

I/204/93

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

NEUTROPENIA Y FIEBRE EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

1º de julio de 1991 - 1º de julio 1992

Autor : DR OMAR HOYOS BATISTA
Coautores : DRA MARIA VICTORIA HERRERA
DR UTTU SUSSMANN

Santafé de Bogotá, Agosto de 1993

TABLA DE CONTENIDOS

Página

| | |
|-----------------------------------|----|
| INTRODUCCION | 1 |
| JUSTIFICACION | 2 |
| OBJETIVOS GENERALES - ESPECIFICOS | 3 |
| MARCO TEORICO | 4 |
| DISEÑO METODOLÓGICO | 20 |
| RESULTADOS | 27 |
| DISCUSION | 32 |
| FORMULARIO | 37 |
| BIBLIOGRAFIA | 39 |

INTRODUCCION

La fiebre en el paciente oncológico por causa infecciosa ocurre del 55 - 70%, este riesgo de infección se incrementa cuando el recuento de neutrofilos absolutos disminuye por debajo de 1000 por mm^3 . (2,15) Esa profunda neutropenia usualmente ocurre en pacientes con malignidades hematológicas, pero se ha visto incrementándose en frecuencia en pacientes con tumores sólidos quienes están siendo tratados con quimioterapia intensiva.

Teniendo en cuenta que Instituto Nacional de Cancerología es un centro de referencia de pacientes oncológicos se desea conocer el comportamiento de los pacientes con neutropenia y fiebre, con malignidad hematológica, desde el período comprendido de 1º de Julio de 1991 a Julio de 1992 mediante un estudio descriptivo para evaluar la respuesta clínica a diferentes tratamientos que nos permitió diseñar un protocolo de estudio y manejo que se ajuste a las condiciones y características de nuestros pacientes.

JUSTIFICACION

En nuestro medio no existe un estudio sobre neutropenia y fiebre en pacientes oncológicos, y por lo tanto no hay protocolos de manejo adecuados, lo cual hace que la morbimortalidad y los costos de manejo y el estudio de estos pacientes sean altos.

OBJETIVOS GENERALES

Identificar los principales factores asociados a fiebre y neutropenia en neoplasias hematológicas en el Instituto Nacional de Cancerología, del periodo comprendido entre el 10 de Julio de 1991 a 10 de Julio de 1992.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la etiología infecciosa del paciente neutropénico febril con neoplasias hematológicas.
2. Determinar la utilidad de los métodos de diagnóstico de estudio del paciente neutropénico febril con neoplasias hematológicas.
3. Determinar la causa presuntiva de mortalidad durante el episodio de neutropenia y fiebre.

4. Diseño de pautas para el protocolo de estudio y manejo del paciente neutropénico febril con neoplasias hematológicas.

NEUTROPENIA Y FIEBRE EN PACIENTES ONCOLOGICOS P. 3, 4)

MARCO TEORICO

La fiebre es común ^{en} con pacientes con cáncer y puede resultar de la necrosis del tumor, infiltración, transfusiones, quimioterapia o drogas antimicrobianos. Aunque la enfermedad subyacente puede causar fiebre, el 55 a 70% de los picos febriles que ocurren en pacientes oncológicos son de etiología infecciosa, especialmente si el paciente se encuentra neutropénico, definido como recuento de neutrófilos absoluto menor de 1000 leucocitos polimorfonucleares por mm³. (1)

La fiebre en el paciente neutropénico con cáncer es definida como un pico de temperatura oral mayor de 38,5°C ó, dos ó más picos 38°C durante un período de 12 horas. (3)

Los pacientes neutropénicos febriles tienen una probabilidad mayor o igual a 60% de estar infectados, sobre todo si el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 100 leucocitos polimorfonucleares/mm³, en donde aproximadamente el 20% ó más de los episodios febriles están asociados a bacteremia. (2,3,4)

La neutropenia severa es con frecuencia una consecuencia de la quimioterapia intensiva; sin embargo puede estar relacionada a la enfermedad neoplásica subyacente (Ej.: infiltración de la médula ósea por leucemia); modalidades de tratamiento como radioterapia o transplante de médula ósea.

