

I/373/1999

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO**

**FACTORES DE RIESGO PARA NEUTROPENIA FEBRIL EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

JOSE LUIS MAYORCA CASTILLA
JUAN ANDRES RUBIANO NIÑO
Residentes de Medicina Interna.

DIRECTORA : DRA : NANCY CURE
Infectóloga. Jefe de departamento Medicina Interna .

CODIRECTORA : DRA TERESA MARTINEZ
Profesional universitaria con especialización en epidemiología, Grupo Estudios
Epidemiológicos.

Septiembre 1999

TABLA DE CONTENIDO

| | PAGINA |
|---|--------|
| Resumen | 1 |
| Introducción | 2 |
| Marco teórico | 4 |
| Fiebre y neutropenia | 4 |
| Evaluación preantibiótica | 6 |
| Clasificación factores riesgo | 8 |
| Tratamiento antibiótico empírico | 10 |
| Antibióticos para el huésped inmunocomprometido | 13 |
| Aproximaciones de manejo | 15 |
| Detección del foco infeccioso. | 19 |
| Bacterias | 20 |
| Infecciones micóticas | 23 |
| Justificación | 26 |
| Objetivos | 27 |
| Diseño metodológico | 28 |
| Plan de análisis | 31 |
| Análisis de factibilidad | 32 |
| Variables | 33 |
| Resultados | 36 |
| Análisis de factores de riesgo | 39 |
| Discusión | 40 |
| Conclusión | 41 |
| Bibliografía | 42 |
| Hoja de recolección de datos | 46 |

RESUMEN

PROBLEMAS: La neutropenia febril es una complicación frecuente en los pacientes que reciben quimioterapia. Se han establecido diferentes factores de riesgo, sin embargo no se conoce si estos aplicables a nuestra población.

OBJETIVOS Determinar los factores de riesgo asociados a la neutropenia febril en los pacientes que recibieron quimioterapia en el instituto nacional de cancerología.

METODOS: Se estudiaron casos y controles en un total de 120 pacientes, de los cuales 52 fueron casos, en el período comprendido entre septiembre de 1.998 y mayo de 1.999, realizándose inicialmente análisis descriptivo y posteriormente se establecieron los factores de riesgo en un análisis univariado ($p=0.05$).

RESULTADOS: Es el primer informe parcial, encontrando que los factores de riesgo para desarrollar neutropenia fueron: Tipo de quimioterapia, origen de las neoplasias, neutropenia anterior, índice de Karnofsky inferior a 60% y plaquetas menores a $150.000/\text{mm}^3$.

CONCLUSIÓN: En esta primera fase del estudio, se determinaron los factores de riesgo para desarrollar neutropenia, más no se pudieron establecer los relacionados con neutropenia febril, ya que se requieren controles más homogéneos.

FACTORES DE RIESGO PARA NEUTROPENIA FEBRIL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

INTRODUCCION

Se define neutropenia febril al paciente con un recuento de neutrófilos absolutos menores a $500/\text{mm}^3$, asociado a una temperatura oral de $>38.3^\circ\text{C}$ en una toma aislada o una temperatura igual o mayor a 38°C . durante una hora. (1)

La neutropenia febril es una de las principales complicaciones hematológicas observadas en los pacientes que padecen cáncer, constituyéndose en uno de los retos a que se enfrenta el médico tratante debido a la dificultad de su enfoque diagnóstico y terapéutico. Rasgos de tal dificultad que caracterizan a la neutropenia febril son determinados por una gran cantidad de factores de riesgo y etiologías involucradas en su desarrollo, lo que contribuye a las tasas elevadas de morbi-mortalidad del paciente oncológico complicado con esta entidad.

El grupo de Stanford publicó en 1996 una serie de factores de riesgo para el desarrollo de neutropenia febril, dentro de los cuales está la necesidad de hospitalización, el tipo de neoplasia (hematológica o sólida), la necesidad de trasplante de médula ósea, comorbilidad asociada y control o falta del mismo de la neoplasia de base. A partir de estos puntos, encontraron cuatro grupos de riesgo de mayor a menor posibilidad de asociarse a neutropenia febril, de acuerdo a las diferentes combinaciones de los elementos involucrados en el desarrollo de la misma.

El Instituto Nacional de Cancerología en Colombia, es el centro de primer orden en el manejo del paciente con patología oncológica y por consiguiente el sitio donde con mayor frecuencia se observa la neutropenia febril como complicación

del cáncer y/o su tratamiento. Por lo anterior es necesario establecer para nuestro medio los factores de riesgo para el desarrollo de la neutropenia febril, convirtiéndose hasta la fecha en el primer estudio en este sentido en nuestro país.

El siguiente es un trabajo de investigación de casos y controles con el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados a la neutropenia febril en los pacientes que reciban quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.

I. MARCO TEORICO

1.1. FIEBRE Y NEUTROPENIA

La evaluación inicial del Síndrome Febril dependerá del estadio o evolución subyacente y del grado de compromiso de las funciones defensivas del huésped por el tratamiento para tal enfermedad (2,3,4)

Aunque la evaluación del paciente febril con cáncer no inmunocomprometido puede proceder de acuerdo a los principios médicos generales, el paciente con neutropenia y fiebre es totalmente diferente y puede estar complicado por dos hechos distintos:

1. La neutropenia altera de manera marcada la respuesta inflamatoria del huésped haciendo difícil la detección de la infección.
2. La Fiebre es un síntoma común en Cáncer producida por diferentes eventos en relación con esta enfermedad: necrosis tumoral, inflamación, quimioterapia, antibióticos e infecciones.

Del 55% al 70% de todos los episodios febriles en pacientes neutropénicos son causados por infecciones (5). Desde el punto de vista de la fisiopatología, la fiebre es explicada por síntesis y secreción de Interleukina 1 que proviene principalmente del Sistema Monocito-Macrófago. Otras células (6) presentes en diferentes tejidos del ser vivo poseen capacidad de sintetizar y secretar esta molécula para mediar funciones metabólicas, neurológicas, endocrinológicas e inmunológicas durante la fase aguda de respuesta inflamatoria. Esto permite la unificación de respuestas por parte del huésped en contra de una infección. Esta respuesta unificada incluye la producción de fiebre, leucocitosis polimorfonuclear, síntesis hepática de reactantes de fase aguda, activación de Linfocitos T y B y

cambios metabólicos como la movilización de aminoácidos, disminución de las concentraciones séricas de hierro y zinc, aumento de la concentración sérica de cobre que en conjunto inhiben la replicación bacteriana (2,3,4).

Una infección no detectada y no tratada puede ser rápidamente fatal en el paciente con cáncer y neutropenia. Los signos clásicos de infección ha menudo se pierden en el paciente con neutropenia y por eso el médico debe ser minucioso en la realización de la historia clínica y del examen físico siendo especialmente atento a signos sutiles de inflamación (8).

Todos los pacientes con cáncer y neutropénicos requieren tratamiento antibiótico empírico temprano una vez se tornan febriles. En una evaluación de 1001 episodios consecutivos de fiebre en 324 pacientes de edad pediátrica y adultos jóvenes con cáncer tratados en el Instituto Nacional de Cáncer de Los Estados Unidos de América, 39.5% tuvieron al menos un episodio febril mientras estaban neutropénicos. No hubo diferencia aparente en la incidencia, patrón o severidad de complicaciones infecciosas pese al tipo de cáncer subyacente del paciente una vez estos desarrollaran neutropenia. Por tanto todos los pacientes neutropénicos deben ser considerados en riesgo para infección y una vez febriles son candidatos para tratamiento empírico temprano (9).

Aunque algunos investigadores recomiendan iniciar antibióticos si la cuenta de neutrófilos se halla por debajo de $1000/\text{mm}^3$, la conferencia del consenso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América y la Sociedad del Huésped Inmunocomprometido han informado que el riesgo es realmente elevado si la cuenta de neutrófilos es menor de $500/\text{mm}^3$. La incidencia de bacteremia es particularmente incrementada si el recuento de neutrófilos es inferior a $100/\text{mm}^3$. Quizás más importante que el nadir absoluto es la rapidez con la cual el recuento cae (10).

El nivel de fiebre para iniciar tratamiento ha sido definido como dos elevaciones de temperatura oral de 38° C tomadas con una hora de diferencia o una elevación aislada de 38.3°C o más en un paciente con un recuento de neutrófilos inferior a 500/mm³ (10). Estos son criterios suficientes para iniciar tratamiento antibiótico de manera empírica. La fiebre no debe ser considerada secundaria a productos sanguíneos, cáncer o medicaciones y el médico debe asegurarse que el paciente no reciba agentes que puedan enmascarar el episodio febril, como los esteroides y antipiréticos (11).

