



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1 DR CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO  
COORDINACION CLINICA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

EDAD, HIPOALBUMINEMIA, ANEMIA Y CUENTA ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS, COMO FACTORES RELACIONADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL Y NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN EL HOSPITAL REGIONAL NUMERO 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO EN EL PERIODO ENERO 2015- MAYO 2016.

## TESIS

Que para obtener la especialidad en Medicina Interna

### PRESENTA:

**Dra. Indira Silvia Ortega Luis**

Médico Residente de 4° año de la especialidad de Medicina Interna

Matrícula: 98376109

Lugar de trabajo: hospitalización y Consulta externa de Hematología

Adscripción: Hospital General de Zona No.1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Teléfono: 9511565004 Fax: sin fax

e-mail: fridalouis87@gmail.com

### ASESORES:

**Dr. Jorge Escobedo de la Peña**

Jefe de la unidad de investigación en epidemiología clínica

Matrícula: 3497658

Lugar de trabajo: Profesor del curso de especialización en medicina interna

Adscripción: HGR NO. 1 "CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO"

Teléfono: (55) 30947353 Fax: sin fax

e-mail: jorgeep@unam.mx

**Dra. Laura Olivia Guzmán Chores**

Médico hematóloga adscrita al servicio de Hematología

Matrícula: 10607757

Lugar de trabajo: Servicio de Hematología HGR 1

Adscripción: HGR No. 1 "CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO"

Teléfono: (55)38809483 Fax: SIN FAX

e-mail: lauraogch@yahoo.com

**Ciudad de México, Agosto 2016**



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A DIOS:** POR PERMITIRME EN ESTA VIDA REALIZAR TODOS Y CADA UNO DE MIS SUEÑOS, POR DARME LA PACIENCIA Y SABIDURÍA PARA SER MÉDICO.

**A MI FAMILIA:** A MIS PADRES, QUIENES ME HAN BRINDADO DESDE PEQUEÑA TODO SU APOYO Y AMOR INCONDICIONAL, MOTIVO PARA CADA DÍA QUERER SUPERARME, POR SU PACIENCIA Y COMPRENSIÓN DURANTE MI ESTANCIA EN EL HOSPITAL Y POR TODOS ESOS FINES LIBRES QUE COMPARTIMOS JUNTOS EN COMPAÑÍA DE MIS HERMANOS HANOI Y TONI, TIAS, PRIMAS Y SOBRINA.

**A MIS COLEGAS:** A MI HERMANO TONI QUE SIEMPRE ME APOYÓ Y BRINDÓ FORTALEZA, A CRIS QUE ME BRINDÓ CARIÑO, Y POR QUE NO? HASTA UN PASE DE VISITA E INDICIACIONES A ELLOS DOS LES DEBO GRAN PARTE DE LO PESADO DEL R1,

**A MI HOSPITAL:** QUE SUS MEDICOS ADSCRITOS ME FORME Y ME LLEVO GRAN APRENDIZAJE DE GRANDES MAESTROS, A MIS COMPANEROS POR COMPARTIR TODO ESTE TIEMPO CONMIGO Y A MIS PACIENTES PILAR FUNDAMENTAL DE MI ESPECIALIDAD.

## CONTENIDO

<b>1. RESUMEN</b> .....	3
1.1 ANTECEDENTES.....	3
1.2 OBJETIVO.....	3
1.3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
1.4 INFRAESTRUCTURA.....	4
1.5 TIEMPO A DESARROLLARSE.....	4
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	4
2.1 Neutropenia febril en pacientes con neoplasia hematológica.....	4
2.2 Mortalidad en neutropenia febril.....	5
2.3 Procesos infecciosos en pacientes con neutropenia.....	7
2.4 Uso de antibióticos en pacientes con neutropenia febril.....	8
2.5 Uso de factores estimulantes de colonias en pacientes con neutropenia febril.....	10
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	10
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	11
<b>5. IPÓTESIS</b> .....	11
5.1 Hipótesis nula.....	11
5.2 Hipótesis alterna.....	12
<b>6. DISEÑO DE ESTUDIO</b> .....	12
<b>7. TIEMPO DE ESTUDIO</b> .....	12
<b>8. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	12
8.1 Tamaño de muestra.....	12
8.2 Selección de muestra.....	13
<b>9. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA</b> .....	13
9.1 Criterios de inclusión.....	13
9.2 Criterios de exclusión.....	14
<b>10. DEFINICIÓN DE VARIABLES</b> .....	14
10.1 Variable dependiente.....	14
10.2 Variable independiente.....	14
10.3 Definiciones.....	14
<b>11. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	16
<b>12. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD</b> .....	16
<b>13. CRONOGRAMA</b> .....	17
<b>14. ANEXOS</b> .....	18
Anexo 1: hoja de recolección de datos.....	18
Anexo 2: Consentimiento informado.....	22
Figura 1.....	25
Figura 2.....	26
Figura 3.....	27
<b>15. RESULTADOS</b> .....	24
<b>16. CONCLUSIONES</b> .....	27
<b>18. BIBLIOGRAFIA</b> .....	28

## 1. RESUMEN

TITULO: EDAD, HIPOALBUMINEMIA, ANEMIA Y CUENTA ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS, COMO FACTORES RELACIONADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL Y NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN EL HOSPITAL REGIONAL NUMERO 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO EN EL PERIODO ENERO 2015- MAYO 2016.

Ortega Luis Indira Silvia<sup>1</sup> Escobedo de la Peña Jorge<sup>2</sup> Guzmán Chores Laura Olivia<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna Hospital General de Zona No.1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro

<sup>2</sup> Profesor del curso de especialización en Medicina Interna, Hospital General de Zona No.1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro.

<sup>3</sup>Médico Hematóloga. Servicio de Hematología. Hospital General de Zona no.1 Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro.

### 1.1 Antecedentes:

Las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes con neoplasia hematológica, representan mayor morbilidad, implican mayor mortalidad y un aumento importante de los costos derivados de hospitalizaciones, uso de exámenes de laboratorio con fines diagnósticos así como tratamiento antibiótico de amplio espectro.

La neutropenia febril (NF) y sus complicaciones infecciosas son algunos de los efectos adversos más importantes en pacientes con neoplasia y tratamiento a base de quimioterapia, dependiendo del tipo de neoplasia, el estado inmunológico del paciente, las comorbilidades y el tipo de tratamiento (tipo de quimioterapia, dosis y duración), a mayor edad, presencia de anemia e hipoalbuminemia se presenta mayor riesgo de infección y neutropenia febril en estos pacientes, dependiendo de la serie estudiada, la mortalidad atribuible a neutropenia febril en los pacientes con neoplasia hematológica oscila entre 4 y 9%, conociendo el impacto de la neutropenia febril en la mortalidad se debe identificar factores asociados a la mortalidad, con la finalidad de implementar medidas encaminadas a evitar complicaciones y la mortalidad en los pacientes.

**1.2 Objetivo:** Determinar que existe mayor mortalidad en pacientes con neutropenia febril y edad avanzada, anemia, hipoalbuminemia y recuento absoluto de neutrófilos, con la finalidad de establecer acciones tempranas y específicas para limitar el tiempo de neutropenia febril y sus complicaciones, así como disminuir la estancia hospitalaria.

**1.3 Material y métodos:** Pacientes del servicio de hematología con neutropenia febril que cuenten con determinación de química sanguínea, biometría hemática, cultivos para estratificación de riesgo de neutropenia con escala de MASSC y de mortalidad.