En el paciente neutropénico febril con Cáncer la infección bacteriana permanece como una causa importante de morbi-mortalidad, en donde antes de instituir políticas de manejo con antimicrobianos de amplio espectro de manera empírica, la tasa de mortalidad por septicemias eran tan altas como un 70%, disminuyéndose ahora al 10 - 40%. (5,6,7,8)

La etiología infecciosa ha cambiado durante las últimas tres décadas. Durante los años cincuentas y el inicio de los sesentas, el S. aureus fué la bacteria más frecuentemente aislada en los pacientes inmunocomprometidos. Cuando las penicilinas anti-stafilococcica B-lactamasa-resistentes fueron introducidas y se dió mayor efectividad contra este gérmen, pero después de ellas emergieron los bacilos Gram negativos como las bacterias predominantes (especialmente E. coli, Klebsiella, spp, y Ps. aeruginosa). (15,16,9)

Durante la última década las infecciones por Ps. Aeruginosa han disminuído un poco en algunas instituciones incrementándose otras Pseudomonas no-aeruginosas (Ps. maltophila, Ps. cepacia, Ps. stutzeri). Como consecuencia de infecciones nosocomiales y selección de capas multiresistentes a los antibióticos aparecen gérmenes como: Enterobacter spp, Citrobacter spp, acinetobacter spp, S. marcescens), y en años recientes las infecciones por Gram positivos nuevamente están aumentando son las predominantes el S. Aureus y los stafilococos coagulasa negativo. (7,8,9,17,18)

Las bacterias anaerobias juegan un papel menos preponderante en infecciones en el paciente neutropénico febril oncológico, representando solo el 5% de las bacteremias. (7,19)

Las infecciones por micobacterias, (M. Tuberculosis, M. Avium-intracelulares) son altamente prevalentes en el paciente VIH (+), con neoplasias asociadas. (7,20)

La infección micótica, se presenta especialmente cuando hay una neutropenia prolongada, así como con una terapia antibiótica de amplio espectro prolongada. Siendo los más frecuentes son: Candida, Spp, Aspergillus Spp, Criptococcus neoformans. (7)

Sumado a las infecciones bacterianas y micóticas, las infecciones por parásitos y virus son importantes, como las dadas por el P. Carinni y los Herpes Virus respectivamente. (2)

EVALUACION PREANTIBIOTICA

La evaluación preantibiótica consiste en un buen examen clínico para evidenciar posibles focos infecciosos, como son mucosa peridontal, faringe, esófago inferior, pulmón, periné incluyendo ano, lesiones de piel, sitios de aspiración de médula ósea, orina sitios de cateteres vasculares si los hay y uñas de dedos, Tomando los cultivos correspondientes. Por lo menos dos hemocultivos para examinar bacterias y hongos deben ser incluidos en todos los pacientes. (3)

Si el paciente tiene un cateter venoso central, los cultivos deben ser tomados de cada lumen así como de vena periférica procedimiento que no se realiza de rutina. (3, 22)

La información obtenida del cultivo de narinas, orofaringe, y recto es pequeño pero puede ser útil. (3)

Las lesiones de las superficies de las mucosas con disminución de la tensión de oxígeno tisular pueden ser puerta de entrada para bacterias anaerobias. (3)

Las deposiciones diarreicas deben ser investigadas para Clostridium difficile, gérmenes comunes, virus y protozoos.

El examen de L.C.R. no está indicado de rutina, a menos que exista fuerte sospecha de infección en el S.N.C.

Las radiografías de tórax deben realizarse para identificar lesiones pulmonares y servir de base para controles de otros estudios.

Radiografías de senos paranasales, se solicitan si hay sospechas, síntomas y signos de sinusitis.

El cuadro hemático completo y determinaciones de química sanguínea como transaminasas séricas, sodio, potasio, Bun, Creatinina, para el plan de soporte y para monitorizar las

posibles toxicidades medicamentosas. Estos exámenes paraclínicos deben realizarse cada tercer día durante la terapia antibiótica (3).

Las lesiones de piel sospechosas de estar infectadas deben ser aspiradas o biopsiadas para citología y cultivo (3,23).

TERAPIA ANTIBIOTICA INICIAL

Para la elección de un régimen antibiótico inicial, se debe considerar:

- Tipo de antibiótico

- Farmacocinética, en donde se considera la vía de administración, unión a las proteínas, vida media, biodisponibilidad, metabolismo, efectos secundarios y colaterales y la excreción.

- Susceptibilidad antibiótica a los gérmenes intra y extrahospitalarios, así como al antibiograma.
- Factores del paciente, como algunas circunstancias especiales como alergia a la penicilina, disfunción hepática o renal.
- Costos.

Básicamente, cuatro esquemas de antibióticos son considerados para ciertos pacientes y ciertas Instituciones que fué reportado por un consenso del Comité de la Sociedad de Inmunocomprometidos.

(3)

1. AMINOGLUCOSIDO MAS PENICILINA ANTIPSEUDOMONAS - B- LACTAMICOS

La combinación de un aminoglucósido (Gentamicina - Tobramicina o Amikacina) con una carboxi-ureido penicilina antipseudomona (Ticarcilina con o sin ácido clavulámico azlocilina, mezlocilina, Piperacilina) ó un aminoglucosido con una cefalosporina de ter-

cera generación antipseudomona (Cefoperazona, Ceftazidime)

La ventaja de esta combinación es el efecto potencial sinérgico contra bacilos Gram negativos (24). La mayor desventaja es la carencia de cubrimientos de estas combinaciones contra las bacterias Gram positivas, y la nefro-, ototoxicidad, hipokalemia asociada a los aminoglucosidos, y la hematotoxicidad (alteración de la coagulación) de las cefalosporinas de tercera generación.