1.2. EVALUACION PREANTIBIOTICA.

En una evaluación prospectiva de 140 pacientes con neutropenia febril, no fue posible diferenciar los pacientes con fiebre inducida por bacteremia de aquellos con fiebre no explicada en diferentes grupos de edad, sexo, cáncer subyacente u otros tipos de modalidades terapéuticas o procedimientos diagnósticos invasivos que ellos hubiesen recibido. La ausencia de hallazgos físicos sugestivos de infección no excluye una bacteremia que pudiese potencialmente comprometer la vida ya que más de la mitad de los pacientes con bacteremia en este estudio carecían de algún hallazgo físico específico (12).

Todo paciente que va a recibir un tratamiento empírico antibiótico debe tener rayos X de tórax y senos paranasales, uroanálisis, urocultivo si existen signos o síntomas de infección urinaria o un parcial de orina sugestivo de la misma; al menos dos hemocultivos, aspirado o biopsia más cultivo de cualquier sitio sugestivo de infección. Si los cultivos de sangre son obtenidos de un catéter es esencial obtener cultivos adicionales de vena periférica (1). Es importante obtener hemocultivos de cada punto de entrada en pacientes con catéteres de múltiples vías. Con una evaluación minuciosa, una causa infecciosa es demostrada en solo 30% a 40% de los pacientes con neutropenia febril (13,14).

El diagnóstico definitivo de un agente infeccioso puede tomar días, presumiblemente debido a un bajo inóculo microbiano. Esto probablemente refleja el corto periodo entre el comienzo de la fiebre y la evaluación e inicio de terapia empírica antimicrobiana, debido a la instrucción que recibe el paciente de consultar una vez presente síntomas. Aún, indicaciones sutiles de inflamación pueden ser consideradas como sitios de infección en el contexto de neutropenia; por ejemplo, eritema perirectal mínimo y sensibilidad puede ser la única manifestación de una celulitis perirectal. En general no es posible diferenciar pacientes neutropénicos que tienen infección de aquellos con fiebre no explicada (12).

Debido a que la flora colonizadora de cada paciente puede estar implicada como causal de la infección, algunos han avocado la utilización de cultivos de gérmenes presentes en nariz, garganta y otros como de ayuda diagnóstica. Para evaluar esta aproximación, se evaluaron cultivos de nariz, garganta, orina y heces de 271 pacientes del Instituto Nacional de Cáncer de Los Estados Unidos, durante 652 episodios de fiebre y neutropenia (15); 62% de estos pacientes fueron colonizados por organismos que también eran responsables de infección. Sin embargo, la utilidad clínica de estos cultivos fue limitada ya que no se recolectaron de alguna parte del cuerpo que fuese consistentemente predictiva e invariablemente otros patógenos potenciales fueron aislados haciendo difícil diferenciar prospectivamente el patógeno verdadero; Además para el momento en que el resultado de estos cultivos se obtiene, los verdaderos patógenos han sido encontrados puros en cultivos de sangre. Los costos de tales cultivos son altos impidiendo que su utilización sea rutinaria.

Aparte de esto, el conocimiento de la flora colonizante es poco probable que tenga un mayor impacto sobre el tratamiento antibiótico inicial ya que en general se emplean antibióticos de amplio espectro para el tratamiento empírico de los

pacientes neutropénicos febriles. Por todas estas razones los cultivos para determinación de la flora normal usualmente no se necesitan. Excepción son los pacientes en aislamiento protector, donde los cultivos de heces pueden ser de utilidad en centros con una alta incidencia de infecciones por *Aspergillus Spp* donde el estudio nasal puede ser útil en la identificación de pacientes en alto riesgo (16).

Aunque los ensayos de diagnóstico rápido tales como el ensayo de limulus para endotoxinas, ELISA, y aglutinación de partículas en látex, han sido exitosamente empleados en ciertas infecciones comunes, estos han tenido poco impacto sobre el diagnóstico temprano de infecciones bacterianas y micóticas en pacientes con cáncer. Esto es principalmente una consecuencia de los muchos patógenos con diversidad antigénica que pueden infectar el paciente con cáncer. Debido a la dificultad del diagnóstico de las infecciones micóticas en el paciente con cáncer, varias técnicas de diagnóstico rápido no dependientes de cultivo han sido investigadas. La detección de la enolasa de la *Cándida Spp*, especialmente acoplada con cultivos sanguíneos, provee alta especificidad y sensibilidad para la detección de candidiasis invasiva. Métodos sensibles para la detección de *Aspergillus Spp* son necesarios (17).

1.3 CLASIFICACION DE LOS FACTORES DE RIESGO EN EL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL.

En un estudio realizado en la universidad de Stanford, entre 1989 y 1995 (18) se analizaron los factores de riesgo que obligaron a la suspensión de la radioterapia debido a neutropenia, neutropenia más trombocitopenia o trombocitopenia aislada ; encontrando que el factor de riesgo más importante para interrupción del tratamiento debido a neutropenia fué la quimioterapia asociada (OR, 42.1) e incremento del porcentaje de médula ósea irradiada (OR, 3.9) . Otros factores

significantes fueron metástasis a médula ósea(OR 4.1) o Sistema Nervioso Central(OR 7.3) y quimioterapia previa.

Los factores de riesgo para el desarrollo de Neutropenia Febril hasta el momento identificados, han sido evaluados y clasificados teniendo en cuenta los siguientes criterios (19) :

- A. Si el paciente requiere o no hospitalización durante el episodio de neutropenia febril.
- B. Tipo de neoplasia; hematológica o sólida y si la primera se manejó con trasplante de médula ósea.
- C. Comorbilidad asociada en el momento del episodio Neutropénico Febril.
- D. Control, o falta del mismo, de la neoplasia de base.

Utilizando las anteriores variables se han organizado en cuatro grupos :

- 1. Grupo 1: Paciente hospitalizado, generalmente con neoplasia hematológica o trasplante de médula ósea. Alto riesgo, con elevada morbilidad, 35% y mortalidad del 13%.
- 2. Grupo 2: Paciente externo con comorbilidad asociada (Hipotensión, disfunción orgánica, alteración de la esfera mental o sangrado no controlado); con alto riesgo de complicaciones serias 40%, y mortalidad del 12%.
- 3. Grupo 3: Pacientes externos, sin comorbilidad asociada, pero con neoplasia de base no controlada o progresiva, con riesgo alto o moderado; morbilidad del 25% y mortalidad del 18%.
- 4. Grupo 4: Pacientes externos con neoplasia controlada y sin comorbilidad. Son del 30% al 40% de todos los pacientes. Bajo riesgo con un 3% de posibilidades de desarrollar complicaciones serias y mortalidad no relacionada a la infección.

1.4 TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO

La iniciación temprana de antibióticos empíricos cuando el paciente neutropénico con cáncer se hace febril ha sido el avance más importante en el huésped inmunocomprometido (7). Antes de esta política, la mortalidad de infecciones por gérmenes gram negativos, especialmente *Pseudomona Aeuroginosa*, *E Coli* y *Klebsiella Pneumoniae*, se aproximó al 80% (20,21). Debido al amplio uso de antibióticos empíricos efectivos, en la actualidad la tasa de sobrevivencia es del 60 al 90% (22,23).

| RESULTADO DEL ANALISIS DE MULTIPLES VARIABLES EN NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA | | |
|--|------|----------|
| VARIABLE | OR | VALOR P |
| A- Riesgo de interrupción del tratamiento asociado con trombocitopenia | | |
| 1. Porcentaje total de médula ósea irradiada | 4.1 | 0.001. |
| 2. Quimioterapia asociada con alto potencial mielotóxico | 45.5 | < 0.001. |
| 3. Metástasis cerebrales | 7.3 | 0,01. |
| B- Riesgo de interrupción del tratamiento asociado con neutropenia. | | |
| 1. Porcentaje total de médula ósea irradiada | 3.3 | <0.001. |
| 2. Quimioterapia asociada con alto potencial mielotóxico. | 42.1 | <0.001. |
| C- Riesgo de interrupción del tratamiento asociada con trombocitopenia y neutropenia. | | |
| 1. Porcentaje total de médula irradiada | 3.9 | <0.001. |
| 2. Quimioterapia asociada con alto potencial mielotóxico | 48.6 | <0.001. |

Blood, 1.997 ; 89(7) : 2.303-2.310.

Entre el 85 al 90% de todos los patógenos responsables de episodios febriles en pacientes inmunocomprometidos son bacterias (12,23). Ya que gérmenes gram positivos y negativos deben ser responsables de estas infecciones iniciales, el régimen empírico debe ser amplio y alcanzar altos niveles de actividad bactericida (24,25). Esto requiere generalmente la combinación de dos o más antibióticos.