**1.4 Recursos e infraestructura:** En el hospital HGR No. 1 se cuenta con servicio de Hematología, Medicina Interna y Laboratorio de análisis Clínico, se utilizarán resultados de biometría hemática, toma de cultivos y Química sanguínea, así como estudios de gabinete; los insumos se encuentran dentro del cuadro básico de insumos del IMSS, la recolección de los datos será por parte del investigador principal, así como colaboración de residentes del servicio de medicina interna y personal médico adscrito al servicio de hematología.

**1.5 Tiempo a desarrollarse:** Enero de 2015 a Mayo del 2016

## **2. MARCO TEÓRICO**

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) define la neutropenia febril como el recuento de neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$ , o  $<1.000/\text{mm}^3$  que se prevea que vaya a bajar a 500, y fiebre como una toma aislada de temperatura  $\geq 38,3^\circ\text{C}$ , o  $\geq 38^\circ\text{C}$  al menos durante una hora.

La neutropenia febril se presenta en diferentes situaciones, la causa es el desplazamiento de la médula ósea de las células normales por las células neoplásicas, con disminución de los neutrófilos normales circulantes; también los síndromes mielodisplásicos producen neutropenia por fallo de la médula ósea, otros mecanismos incluyen destrucción autoinmune de los neutrófilos debido a sustancias producidas por el tumor, entre el 48 y 60% de los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril sufren una infección y hasta el 20% de aquellos con recuento de neutrófilos menor de 500 presentan bacteriemia.<sup>1</sup>

### **2.1 NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA**

Las neoplasias hematológicas han sido el diagnóstico dominante entre quienes presentaron Neutropenia febril (78.3%), mientras los tumores sólidos solo aportaron la quinta parte de los pacientes. Entre las leucemias, linfomas y los tumores sólidos se encontraron 245, 78 y 89 episodios de NF, respectivamente.<sup>2</sup>

En la actualidad se estima que de manera global, 60 a 85% de los adultos con neoplasia hematológica y quimioterapia desarrollarán neutropenia febril; conociendo el impacto de la neutropenia febril en la mortalidad de los pacientes, se debe identificar factores asociados a la mortalidad e implementar medidas para evitar complicaciones, es claro que se debe iniciar de manera precóz antibioticoterapia de amplio espectro; un retraso en su inicio se relaciona con una mortalidad de hasta 70% según diversos estudios.<sup>3</sup>

Se realizó un estudio para describir características demográficas y clínicas de un grupo de pacientes con NF tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá, evaluando la asociación de diversos factores asociados a mortalidad.

Después de la revisión de 850 historias, se incluyeron 270 pacientes que presentaron 412 episodios de NF, las cuales fueron documentadas hasta el 31 de marzo del 2008. La edad media de los sujetos en estudio fue de 41.6 años (de +- 16.8), con un rango que osciló entre los 18 y 89 años. El sexo femenino representó el 54.6% de los casos y se identificaron 225 episodios de NF entre las mujeres y 187 en los hombres. Las neoplasias hematológicas fueron el diagnóstico dominante entre quienes presentaron Neutropenia febril (78.3%), mientras los tumores sólidos sólo aportaron la quinta parte de los pacientes. Entre las leucemias, linfomas y los tumores sólidos se encontraron 245, 78 y 89 episodios de neutropenia febril, respectivamente. En el 73.3% de los pacientes no se encontró bacteremia (302 episodios de neutropenia febril), en el 64.8% se documentó una infección clínicamente evaluable (267 episodios de neutropenia febril), y en el 35.1% la fiebre relacionada a la neutropenia febril no tuvo un origen conocido.

En 228 (54.3%) de los eventos, la neutropenia febril estuvo asociada a una infección secundaria al cuidado hospitalario (nosocomial), en el 66% de los casos (272 episodios) la quimioterapia se consideró intensiva, y en el 17%, 32% y 51% la neutropenia fue leve, moderada y severa, respectivamente. En 116 de los episodios de neutropenia febril se halló mucositis que resultó ser leve en 55, moderada en 41 y severa en 22. El número promedio de neutrófilos al inicio del episodio de NF fue de 213 por decilitro.<sup>4</sup>

## **2.2 MORTALIDAD EN NEUTROPENIA FEBRIL**

La neutropenia febril (NF) se considera una emergencia médica y por lo general solicita hospitalización inmediata para la evaluación y administración de antibióticos de manera empírica de amplio espectro, además la neutropenia febril conduce con frecuencia a las reducciones de dosis de quimioterapia y los retrasos de tratamiento que pueden comprometer a largo plazo la vida del paciente.

En un estudio realizado para evaluar la comorbilidad se reportaron un total de 55,276 hospitalizaciones con Neutropenia febril en 41,779 pacientes con neoplasia de adultos entre 1995 y 2000 en los 115 centros de salud de Estados Unidos en todo el país. Durante el período de observación, 15 % de los pacientes informó 2 o más reingresos con neutropenia febril, el número de admisiones por hospital durante los 6 años de estudio promedio fue 456,8 (rango, desde 10 hasta 1849). La edad media de la población de pacientes fue de 53,6 años (rango 18-99). Estos pacientes además de neoplasia hematológica y neutropenia febril, presentaban otras comorbilidades en el 48,8 % de los pacientes, el 19,1 % tenía 2 o más factores de comorbilidad.

El número de condiciones de comorbilidad se asocia con un aumento significativo en el riesgo de mortalidad, los pacientes sin ninguna comorbilidad tenían en promedio, un riesgo del 2,6% de mortalidad por neutropenia febril, mientras que la presencia de un factor de comorbilidad se asoció con un 10,3 % y más de un factor de comorbilidad presentó un riesgo promedio de 21,4 % de la mortalidad.

Los pacientes con infecciones documentadas experimentaron las tasas de mortalidad sustancialmente más altas que los pacientes sin infecciones documentadas, independientemente de sus comorbilidades, además la mortalidad fue asociada significativamente con diagnóstico principal del paciente. Los pacientes con neutropenia febril como diagnóstico principal tenían un riesgo de mortalidad promedio de 2,8 % , mientras que los pacientes con cualquier otro

diagnóstico principal y neutropenia febril concurrente como diagnóstico secundario experimentó un riesgo promedio de morir 12,3 %.<sup>5</sup>

En diversos estudios se han identificado factores que al estar presentes al inicio de un episodio de Neutropenia febril se asocian a mayor mortalidad, los factores clínicos hallados al inicio del episodio de neutropenia febril independientemente asociados con mal pronóstico fueron hipotensión arterial, frecuencia respiratoria mayor a 24 por minuto, la presencia de un foco infeccioso al inicio del episodio de neutropenia febril, otros estudios incluyen la temperatura axilar mayor a 39 °C, la frecuencia cardiaca mayor a 120 latidos por minuto, la búsqueda de valores de laboratorio se fundamenta al asumirlos como indicadores de gravedad en sepsis, la presencia de 3 o más valores de laboratorio alterados también pueden estar asociados a la gravedad del cuadro, como son hipoalbuminemia, anemia y el grado de neutropenia siendo más grave en aquellos con recuento absoluto de neutrófilos menos de 500, en cuanto a la edad es mayor riesgo por arriba de los 60 años. Otros de los factores estudiados que se asocian a mal pronóstico en los pacientes con neutropenia febril son la radiografía anormal al ingreso, así como la administración de quimioterapia.<sup>6</sup>

