: p.397-401
27. Klatersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al (2000) The multinational association for supportive care in cancer risk index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Journal of Clinical Oncology: 18; 3038-3051
28. Richard M (2009) *Chemotherapy services in England: Ensuring quality and safety*. National Chemotherapy Advisory Group: 4-71
29. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, et al (2008) *Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes*. Annals of Hematology: 87; 139-145
30. Kent, AS (2005) *Treatment of Patients with Hematologic Neoplasm, Fever, and Neutropenia*. Clinical Infectious Diseases: 40; S253-256
31. Rolston, K (2014) *Neutropenic Fever and Sepsis*. Infectious Complications in Cancer Patients. 182-196

32. Kuderer NM et al (2002) *Cost and mortality associated with febrile neutropenia in adult cancer patients*. Proc AM Soc Clin Oncol
33. Thomas P, Mohamed E. (2014) *Time to antibiotics and outcome in cancer patients with febrile neutropenia*. BMC Health Services Research: 14; 1-7
34. Pettengell R, Bosly A et al. (2008) *Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study*. British Journal of Haematology: 144: 677-685