La disponibilidad de cefalosporinas de tercera generación y carbapenemas ofrece una alternativa para regímenes combinados debido a que estos agentes proveen un extraordinario amplio espectro y una alta actividad bactericida. A diferencia de los aminoglucósidos, estos antibióticos beta-lactámicos no requieren monitorización de los niveles séricos y tienen mínima toxicidad. Ninguna combinación particular ha mostrado ser claramente superior y el régimen que es dado en una institución dada debe reflejar consideraciones epidemiológicas específicas tales como los patrones de resistencia local y el costo (26,27)

Pese a la eficacia de la terapia combinada el potencial de un único antibiótico para el tratamiento empírico del paciente neutropénico febril es atractivo por su fácil administración, costo y carencia de toxicidad. Para evaluar la eficacia de un régimen monoterapéutico, un ensayo prospectivo al azar fue iniciado en el Instituto Nacional de Cáncer (EUA), comparando monoterapia utilizando Ceftazidime contra un tratamiento combinado de cefalotina, carbenicilina y gentamicina como tratamiento inicial empírico en pacientes que presentaron episodios de fiebre y neutropenia (14). Se hizo evaluación temprana a las 72 horas para determinar la eficacia de los antibióticos. Las respuestas fueron categorizadas como éxitos con o sin modificación del régimen inicial si los pacientes sobrevivían al episodio de neutropenia y como fallas si los pacientes fallecían mientras estaban neutropénicos (28). No hubo diferencia significativa en términos de tasa de éxito para los dos regímenes entre pacientes con infecciones documentadas microbiológicamente y no documentadas. Un número

significativamente grande de modificaciones fueron requeridas entre pacientes que recibieron al azar ceftazidime: 21% comparado con un 11% de la terapia combinada (29).

La necesidad incrementada de modificaciones antibióticas en la evaluación temprana reflejó la necesidad de cobertura anaerobia cuando desarrollaron gingivitis necrotizante o celulitis perirectal y la más grande necesidad para uso de vancomicina en pacientes con infecciones por gérmenes gram positivos especialmente *Streptococo Epidermidis*.

Otros antibióticos han sido evaluados como monoterapia para pacientes con neutropenia. Entre los más importantes esta el Imipenem, miembro de las carbapenems que provee actividad en contra de bacterias gram positivas incluyendo *Enterococcus*, las *Enterobacteriaceae*, *Pseudomona Aeurogenosa* y anaerobios (30). Este es el antibiótico de más amplio espectro conocido.

Resultados tempranos de un estudio al azar comparando Ceftazidime con Imipenem en el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos(11) trataron de mostrar la eficacia de ellos. Más de 500 episodios de fiebre y neutropenia ingresaron a este estudio asignando pacientes pediátricos y adultos al azar para recibir monoterapia con ceftazidime o imipenem cilastatina; los datos sugieren que la sobrevida era comparable. Infecciones por gérmenes gram positivos fueron observadas en grupos asignados para recibir Ceftazidime y una incidencia mayor de colitis por *Clostridium Difficile* se observó en pacientes asignados al tratamiento con imipenem. En este ultimo caso pese a su actividad de amplio espectro el Imipenem presentó algunos problemas incluyendo la emergencia de cepas resistentes de *Pseudomona Aeurogenosa* por alteraciones de los canales de porina así como un riesgo mayor para infecciones por *Pseudomona Maltophilia* resistente a Imipenem y la posibilidad de padecer anomalías del SNC

y alteraciones del umbral convulsivo de este. Se observó tasas elevadas de náuseas y vómito en pacientes quienes reciben imipenem pese a una baja tasa de infusión (11).

Durante la década de los 80s, se encontró un aumento en la incidencia de infecciones por gérmenes gram positivos en los pacientes con cáncer. Debido a lo anterior, diferentes grupos sugirieron que la Vancomicina y la Teicoplanina fuesen incluidos como parte de un régimen terapéutico inicial (31,32).

Aunque dos estudios al azar(31,32) han demostrado reducción de las infecciones por gérmenes gram positivos en pacientes que reciben Vancomicina, no se ha encontrado diferencias significativas en la sobrevida de pacientes que recibieron Vancomicina dirigida contra un patógeno específico. Además, un estudio de teicoplanina como alternativa a la vancomicina tampoco demostró mayor beneficio significativo cuando esta es administrada empíricamente. Parece razonable no incluir estos dos antibióticos rutinariamente en el régimen empírico ; su uso debe ser guiado por experiencia institucional y patrones de sensibilidad. Patrones de microorganismos infectantes pueden fluctuar, por ejemplo: El *Streptococcus* alfa –hemolítico resistente a penicilina es un patógeno particularmente virulento en algunos centros, quizás relacionado con el uso de altas dosis de citosina arabinosido o por alteración de la mucosa oral por infección por herpes virus (33). Centros con alta frecuencia de infecciones con *Staphylococcus Aureus* metilino resistente deben utilizar rutinariamente vancomicina empíricamente.

1.5. ANTIBIOTICOS PARA EL HUESPED INMUNOCOMPROMETIDO

Los monobactámicos son un grupo novedoso de antibióticos del que el Aztreonam es su principal representante (34). Organismos susceptibles incluyen la gran

mayoría de gérmenes entéricos gram-negativos, incluyendo *Pseudomona Aeuruginosa*. No tiene actividad en contra de gram-positivos y anaerobios. Un hecho particularmente útil es su aparente falta de reactividad cruzada con respecto a otros antibióticos beta-lactámicos en pacientes quienes han tenido alergias a la penicilina y otros beta-lactámicos. Puede ser útil en el tratamiento de pacientes con alergia significativa para beta-lactámicos para quienes la terapia con un antibiótico anti-*Pseudomona* de este grupo es deseable o quienes requieren un agente bactericida (11).

Los Beta-lactámicos pueden ser combinados con inhibidores de la Beta-lactamasa como el Acido Clavulánico y el Sulbactam. Cinco presentaciones de ellos se hallan disponibles: Amoxicilina más ácido clavulánico, ticarcilina más ácido clavulánico, ampicilina más sulbactam, piperacilina más sulbactam y ceftoperazona más sulbactam.

Las Quinolonas representan un grupo de antibióticos estructuralmente distintos de naturaleza sintética con un amplio espectro de actividad y un mecanismo único acción caracterizado por la inhibición del DNA girasa . Su espectro de actividad incluye la mayoría de organismos gram negativos hallados en los pacientes con neutropenia. Sin embargo, las Quinolonas corrientemente disponibles tienen actividad moderada contra muchas especies de *Streptococci*, incluyendo *Enterococci* y *S. Pneumoniae*. Carecen de actividad contra anaerobios . Debido a su relativa limitada actividad en contra de gram positivos no deben ser utilizados solos como terapia antibiótica, por lo tanto su papel en el paciente neutropénico no ha sido definido. Ellos pueden ser útiles como complemento del tratamiento de pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento con antibióticos endovenosos y quienes tenía fiebre de origen desconocido o una bacteria aislada susceptible. Sin embargo, el uso amplio de estos antibióticos ha hecho que aparezca resistencia en contra de ellos.

1.5.1 APROXIMACIONES DE MANEJO.

1.5.1.1 Neutropenia Prolongada.

La pregunta acerca de la duración del tratamiento antibiótico empírico en pacientes con neutropenia persistente es un hecho de especial relevancia en la práctica clínica. Una forma práctica de afrontar tal problema es ubicar a los pacientes en dos categorías: aquellos en quienes el examen inicial no revela infección pero si presentan neutropenia y fiebre presumiendo infección de origen no determinado y aquellos en quienes se documenta infección (11).

1.5.1.2. Fiebre Inexplicable.

Para pacientes cuya neutropenia es de corta duración (menor de 1 semana), el suspender el tratamiento antibiótico después de la recuperación del recuento de leucocitos puede ser práctico y efectivo. Algunos estudios sugieren que los pacientes afebriles que se están recuperando de la neutropenia pero con cuentas de neutrófilos inferiores a $500/\text{mm}^3$ en el momento en que se suspende la administración de antibióticos endovenosos pueden presentar serias secuelas secundariamente. Sin embargo el problema es peor en la población con neutropenia más prolongada. En un estudio del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, pacientes con fiebre no explicada y granulocitopenia persistente fueron seleccionados al azar para discontinuar el uso de antibióticos al día séptimo de éste o para continuar el tratamiento instaurado hasta la recuperación de la neutropenia. Casi 40% de los pacientes afebriles quienes detuvieron el tratamiento antibiótico tuvieron fiebre recurrente y 38% de pacientes febriles cuya terapia antibiótica fue discontinuada tuvieron episodios hipotensivos.

Se concluyó que el día séptimo fue muy temprano para discontinuar la terapia antibiótica en este grupo (35).

Un estudio subsecuente conducido en esa misma institución, seleccionó al azar pacientes afebriles con neutropenia para continuar o discontinuar antibióticos en el día 14. Los análisis mostraron que no existía diferencia entre los dos grupos; aproximadamente una tercera parte de los pacientes permanecieron afebriles sin importar si ellos habían parado o continuado el tratamiento con antibióticos (36).