Entre todos los pacientes con cáncer hospitalizados con NF entre 1995 y 2000 en 115 centros de salud de Estados Unidos y hospitales la comunidad que comprendían más de 41.000 pacientes, la mortalidad hospitalaria global fue del 9,5%. Además del tipo de neoplasia, varias condiciones de comorbilidad y complicaciones infecciosas se asociaron significativamente con una mayor mortalidad.<sup>7</sup>

En las últimas dos décadas se ha documentado un interés creciente en estratificar los pacientes con NF según su pronóstico, para modificar el soporte y tratamiento primario y así disminuir la mortalidad; el estudio que permitió difundir los niveles de riesgo fue desarrollado por el grupo MASCC, que encontró una sensibilidad y especificidad intermedias con un elevado valor predictivo positivo que facilita un aumento en la tasa de error al momento de clasificar a los pacientes, esta escala permite clasificar a los pacientes como de alto o bajo riesgo, para desarrollar un cuadro de neutropenia y fiebre.<sup>8</sup>

Un número de estudios han intentado identificar los factores de riesgo para la neutropenia y sus complicaciones, para el desarrollo de modelos predictivos capaces de identificar a los pacientes en mayor riesgo de estas complicaciones y para establecer medidas eficaces del uso de los factores estimulantes de colonias. Una revisión sistemática de la literatura mostró que la edad, el estado funcional, el estado nutricional, la intensidad de dosis de quimioterapia, y bajos recuentos de células de sangre de referencia estuvieron asociados con el riesgo de neutropenia febril y reducción de la dosis de quimioterapia; en el análisis multivariado en dos o más estudios; del mismo modo, la edad, el diagnóstico de leucemia o linfoma, fiebre e hipotensión arterial al ingreso, infección de accesos venosos, junto con los recuentos de neutrófilos y disfunción orgánica se asocia con complicaciones médicas graves de neutropenia febril, incluyendo bacteriemia y la muerte de estos pacientes.

Diez estudios encontraron que la edad avanzada es un factor de riesgo general para el desarrollo de neutropenia severa y otras complicaciones asociadas, la edad avanzada es un factor de riesgo independiente, ya que los pacientes de edad avanzada a menudo son tratados con dosis de quimioterapia más bajas para minimizar la aparición de complicaciones asociada a neutropenia.



Dado que los pacientes mayores con cáncer pueden obtener el mismo beneficio de la quimioterapia agresiva que los pacientes más jóvenes, la evaluación eficaz del riesgo de neutropenia es crucial para hacer posible administrar quimioterapia de dosis completa en esta población.

La presencia de comorbilidades en pacientes con neoplasia ha demostrado que aumenta el riesgo de neutropenia febril y sus complicaciones; la enfermedad renal y enfermedad cardíaca han demostrado aumentar el riesgo de neutropenia febril en pacientes con Linfoma No Hodgkin. Del mismo modo, se ha demostrado comorbilidades como la hipertensión arterial sistémica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, infección por hongos previo al cuadro de neutropenia y sepsis aumentan el riesgo de complicaciones graves incluyendo hospitalizaciones prolongadas por neutropenia febril y la muerte.

La actualización de 2000 de las guías clínicas de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) recomienda que el Factor Estimulante de Colonias se iniciará en el primer ciclo en pacientes con alto riesgo de neutropenia febril, debido a circunstancias especiales, tales como pacientes con compromiso óseo, cáncer avanzado, déficit inmunológico en general, o infecciones activas en curso, el mayor riesgo de neutropenia febril en pacientes de mayor edad también fue reconocida por el Grupo Tercera edad Oncología del National Comprehensive Cancer Network ( NCCN ) y el Grupo de Mayores de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer ( EORTC ) . Ambas organizaciones recomiendan que el uso de Factor Estimulante de Colonias profiláctico debe administrarse en pacientes  $\geq 65$  años de edad (EORTC define pacientes ancianos como  $\geq 60$  años) y en pacientes con linfoma que son tratados con quimioterapia CHOP .<sup>9</sup>

Al encontrar la asociación de los factores ya descritos y clasificando a los pacientes con la escala de MASSC, se podrá anticipar medidas para evitar complicaciones y muerte por neutropenia febril, misma como inicio de antibióticos de amplio espectro, toma de cultivos a fin de descartar proceso infeccioso agregado.

### **2.3 PROCESOS INFECCIOSOS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA**

La vigilancia de la etiología de los episodios de neutropenia febril en cada centro permite adaptar guías de antibioterapia a la epidemiología local y caracterizar y comparar la etiología de la neutropenia febril en pacientes con neoplasia hematológica y tumores sólidos.

En un estudio de vigilancia de NF de pacientes adultos en el Hospital Clínico Universidad Católica, en Santiago, Chile, entre enero 2004 y agosto 2007 se documentaron 154 episodios de NF; se documentó infección clínica y/o microbiológicamente en 76%. Los procesos infecciosos más frecuentes fueron: foco gastrointestinal 31,5%, respiratorio alto 30,3% y respiratorio bajo 16,9%. En 30,5% hubo hemocultivos positivos: bacilos gramnegativos en 51%, cocos Gram positivos en 41%, levaduras en 8%; en 18,3% de los episodios no se identificó causa de fiebre. Hubo mayor mortalidad en episodios con documentación microbiológica que en aquéllos que no tenían proceso infeccioso agregado (14,5% vs 1,3%,  $p < 0,005$ ).<sup>10</sup>

Un estudio descriptivo de serie de casos, en pacientes con neoplasia hematológica y NF post-quimioterapia en el Hospital Pablo Tobón Uribe, con 101 episodios de neutropenia febril en 43 pacientes reportó que 63,5% no tenían foco infeccioso clínico aparente al ingreso, 11,8% tenía compromiso de tejidos blandos y 8,9% foco urinario. Se documentó bacteriemia primaria en 42 (41,5%) y bacteriemia asociada al catéter en 4 (3,96%).

Los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia Coli* 43,4%, *Klebsiella pneumoniae* 17,3% y *Staphylococcus aureus* 8,69%. La mortalidad por episodios de neutropenia febril fue de 7,92%, en 62,5% atribuible a la infección y en el resto a progresión.<sup>11</sup>

La neumonía es la complicación infecciosa específica más frecuente, y la que causa mayor morbimortalidad en pacientes oncológicos, la presentación clínica es típica, con fiebre, esputo purulento, disnea y dolor torácico, y en ausencia de neutropenia lo habitual es encontrar algún tipo de alteración radiológica. La tasa de mortalidad por estas infecciones en los pacientes con cáncer varía en las series de un 17% a un 50%.

Las infecciones intra-abdominales son frecuentes en los pacientes oncológicos, adquiriendo diferentes características según el grado de neutropenia lo más habitual son las gastroenteritis, que suelen manifestarse por fiebre, dolor abdominal y diarrea. Los pacientes que hayan estado recibiendo tratamiento antibiótico con ampicilina, clindamicina o beta-lactámicos pueden desarrollar una colitis pseudomembranosa, que se suele manifestar por fiebre elevada, diarrea y dolor abdominal.