Estas combinaciones son preferidas en pacientes con alto riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* que incluye pacientes oncológicos con severa mucositis o aquellos a quienes se le conozca colonización por este microorganismo. (25)

2. COMBINACION DE DOS BETALACTAMICOS

Este régimen tiene muy baja toxicidad las combinaciones de cefalosporinas de tercera generación, tales como ceftazidime o cefoperazona y una ureidopenicilina, tal como piperacilina o Mez-

locilina, se han encontrado ser tan efectivas como el regimen de aminoglicosidos - Betalactamicos (26,32). La mayor desventaja son los costos, la selección de resistencia de organismos (31) y otra desventaja es que tiene poco efecto contra bacterias anaerobias (31,32,33).

MONOTERAPIA

Las investigaciones ha sugerido que ciertas cefalosporinas de tercera generación o carbapenem son efectivas como terapia inicial en pacientes neutropénicos febriles (34), pero se ha observado que con frecuencia requiere modificar la terapia al regimen de combinación de antibióticos (34,35,36). Las drogas utilizadas son la Cefoperazona, Ceftazidime ó imipenem/cilastin, son seguras en pacientes con leve o moderada disfunción renal.

Este regimen de tratamiento debe ser limitado a pacientes con cortos períodos de neutropenia antes de iniciar los antibióticos y a pacientes con recuento de neutrófilos entre 500 - 1000 /mm³. Iniciado el regimen se debe vigilar estrechamente la aparición de

infecciones secundarias. El espectro de las drogas utilizadas por este régimen no cubre Staphylococcus coagulasa (-), Stafilococos aureus metililino resistente, y otras bacterias gram positivas.
(33)

4. VANCOMICINA MAS AMINOGLUCOSIDOS Y PENICILINA ANTIPSEUDOMONAS (O CEFALOSPORINA DE TERCERA GENERACION)

Este regimen de antibiótico se considerará en donde los causantes de fiebre y neutropenia sean sospechados como el Stafilococos coagulasa negativa, S. aureus metililino resistente, especies de Corynebacterium y estreptococos alfa hemolíticos. Infecciones que se presentan frecuentemente asociadas a cateter venoso central en donde los organismos gram positivos son los más comunes y la Vancomicina es la droga de elección.

FIEBRE PERSISTENTE A PESAR DE LA TERAPIA ANTIBIOTICA INICIAL

La fiebre que persiste mayor de 3 días sin la identificación de un sitio de infección u organismo, sugiere una causa no bac-

teriana, infección bacteriana resistente a los antibióticos en uso, la aparición de una infección bacteriana secundaria, inadecuados niveles plasmáticos y tisulares de antibióticos, fiebre medicamentosa o infección de un sitio de venopunción. La revaloración en el día 4 ó 5 sería para identificar uno o más de estos factores que pudiesen prolongar la fiebre con los métodos paraclínicos adecuados para cada uno de estos factores, si con ellos todavía no hay identificación de la causa de fiebre, según sugerencia de la clínica investigar, Toxoplasma gondii, virus del herpes simplex, Cytomegalovirus, virus, Epstein-Barr, Enterovirus, protozoos entéricos, micobacterias atípicas y chlamydia trachomatis.

Si después de 4- 7 días de antibióticos la fiebre persiste y la revaloración no ha identificado la causa, una de las tres elecciones en el manejo debe tomarse:

1. Continuar los antibióticos iniciales
2. Cambio a antibiótico diferentes
3. Adición de anfotericina B con o sin cambios de antibióticos

Continuar los antibióticos iniciales

Si durante los primeros 4 - 5 días del tratamiento antibiótico inicial no hubo cambios en la condición del paciente y la reevaluación no ayudó a aislamiento del germen, será continuado el regimen antibiótico inicial. Esta decisión debe tomarse si se espera que la neutropenia se resuelva dentro de los cinco días.

Cambios de antibióticos diferentes

Si durante el regimen antibiótico inicial hay progresión de la enfermedad tornándose aparente en síntomas y signos clínicos y el aislamiento del germen es negativa, considerar adicionar un nuevo antibiótico permaneciendo los de amplio espectro iniciales.

Si el antibiótico inicial fué un aminoglucosido y una penicilina antipseudomona de amplio espectro, monoterapia o dos beta-lactámicos, la adición de Vancomicina deben ser considerada si hay una fuerte sospecha de infección o evidencia de Staphylococco

coagulasa (-) S. Aureus metilino-resistente, especies de Corynebacterium o infección por estreptococcus alfa hemolíticos.