Sin embargo aquellos en quienes la fiebre tuvo recurrencia después de discontinuar el tratamiento antibiótico respondieron al reinicio del régimen inicial pero aquellos que continuaron recibiendo antibióticos y se persistieron febriles iniciaron tratamiento con anfotericina B. Sobre esta base parece racional discontinuar el tratamiento antibiótico en el día 14 en pacientes quienes han permanecido consistentemente afebriles durante el tratamiento empírico reconociendo que cuando los antibióticos son suspendidos, estos pacientes pueden ser monitorizados para fiebre recurrente o infección antes de la resolución de su neutropenia.

1.5.1.3. Infecciones Documentadas en la Presentación.

Para pacientes con neutropenia persistente quienes han tenido resolución clínica y microbiológica de su infección y quienes han estado afebriles hacia el día 14 por un mínimo de 7 días, el tratamiento antibiótico puede ser discontinuado. La última decisión si continua o discontinua el antibiótico depende de la potencial toxicidad de éste, la duración predicha de la neutropenia, la seriedad de la infección inicial y la presencia o ausencia de otros factores predisponentes a la subsecuente infección del paciente. Los antibióticos son usualmente administrados por 10 a 14 días, a menos que haya un sitio residual de infección por ejemplo celulitis perianal y la neutropenia persista. En tales casos, el

tratamiento antibiótico debe ser continuado hasta la resolución de los signos de infección o la recuperación de la neutropenia.

Surge la pregunta : Es de relevancia práctica reducir el espectro del antibiótico cuando un aislamiento específico se identifica?(37). Aunque una infección primaria causada por un organismo identificado puede ser tratada exitosamente con un antibiótico de amplio espectro o un antibiótico específico para tal patógeno, el riesgo de infecciones secundarias está incrementada en pacientes con neutropenia prolongada de más de 7 días quienes reciben un antibiótico de espectro reducido.

1.5.1.4.. Modificaciones Terapéuticas durante el Curso de la Neutropenia.

El tratamiento antibiótico empírico tiene su mayor impacto al inicio de la granulocitopenia. No se debe asumir que un régimen que demuestra eficacia inicial será el único tratamiento antimicrobiano requerido durante el curso de la neutropenia. Durante el episodio de neutropenia prolongada el paciente está en riesgo de infecciones secundarias o superinfecciones; tal riesgo se incrementa entre más duradera sea la neutropenia.

La persistencia de fiebre y hallazgos clínicos variables indicativos de infección pueden indicar modificaciones terapéuticas que aseguren el éxito. Pocas de las nuevas infecciones representan falla en el tratamiento inicial. Estas en general son parte de la historia de la neutropenia prolongada y necesitan modificaciones en el tratamiento inicial para aumentar la sobrevivencia del paciente.

Bacterias que son resistentes o que pueden ser resistentes al tratamiento inicial son invariablemente encontradas en pacientes con neutropenia, Algunas de ellas pueden ser previstas, otras emergen esporádicamente. Bacteremias por

organismos gram-negativos como *Enterobacter Spp*, *Serratia Spp* y *Citrobacter Spp* son posibles especialmente si se utiliza un solo antibiótico beta-lactámico(11).

1.5.1.5. Tratamiento Empírico Antimicótico.

Pacientes con periodos prolongados de profunda neutropenia después de iniciar quimioterapia citotóxica intensa o radiación ablativa tienen elevado riesgo de desarrollar infecciones sistémicas por hongos(19). Dos ensayos clínicos al azar demostraron que el uso de anfotericina B en pacientes con fiebre persistente o recurrente y neutropenia disminuía la frecuencia, morbilidad y mortalidad de infecciones micóticas invasoras, sobretodo en pacientes con profunda neutropenia quienes no han recibido tratamiento antimicótico(38,39).

Las indicaciones para empezar un tratamiento empírico con Anfotericina B en los pacientes con neutropenia febril son las siguientes:

1. Fiebre persistente por más de una semana.
2. Recurrencia de la fiebre después de una semana o más, en pacientes con neutropenia persistente.
3. Fiebre recurrente o persistente al tiempo que se recupera la neutropenia (sospecha de candidiasis hepatoesplénica).
4. Sensibilidad en puntos sinusales y edema en cara.
5. Lesiones nasales ulcerativas (Sospecha de aspergilosis.).
6. Infiltrados pulmonares persistentes a pesar de antibióticos de amplio espectro o aparición de nuevas lesiones focales en la placa de tórax (40).

A pesar del advenimiento de nuevos imidazoles, tales como Fluconazol e itraconazol, que ha demostrado buena actividad en especial contra hongos como

el *Aspergillus Spp*, ninguno ha reemplazado a la Anfotericina B que sigue siendo el estándar de oro. Sin embargo la toxicidad de la Anfotericina B es alta y en algunos casos esta característica limita su uso.

En cuanto a la adición de agentes antianaerobios, en casos de gingivitis necrotizante, mucositis oral severa, lesiones perianal, o tiflitis; se adicionan agentes antianaeróbicos como metronidazol o clindamicina.(40).

Aunque la fiebre de origen desconocido en los pacientes neutropénicos rara vez se atribuye a los virus, la presencia de lesiones ulcerativas o vesiculares en los labios, en la mucosa oral; así como dolor retroesternal que no responde a los imidazoles requieren la administración de aciclovir (40).

Muy rara vez se encuentra en pacientes neutropénicos disnea, asociada a infiltrados de neumonitis intersticial o la demostración de *Pneumocistis Carinii* en el lavado bronquiolo-alveolar justifica la administración de trimetropin-sulfametoxazole(40).

1.6 DETECCION DEL FOCO INFECCIOSO.

En el paciente que padece Neutropenia Febril, los agentes etiológicos de la posible infección sólo se identifican en el 25% al 30% de todos los casos y hay documentación clínica topográfica y sintomática en tan sólo el 30% a 40% de todos los pacientes.. En el 30% de los pacientes la infección se manifestará como fiebre de origen desconocido. Este último evento se ha nominado como " infección posible" ante el evento de no poder identificar ni microorganismo o foco infeccioso en el paciente debido a la pobre capacidad del huésped para montar una adecuada respuesta inflamatoria y defensiva. Se ha agregado el concepto de

“infección dudosa” cuando la fiebre en el huésped se halla relacionada con medicamentos, transfusiones de productos sanguíneos o la enfermedad padecida.

1.6.1. FOCOS INFECCIOSOS.

Según the European Organization for Research and Treatment of Cancer (E.O.R.T.C)(41), en los pacientes en quienes se ha logrado identificar foco infeccioso, estos se encuentran más comunmente en:

FRECUENCIA DE FOCOS INFECCIOSOS

| | | |
|---|--------------------------------------|-------------------|
| 1. Vías respiratorias | | Total 50 % |
| | Altas: Boca y faringe | 25% |
| | senos paranasales | 5% |
| | Bajas: Traquea, bronquios y pulmones | 20 % |
| 2. Tracto gastrointestinal | | 15 % |
| 3. Región Perianal | | 15 % |
| 4. piel y tejidos blandos | | 15 % |
| 5. Tracto urinario | | 5 % |
| * Infecciones del SNC en la misma proporción de la población general | | |

1.6.2. BACTERIAS.

1.6.2.1 INFECCIONES SEGÚN FOCO INFECCIOSO.

1. Vías Respiratorias Bajas.

Neumonía: El paciente con Neutropenia Febril la presentación de síntomas es la siguiente: Tos se observará en un 67% de todos los casos de Neutropenia Febril y Neumonía; la expectoración en el 58% y los estertores en el 59%. Aproximadamente un 33% de todos los pacientes tendrán como única manifestación fiebre. Sólo 8% presentarán esputo purulento.

Radiológicamente Walsh y Pizzo clasificaron los infiltrados pulmonares así(40).

Tempranos: aparecen con el primer pico febril y son ocasionados comúnmente por *S. Aureus*, *Klebsiella Spp.*, *Pseudomona Aeuruginosa* y *Enterobacteriaceae*. Deben ser diferenciados de etiologías no infecciosas como la quimioterapia citotóxica, la progresión de la enfermedad neoplásica y la neumonitis por radiación(39).

Refractarios: infiltrados pulmonares tempranos que no responden clínicamente a la terapia antimicrobiana inicial y son ocasionados por Enterobacterias resistentes, *Pseudomona Aeuroginosa* resistente, *Pseudomona Maltophilia*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium Tuberculosis*, *Nocardia Spp.*(39).

Infiltrados pulmonares tardíos: estos aparecen siete días después de iniciado el tratamiento antibiótico. Estos son ocasionados por bacterias que no responden al tratamiento. Se hallan asociados a Neutropenia de mayor duración y son causados generalmente por *S. Aureus*, Bacilos Gram negativos, *Legionella*, *Nocardia Spp.* y Tuberculosis (39).