La incidencia de infecciones urinarias varía según las series desde un 2-6% hasta un 28%, existen además otros factores que predisponen a estas infecciones: Colocación de sondas vesicales, alteración de esfínteres por compromiso medular, radioterapia pélvica, algunos citostáticos que originan cistitis. Es cada vez más frecuente entre los pacientes oncológicos la utilización de accesos vasculares permanentes, sin embargo, entre otras complicaciones está la posibilidad de infección, que puede ser de diferentes tipos: infección del punto de salida, del túnel, bacteriemia o fungemia asociada al catéter.<sup>12</sup>

## 2.4 USO DE ANTIBIOTICOS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL

Los patrones epidemiológicos de las infecciones bacterianas en los pacientes con neutropenia presentan cambios periódicos y están influenciados por varios factores, incluyendo la gravedad y la duración de la neutropenia, la naturaleza e intensidad de la terapia anti-neoplásica, los factores relacionados con el hospedero, la presión selectiva creada por el uso de antibacterianos profilácticos o terapia antimicrobiana empírica, el uso de catéteres centrales y otros dispositivos médicos externos, factores ambientales, geográficos y la duración de la estancia hospitalaria.

Los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia presentan múltiples factores que predisponen a infecciones por microorganismos como *P. aeruginosa* (corticosteroides, desnutrición, uso de antibacterianos de amplio espectro); enterobacterias (disrupción de barreras mucosas, co-morbilidades, uso de antibacterianos de amplio espectro); *S. aureus* (uso de dispositivos intravasculares, co-morbilidades, terapia antimicrobiana previa); *Streptococcus* grupo viridans (disrupción de barreras mucosas); *S. pneumoniae* (hipogamaglobulinemia, asplenia funcional), *Candida* spp (disrupción de barreras, neutropenia).

En un estudio realizado para determinar etiología de la neutropenia febril, se estudiaron en forma retrospectiva 441 historias clínicas en el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de

2005, se identificaron las características de 117 episodios de neutropenia febril en 96 pacientes de los cuales se obtuvo aislado microbiológico en 51% de casos, siendo 59% bacilos gramnegativos y 32% bacterias gram positivas, entre enero de 2004 y agosto de 2007 en el Hospital Clínico Universidad Católica en Santiago de Chile se registraron 154 episodios de neutropenia febril; de estos, 30,5% tuvieron hemocultivos positivos y 51% correspondieron a bacilos gramnegativos, 41% a bacterias grampositivas y 8% a levaduras. En un segundo estudio, más reciente, en el 2007, se registraron 214 episodios de neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, Colombia, de los cuales se aislaron microorganismos en 43,5%. La mayoría de los aislados provenían de hemocultivos (75%); predominaron los bacilos gramnegativos (58%), las bacterias grampositivas fueron 36%, los hongos fueron el 6% de los aislados.<sup>13</sup>

La neutropenia febril es una situación de riesgo, en la que la posibilidad de complicaciones graves es del 21% y la tasa de mortalidad varía según las series desde un 4% a un 30%, por dicho motivo es importante actuar con rapidez, además del tratamiento de soporte habitual de cualquier proceso infeccioso, la principal diferencia es la necesidad de realizar un tratamiento antibiótico empírico lo antes posible; la introducción de este concepto hizo reducir drásticamente las tasas de morbi-mortalidad en los pacientes oncológicos.

El tratamiento antibiótico debe ser de amplio espectro, existiendo una gran variedad de pautas, si bien la más utilizada es una combinación de una cefalosporina de 3ª generación (ceftazidima) con un aminoglucósido (amikacina), asociando vancomicina en caso de persistencia de la fiebre tras 72 horas, si el paciente persiste febril tras 7 días de antibioterapia de amplio espectro, debe sospecharse una infección por hongos y está indicado iniciar tratamiento con anfotericina B. Estas pautas generales deben cambiarse en función de los resultados de los cultivos y del antibiograma.<sup>14</sup>

En los pacientes con neoplasia y tratamiento con quimioterapia que desarrollan neutropenia febril, la mitad tiene una infección establecida u oculta con mortalidad de hasta 60%.<sup>15</sup>

Razón por la cual desde los años sesenta se estableció la terapia empírica con antimicrobianos de amplio espectro, con el objetivo de erradicar principalmente bacterias gramnegativas, con la terapia empírica, se ha logrado disminuir la mortalidad asociada con esta complicación aproximadamente entre 7 y 39%, según diferentes series en adultos, entre los factores que pueden explicar la elevada mortalidad, están la demora en el inicio del tratamiento, la resistencia bacteriana, las infecciones fúngicas invasoras y las concentraciones inapropiadas de los antimicrobianos.<sup>16</sup>

En la década de los 70 se encontraron tasas de respuesta al tratamiento antimicrobiano de 60 a 70% con la combinación de un  $\beta$ -lactámico con actividad antipseudomonas y un aminoglucósido. Durante la década de los 80 la aparición de nuevos antibacterianos con mayor espectro (cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenems, fluoroquinolonas y  $\beta$ -lactámicos con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa) llevaron a la introducción de la monoterapia que es más fácil de administrar y menos tóxica. Varias guías internacionales recomiendan tratamiento en monoterapia con ceftazidima, cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem. Algunas de estas guías plantean la opción de adicionar un aminoglucósido o ciprofloxacino como terapia combinada; sin embargo, dos meta-análisis evaluaron la utilidad de la terapia combinada con un aminoglucósido en los que no se encontraron ventajas con la combinación como terapia empírica de pacientes con neutropenia febril; en cambio se encontró una mayor frecuencia de efectos adversos, principalmente nefrotoxicidad.<sup>17</sup>

En pacientes con neoplasias hematológicas se ha encontrado un aumento importante en el volumen de distribución de amikacina comparado con personas sanas, Aparte del peso corporal y la función renal, la leucemia mieloide aguda y la hipoalbuminemia se relacionan con la variabilidad ente los individuos en la farmacocinética de amikacina.<sup>18</sup>

Es por eso que ante un cuadro de neutropenia febril se debe evaluar el inicio temprano de antibióticos de amplio espectro, siempre individualizando el mismo a cada paciente, ajustando el tratamiento a función renal y al volumen de distribución y farmacocinética de cada antibiótico para evitar complicaciones.

La neutropenia febril es una complicación frecuente de la terapia antineoplásica que se sigue asociando a altas tasas de mortalidad. Entre los factores que se pueden asociar con fracaso terapéutico están las concentraciones inapropiadas de los antimicrobianos. Teniendo en cuenta que los ensayos clínicos han demostrado que es posible optimizar la formulación de los antimicrobianos con el uso de los parámetros farmacocinética (PK)/Farmacodinamia (PD) y que los pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril presentan variaciones en los parámetros cinéticos de los antimicrobianos, es posible que al conocer el comportamiento de estos parámetros en nuestros pacientes, se pueda mejorar la dosificación de la antibioterapia para el manejo de la neutropenia febril, con lo que se podrían a su vez mejorar los desenlaces clínicos, disminuir la mortalidad, la toxicidad medicamentosa, el desarrollo de resistencia bacteriana e incluso se podrían reducir las dosis diarias de antimicrobianos y el tiempo de estancia hospitalaria.<sup>19</sup>

## **2.5 USO DE FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL**

Los factores estimulantes de colonias disminuyen importantemente el riesgo de Neutropenia Febril (NF); una complicación por mielo supresión posterior a la dosis de quimioterapia, entre estos los más usados son filgrastrim y pegfilgrastrim, el primero debe administrarse diariamente durante 10 a 11 días, sin embargo el segundo solo requiere de una dosis, ambos deben iniciarse 24 horas posteriores a la administración de quimioterapia, de estos dos factores estimulantes de colonia se observa una mayor disminución de la prevalencia de neutropenia febril, 6.5% para Filgrastrim y 4.7% con pegfilgrastrim.<sup>20</sup>

En los pacientes con neutropenia febril secundaria a la misma neoplasia y en aquéllos que reciben tratamiento a base de quimioterapia, el inicio del tratamiento con factores estimulantes de colonia marca una disminución importante de la duración del tiempo de neutropenia febril.