Si el tratamiento inicial fué la combinación de Vancomicina, aminoglicosido y penicilina antipseudomona, un cambio a una cefalosporina de tercera generación tal como la ceftazidima sería la consideración sobre todo si hay anormalidades electrolíticas y renales.

ADICION DE ANFOTERICINA B, CON O SIN CAMBIOS DE ANTIBIOTICOS

Esta tercera elección esta basada en que el 33% de los pacientes neutropénicos febriles que no responden al régimen de antibióticos iniciales a la semana pudiesen tener una infección micótica sistémica debido a Candida ó Aspergillus. (11) Se debe realizar un esfuerzo en el estudio paraclínico para la identificación de una infección micótica Ej.: Biopsia de lesiones, Rayos X de Tórax y senos paranasales, cultivos, Test serológicos para anticuerpos y antigenos, TAC Abdominal y de Tórax, si es posible.

DURACION DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

El más importante determinante en la duración de la terapia antimicrobiana es el recuento absoluto de neutrofilos; una vez este recuento supere los 500 neutrofilos absolutos por mm^3 la probabilidad de persistencia o recurrencia de la infección y la fiebre se reduce significativamente.

Si la desaparición de la fiebre ocurre dentro de 48 - 72 hrs, y todavía no se ha determinado la causa de la fiebre, y el recuento de neutrofilos absolutos es mayor o igual a 500 por mm^3 al día séptimo los antibióticos pueden ser suspendidos. (3)

Si el paciente se torna afebril pero permanece neutropénico y el se encuentra clínicamente bien, no tiene evidencia de lesiones infectadas, ni hallazgos de laboratorios, ni radiografías sugestivas de un proceso infeccioso los antibióticos deben ser suspendidos después de 5 - 7 días de estar afebril.

Una vez suspendidos los antibióticos, el paciente debe ser estrechamente monitorizado e iniciar inmediatamente los mismos antibióticos de amplio espectro si vuelve a aparecer la fiebre u otra evidencia de infección bacteriana. (32) Se debe considerar continuar los antibióticos en el período de profunda neutropenia (neutrofilos menor de 100 células por mm^3), lesiones en la mucosa bucal o del tracto gastrointestinal, y signos vitales inestables.

Pacientes a quienes se les haya iniciado anfotericina B porque permanecieron febriles y neutropénicos se deben tomar las siguientes conductas:

- a. Si la infección micótica fué documentada esta terapia se continuará según el agente etiológico y la extensión de la enfermedad;

b. Si no hay documentación de infección micótica, se sugiere que después de dos semanas de tratamiento con anfotericina-B, y si no hay evidencias por clínica, la droga puede ser suspendida (3).

Pacientes que permanecen febriles después de recuperación de más de 500 neutrófilos por mm^3 y antibióticos de amplio espectro, las infecciones virales y micóticas deben ser consideradas hasta que se demuestre lo contrario. (33)

DISEÑO METODOLOGICO

A. TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo - Descriptivo

B. POBLACION

Pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas que consultaron al Instituto Nacional de Cancerología del período comprendido entre el 10 de Julio de 1991 a 10 de Julio de 1992.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, con Neoplasias Hematológicas.
2. Pacientes quienes además de estar febriles hubiesen presentado neutropenia definida como conteo de leucocitos neutrofilos absolutos menores de 1000 por mm^3
3. Pacientes quienes durante su tiempo de hospitalización hubiesen presentado fiebre definida como elevación de la temperatura oral un pico mayor de 38.5°C o dos o más picos de 38°C con un lapso de tiempo de 12 horas.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes que hubiesen presentado fiebre antes de la neutropenia.
2. Pacientes que tengan otra enfermedad que comprometa el sistema inmune Ej.: Diabetes, IRC, Hipotiroidismo, Sida, etc.
3. Pacientes que sean sometidos a transplante de Médula Osea.

C. METODOS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

Se revisaran las historias clínicas del servicio de Hematología del año en estudio, de ellas se calculará el recuento de neutrófilos absolutos menores de 1000 mm^3 , si los pacientes en esos momentos están febriles, serán incluidos en el estudio; los datos obtenidos se consignarán en formularios para cada paciente.

D. VARIABLES

Los datos se recogieron de un formulario diseñado para tal fin (Anexo. 1), los cuales fueron tabulados en DBASE III y el Análisis de datos en conjunto se contó con la asesoría de la División de Epidemiología del Instituto Nacional de Cancerología.

| VARIABLE | MEDICION |
|-----------------------------|---|
| 1. Historia clínica | Número |
| 2. Edad | años |
| 3. Sexo | Masculino - femenino |
| 4. Estado funcional | Indice de Karnofsky (0-100) |
| 5. Recuento de neutrófilos | Neutrófilos absolutos por mm ³ |
| 6. Neutropenia | Recuento de neutrófilos absolutos menor de 1000 x mm ³ |
| 7. Fecha inicio neutropenia | Día que el paciente se torne neutropénico ya sea en la consulta o en su hospitalización |