2. Vías respiratorias altas.

La fiebre ocasionada por focos infecciosos en esta ubicación usualmente obedece a Faringitis y Mucositis de la cavidad oral. De las faringitis tan sólo el 22% son purulentas. Las causas usuales son *S. Viridans*, *Actynomices*, *S. Aureus* y anaerobios quienes producen gingivitis necrotizante que se observa en el 1% de los casos de focos infecciosos en vías respiratorias altas, por ejemplo: *Stenotrophomona Maltophilia*, y *Leptospira*. Los cuadros de bacteremia originada en estos focos son más comunes en Leucemias y Linfomas (37,38).

3. Tracto Gastrointestinal.

En el paciente que padece Neutropenia Febril las infecciones perirrectales resultan comunes. Estas son usuales en pacientes con antecedentes de enfermedades hemorroidales.

En el Intestino Grueso es posible encontrar lesiones necrotizantes como aquellas ocasionadas por drogas antineoplásicas como la ciclofosfamida, la Enterocolitis Neutropénica o la Tiflitis que es más común en la Leucemia Aguda aunque también se ha observado en pacientes que padecen tumores sólidos.

Usualmente estas lesiones aparecen como consecuencia de la Quimioterapia que daña la mucosa intestinal ocasionando fiebre, dolor abdominal y peritonismo.

Aproximadamente un 50% de los pacientes con afección gastrointestinal desarrollarán enfermedad diarreica aguda, acuosa y hemorrágica; igualmente podrán cursar con frecuencia con náuseas y vómito (37,38).

Los agentes infectantes y responsables de bacteremia con mayor frecuencia son: *Pseudomona Aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. Coli*, *Salmonella Tiphy* y *Enteritidis*.

4. Piel y Tejidos Blandos.

Las infecciones de la piel ocurren en el 22% de todos los pacientes; 70% se originan en la piel y 30% son parte de una infección diseminada. Las infecciones de este órgano son comúnmente ocasionadas por *S. Aureus*, *S. Epidermidis* y *S. Pyogenes* que producen celulitis en áreas de mínimo trauma, en sitios de venopunciones previas o en accesos venosos de uso corriente. Uno de los factores

que incrementan el riesgo de desarrollar este tipo de infecciones es la utilización de esteroides que atrofian la piel. Los cuadros de Celulitis Necrotizantes son usualmente consecuencia de la actividad de gérmenes Gram negativos como la *Pseudomona Aureginosa*(37,38).

5. Infecciones de las Vías Urinarias.

Estas se observan como fenómeno infeccioso en un 5% - 10% de todos los pacientes con Neutropenia Febril. Usualmente es asintomática. Cuando se manifiesta clínicamente los síntomas comunmente relacionados son disuria 44%, aumento en la frecuencia urinaria 33%, piuria 11%

1.6.3. INFECCIONES MICOTICAS.

1.6.3.1 FACTORES DE RIESGO.

Todo paciente neutropénico posee diferentes deficiencias inmunológicas que le hacen susceptible a padecer infecciones micóticas de diferente naturaleza. Estos factores de riesgo son:

1. Tiempo: la duración de la neutropenia se halla directamente relacionada con el incremento en el riesgo de padecer una infección micótica. Este factor se ha constituido en el principal determinante de una mayor frecuencia de infección por hongos (10).

2. Perturbaciones de la inmunidad celular mediada por linfocitos T y de la respuesta defensiva fagocitaria Un ejemplo es el uso concomitante de corticosteroides como parte de un régimen antineoplásico o como tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (11).

3. Daño de superficies epiteliales.

La pérdida de continuidad de importantes barreras mecánicas como la piel y las mucosas consecuencia de radioterapia, dispositivos o catéteres vasculares y la quimioterapia citotóxica, es otro importante factor de riesgo para desarrollar infecciones micóticas (11).

4. Contaminación Ambiental.

Claramente se ha relacionado la contaminación del medio ambiente por agentes micóticos como uno de los eventos que por ejemplo en una institución dada incrementaría la posibilidad de desarrollar infecciones por éste (11).

5. Enfermedades concomitantes.

Enfermedades como el cáncer pueden generar deficiencias inmunitarias, alteraciones de barreras, desnutrición y mieloptisis ; todo esto se asocia a una incidencia más alta de infecciones de esta naturaleza, ejemplo la Candidemia.

Otras entidades como la infección por V.I.H., deprimen seriamente la inmunidad celular mediada por Linfocitos T CD4 igualmente favoreciendo serias infecciones micóticas como la Criptococosis.

6. Areas Endémicas.

Personas que habitan en áreas geográficas específicas pueden ser afectadas por infecciones por hongos que son prevalentes en tales sitios. Ejemplos: Histoplasmosis, Paracoccidioidomicosis y Coccidioidomicosis (11).

7. Antibióticos de amplio espectro.

Los antibióticos de amplio espectro cuando actúan destruyen flora bacteriana normal que se encarga de controlar el crecimiento anormal de tales gérmenes, predisponiendo a superinfecciones micóticas (11).

1.6.3.2 PRINCIPALES AGENTES ETIOLOGICOS.

Las infecciones por hongos pueden ser superficiales y profundas. La *Candida Spp* constituye el agente micótico más frecuentemente encontrado como causa de infección por hongos en Neutropenia. La incidencia de estos es variable, según diferentes estudios como el del Ireland Cancer Center mostraron que las cándidas eran responsables del 18% de la fiebre en pacientes neutropénicos . La segunda causa más común de infecciones por hongos en Neutropenia es el *Aspergillus*.

En el Ireland Cancer Center se encontró que este agente etimológico representaba el 7% de las causas de fiebre en Neutropénicos. Hongos como el *Fusarium*, *Trichosporum Beigelli*, *Criptococo*, *Zigomicetos* y *Pseudallescheria*, pueden ser causa de infección(11).

II. JUSTIFICACION.

Debido a la importancia del diagnóstico de neutropenia febril, establecer los factores de riesgo permitirá tomar medidas preventivas con la intención de disminuir la presentación del evento.

Tener una visión más completa sobre el fenómeno, permitirá realizar un mejor análisis del comportamiento de la neutropenia febril; así mismo obtener una visión más crítica de los tratamientos realizados y el resultado de los mismos en nuestros pacientes

Otra finalidad es obtener bases para los futuros protocolos de manejo de la neutropenia febril.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo asociados a la Neutropenia Febril en los pacientes que reciban quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Establecer la incidencia, morbilidad y mortalidad de los pacientes con neutropenia febril en el INC.
2. Caracterizar la población con neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología.
3. Identificar los focos y agentes infecciosos en los pacientes neutropénicos febriles.
4. Establecer los factores de riesgo de la neutropenia febril.
5. Evaluar respuesta al tratamiento de la neutropenia febril.
6. Evaluar el estado del paciente al final del ciclo que produjo la neutropenia febril.

IV. DISEÑO METODOLOGICO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de casos y controles en pacientes que reciben quimioterapia y desarrollen neutropenia febril, en el Instituto Nacional de Cancerología.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes del I.N.C. que están en tratamiento con neoplasias hematológicas o tumores sólidos y que están siendo manejados con quimioterapia por los servicios de oncología o hematología.

Se define CASO al paciente mayor de 15 años que recibe quimioterapia y presenta neutropenia febril y cumple los criterios de inclusión durante el periodo del estudio.

Se define CONTROL al paciente mayor de 15 años, que haya iniciado ciclo de quimioterapia en la misma fecha del caso y no haya desarrollado neutropenia febril.

Por cada caso se escogerá un control.

4.2.1. Muestreo y cálculo de la muestra.

La muestra estará conformada por todos los pacientes con neutropenia febril que reciban quimioterapia.

El muestreo será no probabilístico, de los pacientes que inicien simultáneamente un ciclo de quimioterapia. Se seleccionarán aquellos que presenten neutropenia febril y quienes desarrollen neutropenia sin fiebre.

El tamaño de la muestra se calculó con base en la proporción de pacientes con neutropenia asociada a trombocitopenia: 60%(18).

- . OR: 3.
- . Relacion control por caso : 1.
- . $\alpha = 5\%$.
- . $1-\beta = 80\%$.
- . % perdido: 10%.
- . n= 108 pacientes, 54 por cada grupo más 10% de casos perdidos.
- . n. Total= 120 pacientes. 60 por cada grupo.
- . (Epidat 2.1 muestras para casos y controles no pareados).

4.3 CRITERIOS DE INCLUSION

1. Paciente mayor de 15 años.
2. Paciente neutropénico febril.
3. Historia clínica completa.
4. Paciente que reciba quimioterapia cuando se presente el episodio de neutropenia febril.

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Pacientes menores de 15 años.
2. Pacientes con historia clínica incompleta.
3. Paciente que no reciba quimioterapia.
4. Paciente que fallezca por causa diferente.