### **3. JUSTIFICACION**

La Neutropenia Febril es una complicación presente en los pacientes con neoplasia de tipo hematológico, en mayor frecuencia Leucemias y linfomas; dicha condición al asociarse con otros factores del paciente como son la edad, el tipo de neoplasia hematológica, presencia de alteraciones de valores de laboratorio como hemoglobina, albúmina y recuento de Neutrófilos absolutos, así como dosis de Quimioterapia en los pacientes que la reciben se ha asociado a una mayor letalidad, estancia prolongada y complicaciones de estos pacientes, por tal motivo es de importancia establecer las condiciones de cada paciente y valores de estudios de laboratorio, como se ha realizado con la aplicación de índices pronósticos como la escala de MASCC para clasificar a pacientes como de alto o bajo riesgo, para neutropenia febril, así mismo inicio de tratamiento oportuno y evitar complicaciones. (ANEXO 1).

Se han realizado análisis sobre factores asociados a mortalidad en los pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril, dentro de los cuales destacan los datos clínicos como presencia de taquipnea, hipotensión, fiebre, sin embargo otros marcadores de mal pronóstico, son la alteración de tres o más parámetros bioquímicos, al inicio del episodio de neutropenia febril, así como la edad de los pacientes siendo factor de mal pronóstico edad mayor a 65 años.

Con este estudio se pretende identificar pacientes con neoplasia de tipo hematológico y neutropenia febril, su relación con el incremento de la mortalidad y complicaciones en el servicio de Hematología del HGR 1, factores como marcadores bioquímicos: niveles de hemoglobina, albúmina, y recuento de neutrófilos absolutos; propios del paciente como la edad, y evaluando parámetros clínicos fiebre, taquicardia, hipotensión, esto con la finalidad de llevar a cabo medidas para disminuir el tiempo del episodio de neutropenia febril, sus complicaciones y la mortalidad, dentro de estas medidas se encuentran el inicio de terapia antimicrobiana y factores estimulantes de colonias, con lo cual se pretende determinar con que esquema se presentan menos complicaciones en la población de dicho hospital.

### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

- ¿Son la edad, los valores de Hemoglobina, albumina, y la cuenta absoluta de Neutrófilos factores asociados a una mayor mortalidad en pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril?

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar si la edad, anemia, hipoalbuminemia y recuento de neutrófilos absolutos se asocian a una mayor mortalidad en pacientes con neutropenia febril y neoplasia de tipo hematológico.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar con Índice pronóstico de MASSC el riesgo de complicaciones en pacientes con neutropenia febril
- Establecer agente etiológico y foco clínico de mayor incidencia en pacientes con neutropenia febril.
- Determinar el grupo de antibióticos con mayor eficacia en pacientes con neutropenia febril y neoplasia hematológica.

## 5. HIPÓTESIS

### Hipótesis Nula

Los factores como edad, anemia, hipoalbuminemia y cuenta absoluta de neutrófilos no se asocian a una mayor mortalidad en pacientes con neutropenia febril y neoplasia hematológica.

### Hipótesis Alterna

Los factores como edad, anemia, hipoalbuminemia y cuenta absoluta de neutrófilos se asocian a una mayor mortalidad en pacientes con neutropenia febril y neoplasia hematológica.

## 6. DISEÑO DE ESTUDIO

De cohorte, no experimental ambispectivo

## 7. TIEMPO DE ESTUDIO

Se recolectarán los datos bioquímicos y clínicos de los pacientes que presenten neoplasia hematológica y neutropenia febril, así como también se recolectarán el tipo de tratamiento en estos pacientes el periodo Enero 2015 a Mayo 2016.

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS:

### 8.1 Tamaño de muestra:

Selección del marco de muestreo: Mediante la lista de pacientes ingresados al servicio de Hematología y Medicina interna en el HGR1.

Siendo el método de muestreo sistemático el utilizados para la selección de las personas a estudiarse.

Cálculo del tamaño de la muestra:

Para calcular el tamaño de la muestra suele utilizarse la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N\sigma^2Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2Z^2}$$

Dónde:

n = el tamaño de la muestra.

N = tamaño de la población.

$\sigma$  = Desviación estándar de la población que con un valor constante de 0,5.

Z = Valor obtenido mediante niveles de confianza, 95% de confianza equivale a 1,96.

e = Límite aceptable de error muestral que, generalmente cuando no se tiene su valor, suele (0,01).

n: 58

**8.2 Selección de muestra:** Se analizarán los pacientes con neutropenia febril y neoplasia hematológica, obteniendo de cada paciente valores de hemoglobina, albumina, recuento de neutrófilos y edad, así como el tratamiento con antibióticos, en el periodo de Enero 2015 a Mayo de 2016.

Se tomarán los criterios de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) para definir la neutropenia febril; se precisa la neutropenia como el recuento de neutrófilos < 500/mm o < 1 000/mm que se prevea que vaya a bajar de 500 y fiebre como una toma aislada de temperatura mayor o igual de 38,3 °, o mayor o igual a 38 ° al menos durante 1 h.

## **9.CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

### **9.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes con neoplasia hematológica que presenten Neutropenia Febril.
- Pacientes de bajo y alto riesgo según índice de MASCC.
- Pacientes que cuenten con determinación de albumina, Hemoglobina y Neutrófilos al ingreso.
- Pacientes con neutropenia febril que reciban tratamiento con antibióticos.
- Paciente con neoplasia hematológica en tratamiento con quimioterapia
- Edad a partir de 18 años.

### **9.2 Criterios de exclusión**

- Paciente con Fiebre secundaria a otras patologías.
- Pacientes con neutropenia febril que no cuenten determinación de Biometría hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepática.

## **10. DEFINICION DE LAS VARIABLES**

### **Variable dependiente:**

Mortalidad

### **Variable independiente:**

Edad

Hipoalbuminemia.

Recuento absoluto de Neutrófilos.

Anemia



## DEFINICIONES:

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR.
Pronóstico de vida (Mortalidad)	Conjunto de datos que posee la ciencia médica sobre la probabilidad de que ocurran determinadas situaciones en el transcurso del tiempo o historia natural de una enfermedad, en este caso el desenlace como muerte clínica.	En caso de haber sucedido el deceso, se establecerá de acuerdo a la anotación de egreso por defunción en la hoja de estadística hospitalaria del expediente clínico y se corroborará con el certificado de defunción.	cualitativa nominal dicotómica	1. Sí. 2. No.
VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACION	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Anemia (Valores de hemoglobina)	De acuerdo a las definiciones internacionales de la OMS. En los hombres valores por debajo de 13gr/dl y en mujeres menores de 12gr/dl. Anemia leve: 10 – 11.9gr/dl Anemia Moderada: 7 a 9.9gr/dl Anemia Grave: < 7gr/dl	Se obtendrán los datos del expediente clínico, en el apartado de resultados de laboratorios que se hayan realizado en el día de ingreso y en su estancia hospitalaria en los días 7,15 y 30 o hasta el egreso.	Cuantitativa	Valor de hemoglobina por debajo del normal. Valor en mg/ dl.
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento. A mayor edad, mayor complicación en un episodio de neutropenia febril.	Se obtendrá de expediente clínico.	cuantitativa	Medida en años.
Hipoalbuminemia (valores de albumina)	Disminución en los niveles séricos de albúmina por debajo de 3,5 g/dl. La albúmina es la principal proteína del cuerpo humano, responsable de un 60% del total de la masa proteica del plasma.	Se obtendrán los datos de los expedientes clínicos, en el apartado de reportes de laboratorio. Al ingreso, 7, 15 y 30 días o al egreso.	cuantitativa	Valor de albumina en mg/dl por debajo del normal.
RAN (recuento absoluto de neutrófilos)	Neutropenia Leve, cuando el RAN es inferior a 1500 por mm <sup>3</sup> ( $1.5 \times 10^9$ /L), pero superior a 1000 por mm <sup>3</sup> ( $1.0 \times 10^9$ /L). Neutropenia Moderada, cuando	Se obtendrán de los expedientes clínicos de los pacientes desde el ingreso, 7,15 y 30 días o hasta egreso.	cuantitativa	Neutrófilos/mm <sup>3</sup> .