8. Dias de neutropenia Intervalo de tiempo desde el día de inicio de neutropenia hasta cuando deje de serlo, ya sea en la hospitalización o en la consulta
9. Temperatura Grados centígrados
10. Fiebre Elevación de la temperatura oral
Un pico mayor de 38.5 °C o dos o más picos de 38 °C con un lapso de tiempo de 12 horas
11. Fecha y dias de fiebre Curva térmica de la historia clínica
12. Quimioterapia Si o no la recibió
13. Radioterapia Si o no la recibió

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 14. Profilaxis | Si o no la recibió |
| 15. Soporte hematológico | Glóbulos rojos empacados plaquetas, plasma |
| 16. Foco infeccioso evidente | Vías respiratorias altas y bajas, abdominal, piel , urinario , peri- rectal, ocular y ninguno. |
| 17. Paraclínico Diagnóstico | Hemocultivo, urocultivo, coproculti- vo, Rx de tórax , ninguno |
| 18. Gérmen aislado | Bacterias - Hongos |
| 19. Tratamiento anti- microbiano | Empírico - dirigido |
| 20. Muerte | Si o no |

RESULTADOS

Se revisaron 370 historias de casos nuevos de neoplasia hematológicas diagnosticadas en el período de tiempo comprendido entre el 19 de julio de 1991 y el 19 de julio de 1992, en donde los Linfomas y las Leucemias Agudas fueron los casos más frecuentes . (Cuadro 1).

Se identificaron 35 episodios de neutropenia y fiebre en 32 pacientes quienes cumplieron todos los criterios de inclusión exigidos, con comparable distribución de porcentajes de hombres y mujeres (51.4% vs. 48.6%)

El intervalo de edad oscilaba entre 18 y 69 años con un

promedio de 28 años. El estado funcional por Karnofsky de un promedio de 40% (30 - 70). El 49% se encontraba en tratamiento con quimioterapia y ninguno estaba recibiendo Radioterapia..

El promedio de días de neutropenia fué de 18 (1-60) y de fiebre de 7 (1-30).

Las neoplasias hematológicas que con mayor frecuencia se asociaron a neutropenia y fiebre fueron las Leucemias Agudas con un 60% para la LLA y 23% para las LMA (Cuadro 2).

En el exámen clínico fué evidenciado un foco infeccioso en el 74% de los episodios de neutropenia y fiebre, siendo los de mayor frecuencia las vías respiratorias altas (20%), vías respiratorias bajas y foco abdominal en un 12% (Cuadro 3).

En el 97% de los episodios de neutropenia febril se practicaron hemocultivos (Cuadro 4), aislándose un gérmen en el 38% de los casos (gram negativos 23%, gram positivos 12%, *Candida albicans* 3%) (Cuadro 5).

Se practicaron urocultivos en el 62% de los episodios de neutropenia y fiebre aislándose un gérmen en el 23% de los casos, (100% gram negativos). Sólo se practicaron seis coprocultivos, uno de ellos positivo para *Enterobacter spp* (17%).

En el 43% de los casos en que se practicaron rx de tórax solo el 20% tenían compromiso pulmonar. A nivel del sistema URL el

gérmen mas frecuentemente aislado fué la *B.catarrahallis* en un 34% (Cuadro 7).

Hubo una correlación clínico patológica en el 51% de los casos (Cuadro 8).

La combinación antibiótica empírica más frecuentemente utilizada fué el de una cefalosporina de primera generación y un aminoglicósido (48%), seguido por una penicilina cristalina más aminoglicósido (15%), cefalosporina de tercera generación más aminoglucósido (14%) (Cuadro 9).

La mortalidad asociada a nuestros episodios de neutropenia y fiebre fué de 48%. Con un promedio de neutropenia de 105 neutrófilos absolutos por mm³ comparado de 207 en los sobrevivientes . Así como el promedio de días de neutropenia de 10 comparado con 25 de los que no fallecieron .

La edad promedio en los que murieron fué de 38 años (18-68) y la neoplasia hematológica que con mayor frecuencia se asoció a mortalidad en pacientes neutropénicos febriles fué la Leucemia Lin

foide Aguda (56%) seguida por la Leucemia Mieloide Aguda en un 32% , Linfoma y Síndrome Mielodisplásico en un 6% .

DISCUSION

En el presente trabajo el principal factor asociado a neutropenia y fiebre en el paciente con neoplasias hematológicas fué el compromiso extenso de la medula ósea en donde la neoplasia hematológica más frecuente es la Leucemia Linfocítica aguda, dato contrario a lo que menciona la literatura donde la Leucemia Mieloide Aguda es la que mayormente se asocia a episodios de neutropenia y fiebre (2).