4.5 METODO E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE LOS DATOS

Método: Se captará el caso, inmediatamente se escogerá un control, se llenará el registro respectivo y se hará seguimiento hasta finalizado el episodio de neutropenia febril. Una vez culmine la recolección de datos se hará el análisis de la información recolectada.

Instrumento: Formulario de recolección de datos, diseñado por los investigadores para el estudio (Anexo 1).

4.6 PROCEDIMIENTOS:

El estudio se inicia con la captación del paciente caso, del cual se tendrá conocimiento a través de la revista de hematooncología y a través de los pacientes ingresados por urgencias o que desarrollen el cuadro durante la hospitalización.

Se llena el formulario.

Se busca el control en el registro de quimioterapia de los pacientes de consulta externa y hospitalizados que reciban quimioterapia el mismo día del caso.

Una vez identificados se buscare la historia clínica y se llenaran los mismos datos del paciente caso.

Se hará seguimiento a los dos pacientes hasta que el paciente caso tenga mejoría o fallezca.

V. PLAN DE ANÁLISIS

La caracterización de los pacientes con neutropenia febril se hará a través de un análisis descriptivo, usando proporciones, diferencia de proporciones, medidas de agrupación y dispersión y pruebas de significancia.

Luego se construirán tablas de contingencia para establecer asociaciones y factores de riesgo. El nivel de significancia será de 0.05. Posteriormente se hará un análisis univariado.

Se utilizará el programa SPSS 8.0 para Windows NT.

VI. ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD

El Instituto Nacional de Cancerología está en posibilidad de aportar los medios para la realización de este estudio, tanto en lo referente con la población, como en lo referente con infraestructura, materiales y equipos para manejo de pacientes.

Se tiene el apoyo del Departamento de Medicina Interna, el Grupo de Oncología Clínica y el de Estudios Epidemiológicos, que harán aportes no sólo a nivel de soporte teórico, sino también a nivel operacional.

La única limitación con la que es posible que nos encontremos, será la imposibilidad para detectar la presencia de algunos de los microorganismos sospechosos de causar infección en los pacientes neutropénicos, dada su pequeña cantidad, que no puede ser percibida por el lector Baxter. Ya que el Instituto no cuenta con equipos para Reacción en cadena de Polimérasa (PCR por sus siglas en inglés) que permitirán amplificar el material genético de éstos de tal manera que sea fácilmente detectable; en estos casos se deberá recurrir a continuar el manejo empírico iniciado, con la posibilidad de que éste no sea del todo acertado y se deba cambiar al menos en una ocasión, cosa que redundará en mayores gastos para la Institución.

No se ha considerado hasta ahora algún otro inconveniente posible, sin embargo, sólo al final del estudio y tras hacerse el análisis de los datos recolectados, se podrán detectar otras posibles fuentes de problema que se habrán de tener en cuenta en estudios posteriores.

VII. VARIABLES

1. SEXO : Se anotará masculino o femenino de acuerdo al caso.
2. EDAD : En años cumplidos.
3. DIAGNOSTICO ONCOLOGICO. Hace referencia al tipo de cáncer que padece el paciente, hematológico o sólido. Se anotará el respectivo diagnóstico.
4. OTROS DIAGNOSTICOS. Eventos fisiopatológicos, relacionados o no con cáncer que puedan o no contribuir al pronóstico de la neutropenia febril.
5. AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO HAY METASTASIS : Se anotará si hay o no metástasis y el sitio donde se encuentran.
6. PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA. En este punto se anotarán una serie de protocolos de uso frecuente. En caso de que el paciente esté recibiendo un esquema diferente, se deja el espacio para anotarlo.
7. Ciclos recibidos al momento de presentar la neutropenia febril.
8. NUMERO DE DIAS POSTERIORES AL ULTIMO CICLO DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDAS. En este punto se discrimina en cinco índices el tiempo transcurrido entre el último día del último ciclo de quimioterapia.
9. ANTECEDENTE DE NEUTROPENIA FEBRIL PREVIA: Interroga acerca de episodios anteriores de neutropenia febril inducida por la enfermedad o por el tratamiento de la misma.

- 9.1. ¿ESTUVO RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO?. Establece la relación temporal o la falta de la misma entre el tratamiento quimioterapéutico y el inicio de la neutropenia febril.
- 9.2. SI ESTUVO RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO, EN QUE CICLO DE QUIMIOTERAPIA SE PRESENTO. Se identificarán el ciclo y el esquema.
- 9.3 ¿QUE GERMEN FUE AISLADO?. SI LO HUBO. Se especificará el nombre y la sensibilidad.
10. RESPECTO AL CUADRO DE NEUTROPENIA FEBRIL ACTUAL ¿CUANTO ES EL TIEMPO DE EVOLUCION DE SINTOMAS?.
Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento en que se detecta la neutropenia febril; debe ser expresados en horas.
11. RECUENTO DE NEUTROFILOS AL MOMENTO DEL INGRESO. Se discriminará en tres grupos, de acuerdo al conteo de neutrófilos absolutos.
12. RECUENTO DE PLAQUETAS AL INGRESO. Se anotará el número de plaquetas con las que ingrese el paciente.
13. INDICE DE KARNOFSKY : Se trata de relacionar el estado funcional del paciente al desarrollar la neutropenia febril, con el resultado final del tratamiento al ser considerado este aspecto como determinante pronóstico en enfermedades crónicas(33,34) se asignará un puntaje que representa el porcentaje de la capacidad funcional del individuo.
14. AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EL PACIENTE ES AMBULATORIO U HOSPITALIZADO. En este punto se aclara si el paciente se encuentra hospitalizado o es ambulatorio para identificar factores de riesgo adicionales.

15. ANTIBIOTICOTERAPIA PREVIA: Recolecta información acerca de antibiótico(s) que reciba previamente el paciente; tiempo de administración e indicación del mismo. Se anotará cada uno por separado.
16. EXISTENCIA DE FOCO INFECCIOSO CONOCIDO : Se anotará si existe o no, foco infeccioso conocido ; y en caso de serlo se discriminará de acuerdo a el o los sistemas afectados.
17. ESQUEMA INICIAL DE TRATAMIENTO. Agentes antibióticos elegidos con base en indicación clínica y/o paraclínica.
18. MODIFICACION DE TRATAMIENTO. Si al tratamiento antibiótico inicial se adicionan o suprimen antimicrobianos o si se modifica por completo, se tratará de explicar las razones y las características del nuevo tratamiento. Se anotará cada cambio por separado.
19. DURACION DE LA NEUTROPENIA FEBRIL Y DIAS DE HOSPITALIZACION DERIVADOS DE LA MISMA. Se escribirá el número de días que el paciente presente neutropenia febril.
20. COMPLICACIONES. Se anotarán las complicaciones derivadas de la neutropenia Febril netamente..
21. Factores de estimulación de colonias. Si recibió o no.
22. RESULTADO DEL TRATAMIENTO. Determinará tasas de sobrevivencia, se anotará como vivo o muerto al final de la neutropenia febril.

VIII. RESULTADOS

El presente es un informe preliminar del estudio comprendido entre Septiembre de 1998 y Mayo de 1999. Se recolectaron 124 pacientes, de los cuales 41.9%(n:52) fueron casos y 58%(n:72) controles.

De los casos, 53.8% (n:28) fueron hombres ; la mediana de edad fue 33 años(16-66 años).

En relación con el origen de las neoplasias se encontró que el 80.7%(n: 42) presentaron neoplasias hematológicas y 19.3%(n:10) neoplasias sólidas. Al momento de la evaluación de la neutropenia tenían metástasis 32.7%(n:17) con predominio a nivel del sistema nervioso central 7.6%(n:4), seguido de metástasis a pulmón, óseas, y mediastinales en la misma proporción, 5.8%(n:3). Dos pacientes presentaron metástasis en más de un sitio, uno en mediastino y sistema nervioso central y otro en pulmón y hueso (tabla 1).

Se evaluó el índice de Karnofsky (IK) encontrando que el 59.6%(n:31) de los pacientes tuvieron un IK de 60 o menos y el 40.4% (n:21) presentó IK de 70 o más.

Se encontró que en el 36.5%(n:19) de los casos presentaron antecedente de neutropenia febril y de ellos el 84.2% (n:16) la desarrollaron durante el primer ciclo de quimioterapia.

Tabla 1: Frecuencia del sitio de metástasis

| LOCALIZACION | FRECUENCIA | % |
|---------------------|------------|------------|
| Infiltración facial | 1 | 5.2 |
| Mediastinal | 3 | 15.7 |
| S.N.C. | 4 | 21 |
| Médula ósea | 1 | 5.2 |
| Nasofaringe | 1 | 1.9 |
| Oseas | 3 | 15.7 |
| Piel | 1 | 5.2 |
| Pleurales | 1 | 5.2 |
| Pulmonares | 3 | 15.7 |
| Hígado | 1 | 5.2 |
| total | 19 | 100 |

De los 52 pacientes estudiados el 57.7%(n:30) la neutropenia febril corresponde a su primer ciclo de quimioterapia.