	<p>el RAN está entre 500 y 1000 por mm<sup>3</sup> (<math>0.5 - 1,0 \times 10^9 /L</math>).</p> <p>Neutropenia Grave, cuando el RAN es inferior a 500 por mm<sup>3</sup> (<math>&lt;0.5 \times 10^9 /L</math>)</p> <p>Neutropenia Muy Grave, cuando el RAN es menor de 200 por mm<sup>3</sup>.</p>			
--	--	--	--	--

## 11. ASPECTOS ÉTICOS:

EL protocolo “EDAD, HIPOALBUMINEMIA, ANEMIA Y CUENTA ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS, COMO FACTORES RELACIONADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL Y NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN EL HOSPITAL REGIONAL NUMERO 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO EN EL PERIODO ENERO 2015- MAYO 2016 “Cumple con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Los procedimientos se apegan a las normas éticas al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Este estudio plantea la posibilidad de identificar factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con neutropenia febril y cáncer de tipo hematológico, con la finalidad de disminuir la incidencia de complicaciones asociadas a la mortalidad y determinar si en nuestra población dichas intervenciones tienen impacto positivo en la disminución de estas complicaciones.

Los datos obtenidos en la recolección de datos solo podrán ser visualizados por el investigador principal y colaboradores, solo se otorgara información a instancias legales en caso de así requerirlo.

## 12. RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El Hospital General Regional No1 es un hospital de concentración, que cuenta con un servicio de hematología tanto consulta externa, como hospitalización; se cuenta con servicio de Medicina Interna, Laboratorio Clínico y área de Radiología e Imagen; con 4 Unidades de Medicina Familiar a su cargo, así como a 5 delegaciones políticas, debido a la demanda de servicio de salud y pacientes a cargo del servicio de hematología y medicina interna es factible determinar factores asociados a la mortalidad en esta población de pacientes.

Respecto a la recolección de datos es este estudio, se revisaran expedientes en el periodo comprendido antes mencionado en el IMSS, por lo que no involucra ningún costo extra para la realización de este protocolo, además que se cuenta con reportes de exámenes de laboratorio, aplicación de escala de MASCC y terapéutica medica empleada en esta población

## 13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	04/15	05/15	06/15	07/15	08/15	09/15	10/15	11/15	12/15	01/16	02/16	03/16	04/16	05/16	06/16	07/16
<b>Realización marco teórico</b>	X	X	X	X	X											
<b>Someter al comité local de investigación</b>									X	X	X					
<b>Identificación de pacientes</b>						X	X	X	X	X	X	X	X			
<b>Recolección de datos</b>									X	X	X	X	X			
<b>Análisis de resultados</b>													X	X		
<b>Entrega de informes</b>															X	X

## 14. ANEXOS:

### ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1  
"CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO"



### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DEL ESTUDIO:

FACTORES RELACIONADOS A MORTALIDAD EDAD, HIPOALBUMINEMIA, ANEMIA Y CUENTA ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS, EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL Y NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN EL HOSPITAL REGIONAL NUMERO 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO EN EL PERIODO ENERO 2015- MAYO 2016.

Investigador principal: Dra. Indira Silvia Ortega Luis.

Sede donde se realizará el estudio: Servicio de hematología y medicina interna. Hospital Regional No. 1 "Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro".

#### FICHA DE IDENTIFICACION

FOLIO: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Número de afiliación: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ . UMF: \_\_\_\_\_ . SEXO: F  M

Peso Talla Superficie corporal

Sistema de puntuación para riesgo de complicaciones en pacientes neutropénicos febriles, basado en el modelo predictivo Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC). El máximo valor en este sistema es 26, y un score de  $\leq 21$  predice un riesgo  $< 5\%$  para complicaciones severas y una muy baja mortalidad ( $< 1\%$ ) en pacientes neutropénicos febriles.

Característica	Puntuación
Severidad de la enfermedad	
*Ausencia de síntomas o síntomas leves	5
*Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	4
Tumor sólido o ausencia de infección micótica en tumor hematológico	4
Paciente ambulatorio	3

#### DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Hipertensión arterial		Enfermedad renal crónica	
Diabetes Mellitus		dislipidemia	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		Insuficiencia hepática	
Otras enfermedades			

#### NEOPLASIA HEMATOLOGICA

Leucemia linfocítica aguda		Linfoma de Hodkin	
Leucemia Mieloide Aguda		Linfoma No Hodkin	
Leucemia Mieloide Crónica		Mieloma Múltiple	

#### ESTADO CLINICO PREVIO

Tiempo de inicio de fiebre antes de ingreso \_\_\_\_\_ Fecha-----

Recibió quimioterapia \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_ Tiempo Post Quimioterapia \_\_\_\_\_

Tiempo de ingreso a hospitalización\_\_\_\_\_

Antibioticoterapia previa al ingreso: Si \_\_\_ No \_\_\_  
 ciprofloxacino \_\_\_ TMP/SMX \_\_\_ Fluconazol \_\_\_ Aciclovir \_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

### EVOLUCION CLINICA EN HOSPITALIZACION

¿Presento proceso infeccioso a ingreso?: \_\_\_\_\_ ¿Cuál? \_\_\_\_\_

¿Se realizó toma de cultivo? si \_\_\_ no \_\_\_ Germen aislado \_\_\_\_\_

¿Se inició antibioticoterapia? si \_\_\_\_\_ no \_\_\_ tiempo \_\_\_\_\_

¿Presentó datos de respuesta inflamatoria sistémica? Si \_\_\_\_\_

Temperatura < 36 o >38oC	
FC >90 lpm	
FR >20 o p CO2 <32	
Recuento leucocitario >12000° < 4000	

### ESTUDIO DE GABINETE

ESTUDIO	FECHA	HALLAZGO
RX		
USG		
TAC		

### ADMINISTRACION DE HEMODERIVADOS

AFERESIS PLAQUETARIA	
PFC	
PG	
CRIOPRECIPITADO	

### ADMINISTRACION DE ANTIBIOTICOS

TIPO	DOSIS	DIAS

### ADMINISTRACION DE FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS

FECHA	DOSIS	NUMERO NEUTROFILOS	DE	DIA DE ANTIBIOTICO


EVOLUCION BIOQUIMICA

FECHA DE TOMA	NEUTROFILOS	ALBUMINA	HEMOGLOBINA	HEMATOCRITO	UREA	CREATININA

EVOLUCION MICROBIOLOGICA (Cultivos)