El método diagnóstico paraclínico mas útil para la orientación terapéutica de nuestros pacientes fué el hemocultivo, con resultados de positividad cercana a lo reportado en la experiencia internacional (11, 14), así como los gérmenes mas frecuentemente aislados en los hemocultivos fueron los

gérmenes gram negativos y el repunte de los gram positivos (7, 8, 9, 17, 18, 45).

En el campo de la precisión diagnóstica, es importante destacar que la combinación de los criterios clínicos y microbiológicos permitió plantear la existencia de una infección en el 51% de los casos.

La frecuencia de los focos de infección corresponde a la distribución que habitualmente se encuentra en estos pacientes, sobresalen focos a nivel de vías respiratorias, abdominal, urinario, piel y perirectal (49).

La introducción de un tratamiento antibiótico empírico antes de tener los resultados microbiológicos constituye uno de los principios básicos del manejo de las complicaciones infecciosas del paciente neutropénico febril (48). En la mayor parte de las publicaciones se enfatiza la necesidad de recurrir a asociaciones de antibióticos, la habitualmente

preferida es la combinación de aminoglucósido con un beta-lactámico, por tener una mayor seguridad de sinergismo, menos aparición de resistencia, un menor efecto presor sobre la médula ósea (24, 25, 46, 47).

En el presente trabajo se observó diversidad de combinaciones antibióticas, siendo la cefalosporina de primera generación y un aminoglucósido la más frecuente debido a factores socio-económicos.

La mortalidad asociada a neutropenia y fiebre, aunque no se realizaron necropsias fué del 48% dato todavía elevado comparado a lo descrito en las series internacionales de un 25-35% (2). No hubo una correlación lógica con el nivel de profundidad, tiempo de neutropenia ni Karnofsky entre los que fallecieron y los sobrevivientes .

Todos estos datos nos permiten seleccionar que clase de pacientes con Neoplasias hematológicas que comprometan extensamente la

medula ósea se beneficien de administrarles tratamientos muy aplasiantes teniendo en cuenta los factores pronósticos descritos en la literatura (50). En donde podemos adicionar para los de nuestro medio el factor socio-cultural.

El análisis de estos 35 episodios de neutropenia y fiebre en pacientes con neoplasias hematológicas nos permitió conocer la utilidad de los métodos diagnósticos, los probables agentes infecciosos etiológicos y la terapéutica empleada en nuestra Institución, lo cual servirá como punto de partida para el desarrollo de nuevos protocolos de diagnóstico y manejo de este tipo de pacientes.

ANEXO 1.

NEUTROPENIA Y FIEBRE EN MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS - I.N.C.

Julio 1 de 1991 - Julio 1 de 1992

FORMULARIO

H.C. Nº _____

NOMBRE: _____

SEXO: _____

EDAD: _____ (años)

NEUTROPENIA DE (#): _____ DURACION (días) _____

FIEBRE (1er día Hosp.) TEMP: _____ °C TIEMPO (días) _____

FACTORES PREDISPONENTES (Tipo de Neoplasia hematológica) _____

QUIMIOTERAPIA SI _____ NO _____

DIAS QUIMIOTERAPIA _____

RADIOTERAPIA SI _____ NO _____

DIAS RADIOTERAPIA _____ dosis _____ cGy/DIA

PROFILAXIS SI NO ____

SOPORTE HEMATOLOGICO TIPO _____

FOCO INFECCIOSO EVIDENTE: _____

METODO PARACLINICO POR EL CUAL SE LLEGO AL DIAGNOSTICO

- HEMOCULTIVOS NO DX ____ COPRO ____ ESPUTO ____ DX TERAPEUTICO ____

- OTROS PARACLINICO

RX DE TORAX _____ INFILTRADOS SI ____ NO ____

OTRO METODO RADIOLOGICO _____ METODOS INVASIVOS _____

GERMEN AISLADO _____

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

1. EMPIRICO _____

DIRIGIDO _____ ADECUADO AL GERMEN SI ____ NO ____

2. DESAPARECIO LA FIEBRE CON EL TRATAMIENTO SI ____ NO ____ TIEMPO (Dias) ____

3. DESAPARECIO LA NEUTROPENIA CON EL TRATAMIENTO SI ____ NO ____ TIEMPO (Dias) ____

MURIO SI ____ NO ____ FECHA _____

NUEVA INFECCION SI ____ TIEMPO (dias) ____ TIPO _____

NO ____

CASOS NUEVOS DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

1 JULIO 1991 - 1 JULIO 1992

| DIAGNOSTICO | n. | % |
|--------------------------|-----|-----|
| LINFOMAS | 207 | 56 |
| LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA | 24 | 7 |
| LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA | 22 | 6 |
| SINDROME MIELODISPLASICO | 8 | 2 |
| OTROS | 109 | 29 |
| T O T A L | 370 | 100 |