En relación con los esquemas de quimioterapia recibidos; el HOELZER fue el de mayor frecuencia, 26.9% (N:14) seguido del esquema 7+3 en el 15.4%(n:8) y altas dosis de Arabinósido de Citosina en un 13.5% (n:7); los otros esquemas se utilizaron con menor frecuencia (tabla 2).

Tabla 2
QUIMIOTERAPIA ASOCIADA AL EPISODIO DE NEUTROPENIA

| TIPO DE QUIMIOTERAPIA | FRECUENCIA | % |
|-----------------------|------------|------|
| Hoelzer | 14 | 26.9 |
| 7+3 | 8 | 15.4 |
| Altas dosis de ara c | 7 | 13.5 |
| Otros | 23 | 44.2 |
| Total | 52 | 100 |

Los síntomas iniciales aparecieron durante la primera semana post-tratamiento en el 42.3%(n:22) y los demás casos entre el día y 15. Al momento del diagnóstico el 65.4%(n:34) se encontraban hospitalizados.

Se documentó foco de infección en el 65.4%(n:44), siendo las vías respiratorias el sitio más frecuente con un 30.8%(n:16),(tabla 3); se aisló germen en el 17.3%(n:9) de los episodios estudiados. Los gérmenes aislados más frecuentes fueron *pseudomona aeuroginosa* 3.8% (n:2) y *E. Coli* con igual proporción(tabla 4). La mayoría de los gérmenes fueron aislados en sangre, excepto los dos casos de *E. Coli*, que fueron aisladas en orina.

Tabla 3: Frecuencia de foco infeccioso al momento del diagnóstico

| FOCO INFECCIOSO | FRECUENCIA | % |
|-------------------|------------|------|
| Vías Resp. Bajas | 9 | 17.3 |
| Vía Resp. Altas | 7 | 13.5 |
| Tracto G.I | 6 | 11.5 |
| Tracto Urogenital | 5 | 9.6 |
| Bacteremia | 3 | 7.6 |
| Piel y faneras | 3 | 4.0 |
| Cateteres | 1 | 1.9 |
| Ninguno | 18 | 34.6 |
| Total | 52 | 100 |

De los 19 pacientes que presentaron recuento de neutrófilos por debajo de 100 , el 84.2% (n:16) tenían plaquetas menores de 50.000/mm³

De todos los casos el 92.3%(n:48) sobrevivieron a la neutropenia febril, mientras que el 7.7%(n:4) fallecieron, encontrándose en todos ellos foco infeccioso: Dos pacientes presentaron neumonía, un paciente neumonía y absceso perianal y otro shock séptico secundario a bacteremia por *Enterococcus faecium*.

Tabla 4: Germen aislado durante la Neutropenia evaluada.

| GERMEN AISLADO | FRECUENCIA | % |
|-----------------------------------|------------|------|
| <i>Pseudomona Aureginosa</i> | 2 | 3.8 |
| <i>Escherichia coli</i> | 2 | 3.8 |
| <i>Staphylococcus Epidermidis</i> | 1 | 1.9 |
| <i>Enterococcus Faecium</i> | 1 | 1.9 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 1 | 1.9 |
| <i>Cándida Albicans</i> | 1 | 1.9 |
| <i>Aeromona hydrophila</i> | 1 | 1.9 |
| NO SE AISLO | 43 | 82.7 |

IX. ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO

En relación con el origen de las neoplasias se encontró que los pacientes hematológicos tienen 15.9 (6.528-39.017. IC 95%) veces más riesgo de desarrollar neutropenia febril que los pacientes con tumores sólidos..

El haber tenido neutropenia febril previamente ocasiona un riesgo de 9.7(3.082-31.086. IC 95%) veces más en relación a aquellos que no la han presentado y los pacientes con IK menor o igual a 60 un riesgo de presentarla de 23.7(5.234-107.411. IC 95%) veces más que aquellos con un IK mayor.

No se estableció relación de riesgo entre los pacientes que presentaron recuento de neutrófilos menor de $100/\text{mm}^3$ en relación con aquellos cuyo conteo estuvo entre $100/\text{mm}^3$ a $500/\text{mm}^3$.

El riesgo total de presentar neutropenia con plaquetas por debajo de $150.000/\text{mm}^3$ fue de 72.05(15.77-329.5 IC:95%) veces más en relación a aquellos que tuvieron recuentos normales.

En cuanto al esquema de quimioterapia utilizado, el recibir tratamiento con esquemas HOELZER, 7+3, altas dosis de Arabinosido de Citosina tiene un riesgo en conjunto de 27.7 (8.705-88.378.IC 95%) veces más comparado con los otros esquemas utilizados(ver tabla 5).

Tabla 5: Análisis de factores de riesgo para neutropenia febril

| FACTOR DE RIESGO | OR | IC |
|--|-----------------------|-----|
| Neoplasias hematológicas vs. Sólidas | 15.960(6.528-39.017) | 95% |
| Neutropenia anterior | 9.788(3.082-31.086) | 95% |
| Indice de Karnofsky | 23.710(5.234-107.411) | 95% |
| Plaquetas menores a 150000 | 6.722(2.135-21.165) | 95% |
| Esquema de Quimioterapia: Hoelzer; altas dosis de ARA C- 7+3 | 23.737(8.705-88.378) | 95% |

X. DISCUSION

La neutropenia febril post-quimioterapia es una complicación frecuente y con posibilidad de ser fatal, sin embargo no conocemos completamente los factores de riesgo que predisponen a que un determinado paciente la desarrolle.

El presente estudio se diseñó con el fin de encontrar factores de riesgo en nuestra población para el desarrollo de NF; no obstante, en este informe preliminar se ha establecido factores que predisponen a la neutropenia. Se determinó que el hecho de presentar neoplasia hematológica tiene un riesgo de 16 veces más para desarrollar neutropenia que las neoplasias de origen sólido; lo cual se debe al defecto intrínseco de la inmunidad desarrollada por la enfermedad y la quimioterapia intensiva mieloablativa, con la intención de curar al paciente. En este sentido nuestro estudio muestra resultados similares a los elaborados por Rolston (19).

Los pacientes con un IK por debajo de 60 tienen mayor riesgo de desarrollar neutropenia que aquellos con un IK mayor de 60; tal predisposición se debe a que la capacidad funcional se relaciona con la severidad de la enfermedad.

Como hallazgos adicionales encontramos que la gran mayoría de nuestros pacientes se pudo documentarle foco infeccioso y/o germen siendo de mayor importancia la *Pseudomona aureginosa* y la *Escherichia coli*.

Igualmente, la trombocitopenia severa se encuentra asociada a los pacientes con neutropenia profunda, lo que nos indica el compromiso de las diferentes líneas de la médula ósea. Este hallazgo es similar al de Mc Manus(18), relacionados con radio y quimioterapia.

La quimioterapia administrada es un factor de riesgo para el desarrollo de neutropenia con predominio para los esquemas Hoelzer, ARA-C a altas dosis y 7+3. Esto lo explica el hecho de ser esquemas intensivos con intenciones mieloablativas.

XI. CONCLUSIÓN

En el presente estudio se pudo establecer que existen una serie de elementos que se constituyen en factores de riesgo para desarrollar neutropenia, como son: Origen de la neoplasia, tipo de quimioterapia recibida, haber presentado neutropenia previamente, IK menor de 60% y plaquetas menores a $150.000/\text{mm}^3$. Para obtener factores de riesgo para neutropenia febril se requieren controles más homogéneos.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. 1.997. Guidelines for use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Inf. Dis. 1.997; 25 : 551-73.
2. Goodman JL, Winston DJ et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing blood marrow transplantation. N. Engl. J. Med.. 1.992; 326 : 845-51.
3. Kaplan MS, Rosen PP, Armstrong D. Criptococosis in a Cancer Hospital. Clinical and pathological correlates in forty-six patients. Cancer 1977; 39: 2265-2274.
4. Winston DJ, Gale RP, Meyer DV. Infectious complications of human bone marrow transplantation. Medicine (Baltimore) 1979; 58: 1-31.
6. Dinarello CA, Mier JW. Linphokines. N.Engl.J.Med. 1.987 ; 317 : 940-945.
7. Sickles EA, Green WH, Wiernik PH,. Clinical Presentation of infection in Granulocytopenic Patients. Arch Intern Med, 1975; 135: 715-719.
8. Schimpff SC, Satterlee W, Young VM, et al. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with Cancer and Granocytopenia. N. Engl. J. Med. 1971; 284:1061-1065.
9. Markman M, Abeloff M. Management of Hematological and Infectious complications Of Intensive Induction therapy for small cell Carcinoma of the Lung. Am. J. Med. 1983; 74: 741-746.
10. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. Guidelines for the use of Antimicrobial agents in Neutropenic Patients with unexplained fever. J Infect Dis 1990; 161: 381-396.
11. Walsh T., Hiemenz J and Anaissie E. Recent progress and current problems intreatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. Inf. dis clin. Of North Am 1996 ; 10(2) : 365-395.
12. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R. et al. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. Medicine, 1982; 61:153-165.

13. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. *J Infect Dis* 1978; 137:14-29.
14. Pizzo PA, Hathorn JW et al. A randomized trial comparing Ceftazidime along with combination antibiotic therapy in Cancer patients with fever and neutropenia. *N Eng. J Med.* 1986; 315: 552-558.
15. Kramer BK, Pizzo PA and Robichaud KJ et al. Role of serial microbiological surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982; 72: 561-568.
16. Aisner J, Murillo J et al. Invasive *Aspergillus* in acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1979; 90: 4-9.
17. Walsh T, Pizzo PA. Nosocomial fungal infections: A classification for Hospital acquired fungal infections and Mycosis in immunocompromised patients. *Ann Review Article. Ann Rev Microbiol.* 1988; 42:517-45
18. Manus MM, et al. Radio-therapy associated neutropenia and trombocytopenia : Analysis of Risk Factor and development of a predictive model. *Blood* 89(7) : 2303-2.310.
19. Keneth VI, Rolston E, Rubenstein F. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenic patients at low risk. *Inf .Dis. Clin .North. Am.* 1.996; 10(2) ;june : 223-237.
20. McCabe WR, Gram Negative Bacteremia. *Adv Intern Med.* 1974;19: 135-158.
21. Bryant RE, Hood AF and Hood CE et al. Factors affecting mortality of Gram Negative Bacteremia. *Arch Intern Med.* 1971; 127: 120-128.
22. Love LJ, Schieffer CA et al. Improved Prognosis for Granulocytopenic Patients with Gram Negative Bacteremia. *Am J Med.* 1980; 68: 643-648.
23. Schimpff SC. Overview of Empiric Antibiotic Therapy for the Febrile Neutropenic Patient. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 5734-5740.
24. Pizzo PA, Thaler M, Harthorn J et al. New Betalactamase antibiotics in granulocytopenic patient. *Am J Med.* 1985; 79: 75-82.

25. Neu HC. Betalactamase Antibiotics: Structural relationships affecting in vitro activity and pharmacological properties. *Rev Infect Dis* 1986; 8: S237-259.
26. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group Ceftazidime combined with a short or long course of Amikacin for empirical therapy of gram negative bacteremia in Cancer patients with granulocytopenia. *N Engl. J Med.* 1987; 317: 1692-1698.
27. Young L Empirical Antimicrobial therapy in Neutropenic host. *N Engl. J Med.* 1986; 315: 580-581.
28. Pizzo PA, Robichaud KJ. The design analysis and reporting of clinical trials in the empirical antibiotic management of the Neutropenic patient. *J Inf Dis* 1990; 161: 397-401.
29. Huijgens PC, Ossenkoppele PJ et al. Imipenem Cilastatin for empirical therapy in Neutropenic patients with fever. *Euro J Hematol* 1991; 46(1): 42-46.
30. Karp JE, Dick JD, Angelopoulos C et al. Empiric use of Vancomycin during prolonged treatment induced granulocytopenia. Randomized double blind placebo controlled clinical trial in patients with acute leukemia. *Am J Med.* 1986 Aug; 81 (2):237-42
31. Shenep JL, Hughes WT, Robertson PK et al. Vancomycin, Ticarcillin and Amikacin compared with Ticarcillin-Clavulanate and Amikacin in the empirical treatment of febrile Neutropenic children with Cancer. *N Eng. J Med.* 1988 Oct 20; 319(16): 1053-8.
32. Novakova I, Donnelly JP. Ceftazidime as monotherapy or combined with teicoplanin for initial empiric treatment of presumed bacteremia in febrile Granulocytopenic patient. *Antimicrob. Agents Chemother* 1991; 35: 672-678.
33. Gross-CR; Long term Health Status and quality of life outcomes of long transplant recipients. *Chest*, 1995 Dec: 108(6): 1587-93.
34. Brunet-J et al. Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Acta-Oncol.* 1995; 34(7): 941-4.

35. Griesshammer-M et al: Chronic Myelogenous Leukemia in Blast Crisis: retrospective analysis of prognostic factors in 90 patients. *Ann Haematol* 1996 Nov; 173 (5): 225-30.
36. Gerald Donowitz, MD: Fever in the compromised host. *Infectious Disease Clinics of North America* 1996 March 10(1).
37. Hillard M. Lazarus et al. Infectious Emergencies in Oncology Patients: *Seminars in Oncology* Dec 1989; 16(6): 543-560.
38. Gary A. Bergen et al. Pulmonary infiltrates in the Cancer Patient. *Inf Dis Clin Nort Am.* June 1996; 10(2): 297-322.
39. Walsh TJ, Hemenz J, Pizzo PA. Editorial Response. Evolving risk factors for invasive fungal infections. All neutropenic patient are not the same. *Clin Infect Dis* 1994; 18(5): 793-798.
40. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Med Clin Nor Am* 79(3) 559-580.

XIII. ANEXO I
FACTORES DE RIESGO PARA NEUTROPENIA FEBRIL
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

HISTORIA CLINICA FECHA CASO___ CONTROL___

1. SEXO |

1. F___

2. M___

2. EDAD Anotar en el espacio la edad exacta.

15-30___ 30-45___ 45-60___ >60___

3. DIAGNOSTICO ONCOLOGICO.

Hematológico___

Solido___

Cual_____

4. OTROS

DIAGNOSTICOS. _____

5. METASTASIS : SI___ NO___

DONDE_____

6. TRATAMIENTO :

Raditerapia : _____

Quimioterapia_____

Esquema : AC___ CMF___ CHOP___ VIP___

PEB___ HOELTZER___ EMACO___ MOPP___

OTROS. _____

7. .NUMEROS DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDOS :

1____ 2____ 3____ 4____ 5____ 6____ 7____

8. NUMERO DE DIAS POSTERIORES AL ULTIMO DIA DEL ULTIMO CICLO DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDA.

1-3____ 3-5____ 5-7____ 7-9____ 9-11____ 11-13____ 13-15____ >15____

9. EPISODIO DE NEUTROPENIA FEBRIL ANTERIOR.

SI____ NO____

9.1 ESTUVO RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO SI____ NO____

9.2 SI ESTUVO RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO EN QUE CICLO DEL TRATAMIENTO SE PRESENTO Y CON QUE ESQUEMA.

ESQUEMA_____ CICLO_____

9.3 FUE AISLADO GERMEN : SI____ NO____

CUAL_____

10. TIEMPO DE EVOLUCION DE SINTOMAS AL INGRESO.

<24 HORAS____ 24-48HORAS____ 48-72HORAS____ > 72 HORAS____

11. RECUENTO DE NEUTROFILOS AL INGRESO :

<100____ 101-500____ 501-1000.____

12. RECUENTO DE PLAQUETAS _____

13. INDICE DE KARNOFSKY :

100%-80% _____ 80%-60% _____ 60%-40% _____ 40%-20% _____
<20% _____

14. PACIENTE AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO SE ENCUENTRA :

HOSPITALIZADO _____
AMBULATORIO _____

15. ANTIBIOTICOTERAPIA PREVIA AL DIAGNOSTICO

SI _____ NO _____

CUAL _____

16.FOCO INFECCIOSO CONOCIDO . SI _____ NO _____

VIAS RESPIRATORIAS SUPERIORES _____

VIAS RESPIRATORIAS INFERIORES _____

TRACTO UROGENITAL _____

TRACTO GASTROINTESTINAL _____

PIEL O FANERAS _____

CATETERES VASCULARES _____

BACTEREMIA _____

OTROS _____

17. ESQUEMA INICIAL DE ANTIBIOTICO TERAPIA UTILIZADA.

CEFTAZIDIME _____ AMIKACINA _____ CEFEPIME _____
SULPERAZONA _____ VANCOMICINA _____ CLINDAMICINA _____
OXACILINA _____ CEFTRIAZONE _____ ANFOTERICINA B _____
FLUCONAZOL _____ ANTIVIRALES.
OTROS _____

18. MODIFICACION DEL TRATAMIENTO

SE SUSPENDIO _____
SE ADICIONO _____
JUSTIFICACION _____

19. DURACION DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN DIAS.

1-3 _____ 3-5 _____ 5-7 _____ 7-10 _____ 10-14 _____ > 14 _____

20. COMPLICACIONES

21. SE UTILIZARON FACTORES DE ESTIMULACION DE COLONIAS

SI _____ NO _____

22. ESTADO DEL PACIENTE AL SALIR DE LA HOSPITALIZACION

VIVO _____ MUERTO _____

Instituto Nacional de Cancerología



INC002680