TIPO DE MUESTRA	FECHA DE TOMA	GERMEN AISLADO	PATRON DE SENSIBILIDAD

SEGUIMIENTO DURANTE LA H

TIEMPO DE SEGUIMIENTO (semanas)	STATUS CLINICO	STATUS CLINICO AL FINAL DEL ESTUDIO

## ANEXO 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	EDAD, HIPOALBUMINEMIA, ANEMIA Y CUENTA ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS, COMO FACTORES RELACIONADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL Y NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN EL HOSPITAL REGIONAL NUMERO 1 DR. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO EN EL PERIODO ENERO 2015- MAYO 2016.
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	México D.F. a de del año
Número de registro:	No-
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Justificación: Identificar factores asociados a mayor mortalidad y complicaciones en el episodio de neutropenia febril en pacientes con neoplasia hematológica.</p> <p>Objetivo: determinar la edad, anemia, hipoalbuminemia y cifras de neutrófilos como factores de mayor mortalidad.</p> <p>Recolección de las cifras obtenidas por laboratorio clínico, estudios de gabinete y tratamiento realizados durante su consulta u hospitalización.</p>
Procedimientos:	Al realizar toma de muestras de laboratorio dolor en sitio de punción flebitis.
Posibles riesgos y molestias:	Mejora en el abordaje y tratamiento de los episodios de neutropenia febril.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	
Participación o retiro:	
Privacidad y confidencialidad:	
En caso de colección de material biológico (si aplica):	



No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: INDIRA SILVIA ORTEGA LUIS MAT. 98376109 HGR 1 IMSS, CEL.9511565004

Colaboradores: LAURA OLIVIA GUZMAN CHORES MAT. 10607757 HGR1 IMSS

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1  
\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

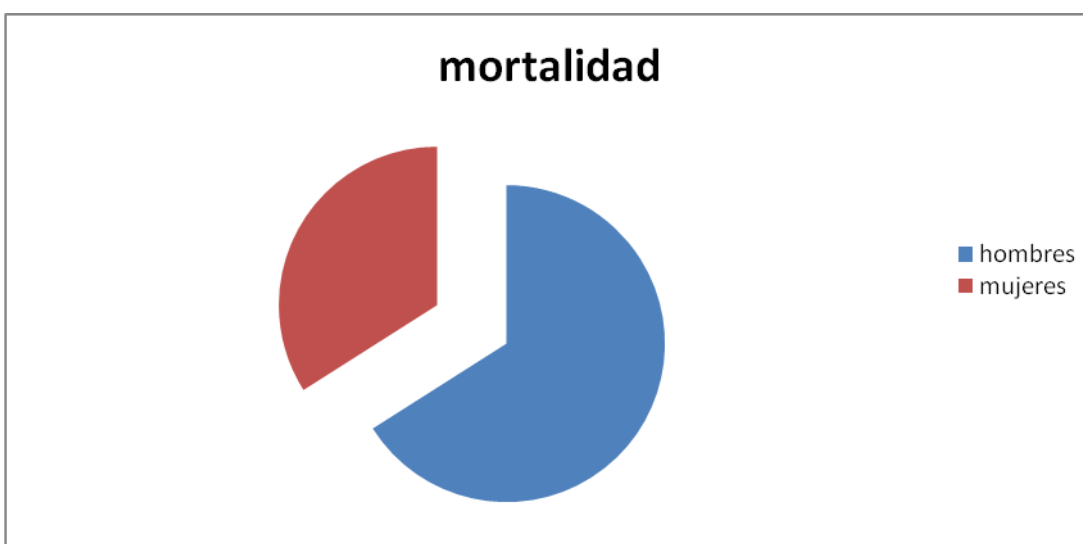
Testigo 2  
\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

## 15. RESULTADOS

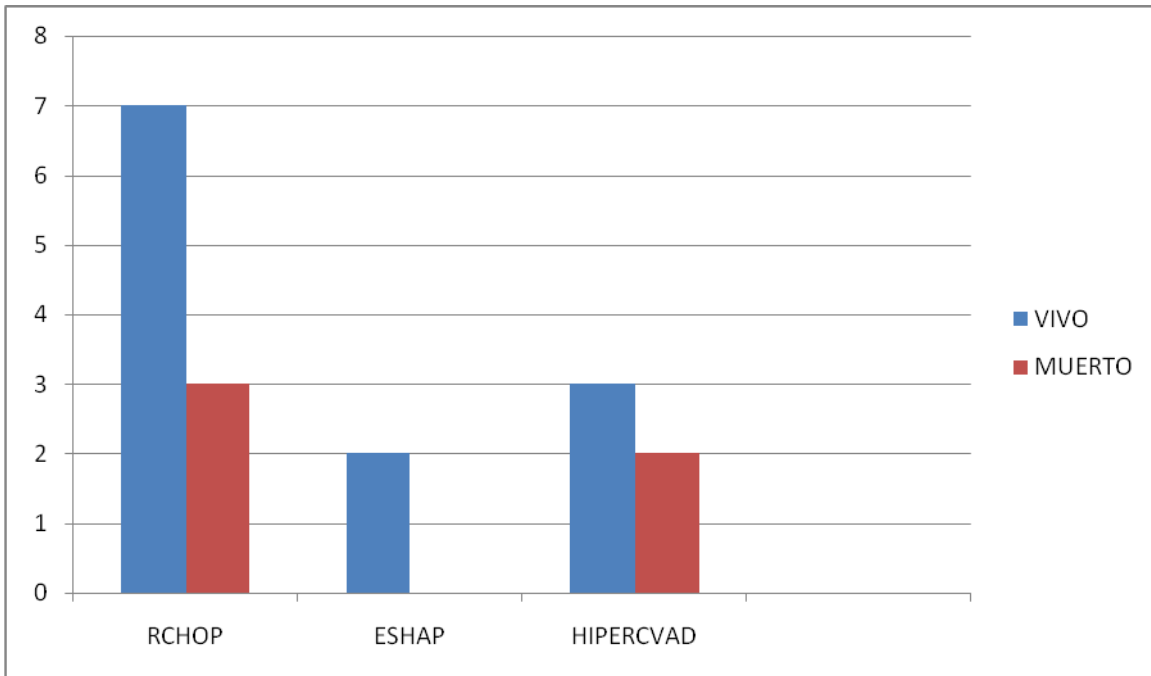
Se incluyeron 58 pacientes en el estudio, de los cuales se descartaron 8 por presentar neutropenia en ausencia de periodo febril, se realiza análisis de los pacientes como variable dependiente la mortalidad e independientes edad, anemia, hipoalbuminemia y el Recuento de neutròfilos. La edad promedio de los pacientes fue 59 +- 17, con promedio de 58.7 para los vivos y 69.5 para los que fallecieron en el cuadro de Neutropenia febril, el predominio de género fue en masculino 33 pacientes y 17 femenino. (figura 1)



**Figura 1**

Estos pacientes recibieron durante el episodio de neutropenia febril tratamiento, desde profilaxis con antibiótico del tipo quinolona y antifúngico, hasta antibióticos de amplio espectro dependiendo del grado de neutropenia y de sensibilidad de acuerdo a resultados de cultivos.

De los pacientes incluidos en el estudio de los que recibieron quimioterapia 6 fallecieron de los cuales recibieron tratamiento a base de R-CHOP 3 pacientes, HIPER CVAD 2 pacientes y solo un paciente no recibió quimioterapia; de los pacientes vivos 24 no recibieron quimioterapia, 7 pacientes recibieron R-CHOP, 3 pacientes con HIPER CVAD, 2 pacientes con ESHAP y 8 con otro tipo de quimioterapia.