Cuadro N. 1

NEUTROPENIA FEBRIL SEGUN NEOPLASIA HEMATOLÓGICA

| NEOPLASIA HEMATOLÓGICA | E P I S O D I O S | | ENFERMOS |
|----------------------------------|-------------------|-----|----------|
| | NUMERO | % | NUMERO |
| LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (L.L.A.) | 21 | 60 | 17 |
| LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (L.M.A.) | 8 | 23 | 9 |
| LINFOMA | 3 | 8 | 3 |
| ENFERMEDAD DE HODGKIN | 2 | 6 | 2 |
| S. MIELODISPLASICO | 1 | 3 | 1 |
| T O T A L | 35 | 100 | 32 |

Cuadro N. 2

P.N.F. FOCO INFECCIOSO AL INGRESO

| FOCO INFECCIOSO | EPISODIOS | % |
|-----------------------------------|-----------|-----|
| NO EVIDENTE | 9 | 26 |
| VIAS RESPIRATORIAS ALTAS (V.R.A.) | 7 | 20 |
| ABDOMINAL | 4 | 12 |
| VIAS RESPIRATORIAS BAJAS (V.R.B.) | 4 | 12 |
| PIEL | 3 | 8 |
| V.R.A. + V.R.B. | 3 | 8 |
| URINARIO | 2 | 6 |
| PERI-RECTAL | 2 | 6 |
| OCULAR | 1 | 3 |
| TOTAL | 35 | 100 |

Cuadro N. 3

GERMENES AISLADOS EN HEMOCULTIVOS

| EXAMEN | N. | % |
|--------------|----|----|
| HEMOCULTIVOS | 34 | 97 |
| UROCULTIVO | 22 | 62 |
| RX DE TORAX | 15 | 43 |
| COPROCULTIVO | 6 | 17 |
| ESPUTO | 6 | 17 |
| OTROS | 19 | 54 |

Cuadro N. 4

GERMENES AISLADOS EN HEMOCULTIVOS

| GERMEN | NUMERO | % |
|-------------------------|--------|------|
| NEGATIVOS | 21 | 62 |
| GRAM (+) | 4 | 12 |
| S. AURES | 1 | 3 |
| Stp B-Hemolitico | 1 | 3 |
| S. coagulasa (-) | 2 | 6 |
| Gram (-) | 9 | 23 |
| E. Coli | 7 | 20 |
| ENTEROBACTER SPP HONGOS | 1 | 3 |
| CANDIDA ALBICANS | 1 | 3 |
| TOTAL | 35 | 100% |

Cuadro N. 5

GERMEN AISLADO EN UROCULTIVOS

| GERMEN | N. | % |
|--------------------------------|----|-----|
| NEGATIVOS | 17 | 77 |
| E. COLI | 4 | 18 |
| BACILO G. (-) (NO FERMENTADOR) | 1 | 5 |
| TOTAL | 22 | 100 |

Cuadro N. 6

GERMEN AISLADO EN O.R.L.

| G E R M E N | NUMERO | % |
|--------------------|--------|-----|
| NEGATIVO | 2 | 17 |
| B. CATARRHALLS | 4 | 34 |
| S. AUREUS | 3 | 25 |
| Stp. NO HEMOLITICO | 1 | 8 |
| ENTEROBACTER SPP | 1 | 8 |
| CANDIDA ALBICANS | 1 | 8 |
| | 12 | 100 |

Cuadro N. 7

NEUTROPENIA FEBRIL. DIAGNOSTICO CLINICO/MICROBIOLOGICO

| DIAGNOSTICO | | EPISODIOS | |
|-------------|----------------|-----------|-----|
| CLINICO | MICROBIOLOGICO | NUMERO | % |
| SI | SI | 18 | 51 |
| SI | NO | 8 | 23 |
| NO | NO | 7 | 20 |
| NO | SI | 2 | 6 |
| TOTAL | | 35 | 100 |

Cuadro 8.

NEUTROPENIA FEBRIL, MANEJO ANTIBIOTICO EMPIRICO

| ANTIBIOTICO | NUMERO | % |
|-----------------------------|--------|-----|
| CEFALOTINA + GENTAMICINA | 15 | 43 |
| P. CRISTALINA + GENTAMICINA | 4 | 12 |
| CEFTAZIDINE + AMIKACINA | 3 | 9 |
| CEFTAZIDINE + GENTAMICINA | 2 | 5 |
| CEFALOTINA + AMIKACINA | 2 | 5 |
| METRONIDAZOL + GENTAMICINA | 2 | 5 |
| TMP - SMZ | 1 | 3 |
| CLINDAMICINA | 1 | 3 |
| GENTAMICINA | 1 | 3 |
| OXACILINA | 1 | 3 |
| OXACILINA + GENTAMICINA | 1 | 3 |
| P. CRISTALINA + AMIKACINA | 1 | 3 |
| METRONIDAZOL | 1 | 3 |
| TOTAL | 35 | 100 |

Cuadro 9.

BIBLIOGRAFIA

1. BRADWER A.A., et al. Ann Intern. Med 55: 932-942. 1961
2. BODEY et al., et al. Ann Intern Med. 64: 328 - 340, 1966
3. HUGHES, et al. Journal of Infectious Diseases. 161: 381 - 396
1990
4. SCHIMPF SC., Ann Journal Med. 80 Suppl 5c 13-20, 1986
5. LIESCHKE, GH et al, Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25
(Suppl 2) 37 - 42
6. KLASTERSKY J. Rev. Infect Dis 5 (Suppl 2): 21 - 31, 1983
7. PIZZO PA et al N. Engl J. Med 315: 552-8 1986.-
8. RLLKONEN, Pediatr Infect. Dis J., 10: 918-23. 1991
9. DE VITA V, et al Cancer: Principles and practice of Oncology
3 ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 2088 - 2134 1989.
10. SCHIMPF, SC. Rev. Infect Dis.7 (Suppl 4): 5734 - 5740, 1985
11. PIZZO PA, et al. Ann J. Med; 72: 101-110. 1982
12. SINGER et al. Ann J. Med; 66: 110 - 120
13. SINGER C, et al Ann J. Med; 62: 731 - 742. 1979
14. DONOWITZ, et al. Arch Intern Med- Vol. 131, Abril 1991.
15. BODEY G.: Ann J. Med (Suppl 1A) 81: 11-26, 1986
16. PIZZO PA. Cáncer 54: 2649 - 2661, 1984

17. SHENEP JL. Engl J. Med; 319: 1053 - 8, 1988
18. LANGLEY J. Pediatr Infect Dis J. 7: 34 - 7, 1988
19. THALER M. et al. Ann J. Med 81: 596 - 600, 1986
20. GREENE JB et al. Ann Intern Med 97: 539 - 545; 1982
21. RAND KH. N. Englo J. med 298: 951 - 953, 1978
22. WHIMBEY E. et al J. Clin Microbiol; 19: 766 - 771. 1984
23. ALLEN V. Ann J. Dis Child; 140: 459 - 461. 1986
24. KLASTERSKY J. J. Infect Dis.;125: 183 - 186 1972
25. BODEY GP. Arch Intern Med; 145:1621-1629. 1985
26. DE JUGH CA. Am J. Med.;80: 101 - 111. 1986
27. WINSTON DJ. Am J. Med.;85 (Suppl 1-A): 21-30. 1988
28. MORTIMER J. Am J. Med.; 85 (Suppl 1-A): 17 -20. 1988
29. ANAISSIE EJ. Am J. Med.; 84: 581 - 589. 1988
30. WINSTON D.J. Am J. Med.; 77: 442-450. 1984
31. FAINSTEIN V. Arch Intern. Med.; 144: 1776 -1770. 1984
32. ROTHSTEIN C. Am J. Med.; 85 (Suppl 1-A): 36-39
33. GOTMANN L. Am J. Med.; 80 (Suppl 5c): 21-29 1986
34. DONOWITZ GR. Part I N Engl J Med.; 318: 419 - 426. 1988
35. DONOWITZ GR. Part II N. Engl J. Med.; 318: 490 - 500 1988
36. PIZZO PA. N. Engl. J. Med.; 315: 555 - 558. 1986

37. WADE Jc. HM J. Med 80 (Suppl 5c): 85-95. 1986
38. EORTC, N. Engl. J. Med.; 317: 1692 - 1698. 1987
39. JUSHI JH. Am. J. Med.; 76: 450-457. 1984
40. TALBOT GH. Arch Intern Med.; 148: 129 - 135. 1988
41. WADE JL. Am. J. Med.; 71: 983 - 990. 1981
42. WINSTON DJ. Arch Intern Med.; 142: 1663 -1667. 1982
43. PIZZO P. Medicine ; 61: 153-65. 1982
44. SCHIMPF S. Am J. Med; 80 (suppl): 13-20. 1986
45. FAINSTEIN V, BODEY G. Am J. Med; 79 (suppl 2A): 83-8. 1985
46. GLAUSER M., KEFTEL K. Am J. Med; 80(suppl 5C):64-9.1986
47. MOELLERING R., ELIPOULUS G, ALLAN J. Am J. Med.; 80(suppl 5C) : 30-4. 1986
48. WIERNICK P. JAMA; 244: 185-87 . 1980
49. KETCHEL S., RODRIGUEZ V. Sem. Oncol.; 5: 167-79. 1978
50. DE VITA V, et al. Cancer: Principles and practice of Oncology. 3ed. Philadelphia, Pa : JB Lippincott Co; 1823- 1824. 1989

Instituto Nacional de Cancerología



INC002490