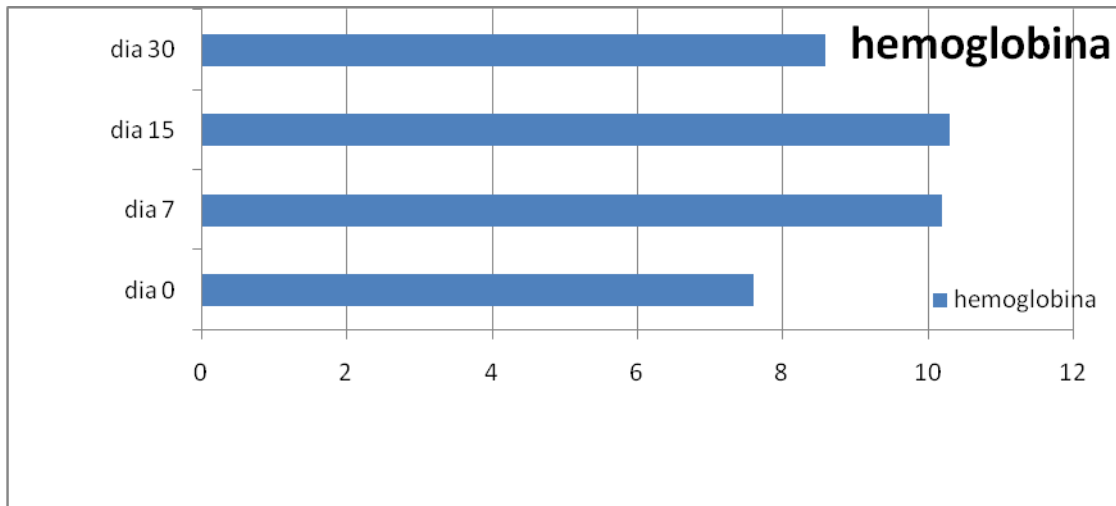
**Figura 2**

En cuanto a las variables obtenidas por medio de laboratorio albùmina, hemoglobina y recuento absoluto de neutròfilos, se diò seguimiento al inicio del cuadro, al dia 7, 15 y 30 dependiendo duraciòn del cuadro de neutropenia febril y la hospitalizaciòn.

Se obtuvieron los siguientes datos:

Para mortalidad asociado a Hemoglobina se obtuvo: una media de (7.6, 10.2, 10.3 y 8.6 mg/dl) en los días 0, 7, 15 y 30 de la estancia hospitalaria, con una mediana de 10 al inicio del episodio de neutropenia febril, amplitud intercuartil de 1.95 y una Prueba de Mann Whitney de 115,550. (figura 3)

Se obtiene de las tomas de biometrías hemáticas, los valores de neutròfilos absolutos de los pacientes al inicio, 7,15 y 30 días de la hospitalizaciòn, se compara los valores en pacientes con neoplasia hematològica tanto vivos y pacientes que fallecieron durante el episodio de neutropenia, observándose que los pacientes que fallecieron presentaron una cuenta de neutròfilos que oscilaba entre 0.54047 y 0.3667.



**Figura 3**

## **16. CONCLUSIONES**

La presencia de anemia, neutropenia severa, hipoalbuminemia y edad avanzada, en pacientes con neoplasia hematológica que reciben tratamiento a base de quimioterapia son factores asociados a mortalidad en estos pacientes, por lo que el identificar tempranamente el episodio febril resulta de gran utilidad para inicio tratamiento antibiótico con la finalidad de disminuir el riesgo de mortalidad de dichos pacientes. Así mismo implementar técnicas de aislamiento inverso para evitar infecciones nosocomiales en estos pacientes.

## 28. BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Manterola A, Romero P, Martínez E, Villafranca E, et al. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. *Anales Sis San Navarra* [online]. 2004, vol.27, suppl.3, pp. 33-43. ISSN 1137-6627.
2. – Ramos P, Sánchez R, Gamboa Oscar, Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cancer y neutropenia febril. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* Diciembre 2012 1 (4) 15-22
3. – Madrid C, Díaz L, Combariza J, Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasias hematológicas en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia *Rev Chilena Infectol.* 2013 Apr; 30 (2): 195-201. doi: 10.4067 / S0716-10182013000200010
- 4.-Ramos P, Sánchez R, Gamboa Oscar, Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* Diciembre 2012 1 (4) 15-22
- 5.- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients *Cáncer.* 2006 Mayo 15; 106 (10): 2258-66.
- 6.-Gómez Roca C, M Rivero, Hugo K, A Novillo. Los factores pronósticos de riesgo de complicaciones graves en una población de pacientes hospitalizados con neutropenia en el inicio de un episodio febril. *Medicina (B Aires).* 2006; 66 (5): 385-91
- 7.-Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients *Cáncer.* 2006 Mayo 15; 106 (10): 2258-66.
- 8.-Ramos P, Sánchez R, Gamboa Oscar, Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* Diciembre 2012 1 (4) 15-22
- 9.-Lyman GH, Lyman CH, Agboola O, Risk Models for predicting Chemotherapy induced Neutropenia. *University of Rochester School of Medicine and Dentistry.* 2005 Jun-Jul; 10 (6): 427-37
- 10.- R B. Ricardo, FL. Gino., OU Eric, Et Al Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile *RevChilInfect* 2009; 26 (2): 106-113

- 11.- Madrid C, Díaz L, Combariza Juan epidemiología de la Neutropenia Febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un period de 26 meses en el hospital de Pablo Tobón Uribe, Colombia Rev Chilena Infectol 2013; 30 (2): 195-201
- 12.- Rubio I, Ferreiro J, Perez T. Infections in the cancer patients. Febrile neutropenia. Servicio de Oncología Médica Hospital de cruces, Barakaldo.GacMed Bilbao 2004; 101: 53-58 [22]
- 13.- Garzon JR, Cuervo MS, GR Julio et al, farmaocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: a propósito de pacientes con neutropenia y fiebre. Universidad Nacional de Colombia RevChillInfect 2011; 28 (6): 537-545
- 14.- Rubio I, Ferreiro J, Perez T.Infections in thecancerpatients. Febrile neutropenia. Servicio de Oncología Médica Hospital de cruces, Barakaldo.GacMed Bilbao 2004; 101: 53-58 [22]
- 15.- Hughes W, Armstrong D,Bodey G, Bow E, Brown A, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-51.
- 16.-Viscoli C, Varnier O, Machetti M L. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis 2005; 40: S240-5.
- 17.- Kaojarern S, Maoleekoonpairoj S, Atichartakarna V. Pharmacokinetics of amikacin in hematologic malignancies. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33 (8): 1406-8.
- 18.-Paul M, Soares-Weiser K,Leibovici L.  $\beta$ -lactam monotherapy *versus*  $\beta$ -lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. Br Med J 2003; 326: 1111.
- 19.-Garzon JR, Cuervo MS, GR Julio et al, farmaocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: a propósito de pacientes con neutropenia y fiebre. Universidad Nacional de Colombia Rev Chil Infect 2011; 28 (6): 537-545
- 20.- Morrison VA, Wong M,Hershman D. Observational Study of the Prevalence of Febrile Neutropenia in Patients Who Received Filgrastim or Pegfilgrastim Associated With 3-4 Week Chemotherapy Regimens in Community Oncology Practices. DOI: <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2007.13.4.337>