

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
“HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

Hospital General “Dr. Miguel Silva”



TESIS

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
“HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”**

Para obtener el grado de médico especialista en:

Medicina Interna

Presenta:

Dra. María Selene Pérez Madrigal

Asesores:

Dra. Sonia Hernández Rodríguez.

Dra. Alicia Trujillo Rivera

Morelia, Michoacán, Junio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
"HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"**

AUTORIZACION DE TESIS

 Dr. Jesús Ángel Villagrán Uribe 3127617 calidav_hgm@hotmail.com Director del hospital	 DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN	 Dr. José Luis Zavala Mejía 3172997 drjoseluiszm@gmail.com Jefe de Enseñanza
 Dr. Juan Manuel Vargas Espinosa 317164 drjmvargas@hotmail.com Jefe de Servicio Medicina Interna		 Dra. Ana Rosa Escobedo Ortiz 4432021271 ane_escobedo_ortiz@hotmail.com Profesora titular del curso
 Dra. Sonia Hernández Rodríguez 4433183037 soniahero@hotmail.com Asesor de tesis		 Dra. Alicia Trujillo Rivera 4431397747alitruso@hotmail.com Asesor de tesis
 Dra. María Teresa Silvia Tinoco Zamudio 4433370987 mtstz@hotmail.com Asesor de tesis		 Dra. María Selene Pérez Madrigal 4432397909 vasepe@hotmail.com Tesisista

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
"HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"**

INDICE

PORTADA.....	1
RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
PROBLEMA.....	7
ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	8
JUSTIFICACION.....	40
OBJETIVOS, MATERIAL Y METODOS.....	42
VARIABLES.....	44
ASPECTOS ETICOS.....	51
ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION.....	54
RESULTADOS.....	55
DISCUSION.....	68
CONCLUSION.....	70
RECOMENDACIONES.....	72
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	74

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

RESUMEN

Introducción: La neutropenia febril inducida por quimioterapia se presenta en 10-50% de los tumores sólidos y en 80% de las hemopatías malignas. Sin embargo solo en el 20 al 30% de los episodios tiene un foco infeccioso identificado. El tratamiento antibiótico empírico está dirigido principalmente para bacterias Gram negativas ya que implican un peor pronóstico. **Objetivo:** Evaluar la eficacia del tratamiento empírico administrado en pacientes con Leucemia Linfocítica y Mieloide Aguda con neutropenia febril posquimioterapia en el servicio de Medicina Interna en el Hospital General Dr. Miguel Silva. **Material y Métodos:** El presente es un estudio descriptivo, observacional, clínico, prospectivo, en los pacientes con Leucemia Linfocítica o Mieloide Aguda que recibieron quimioterapia en las últimas 6 semanas y como complicación presentaron neutropenia febril que acudían al servicio de urgencias y piso de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia. En el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central, medidas de dispersión, proporciones y porcentajes. Presentándose en tablas y gráficas con el programa estadístico SPSS versión. **Resultados:** Se estudiaron 22 pacientes de los cuales el 59.1% desarrolló neutropenia febril, el 61.5% tenían diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda y de ellos el 46.2% recibió esquema LARSON en la fase de inducción a la remisión, el 100% recibieron tratamiento antibiótico empírico a base de ciprofloxacino y fluconazol, se identificó foco infeccioso en el 76.9%, y el más frecuente fue el foco pulmonar 38.5%, sin embargo el 92.3% requirió de cambio de esquema antimicrobiano y la primera causa del cambio fue la persistencia de la fiebre

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

después de 48 hrs de haber iniciado el tratamiento antibiótico empírico.

Conclusiones: Se demostró que el esquema antimicrobiano empírico administrado no es eficaz para el manejo de la neutropenia febril inducida por quimioterapia en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda o Linfocítica Aguda del Hospital General Dr. Miguel Silva.

INTRODUCCION

En el Hospital General Dr. Miguel Silva, se atienden 70 pacientes al año con diagnóstico de Leucemia Aguda, de los cuales la mayoría desarrollan complicaciones posterior a la quimioterapia; la que mayor mortalidad representa es la neutropenia febril. Esta manifestación constante generó inquietud por indagar sus posibles causas y relaciones; por lo cual fue motivo de llevar a cabo un proceso investigativo, planteándose una pregunta de investigación que permitiera determinar los factores de riesgo para desarrollarla, la respuesta al tratamiento empírico administrado y la correlación entre el tratamiento empírico y estudios microbiológicos. Para llevar a cabo este proceso, se realizó un estudio tipo exploratorio, clínico y prospectivo que tuvo como objetivo principal evaluar la eficacia del tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril pos quimioterapia hospitalizados en el servicio de Medicina Interna. En el estudio desarrollado se incluyeron mujeres y hombres de 15 años en adelante con Leucemia Mieloide o Linfocítica Aguda que recibieron quimioterapia en las últimas 6 semanas, y como complicación presentan neutropenia febril; recibieron tratamiento antibiótico empírico ciprofloxacino 800mgs intravenoso al día y

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

fluconazol oral o intravenoso 100mgs al día. Los métodos diagnósticos fueron mínimamente invasivos, sin costo adicional ya que son los realizados en el protocolo de estudio del paciente con neutropenia febril pos quimioterapia. Además se contó con el apoyo del Laboratorio Clínico y Microbiológico, así como de los médicos residentes de Medicina Interna. Las variables que se estudiaron fueron: edad, género, tipo de leucemia, esquema de quimioterapia recibida, tiempo de diagnóstico, escala de funcionalidad, presencia de neutropenia febril pos quimioterapia previa, día de presentación del nadir pos quimioterapia, tiempo de hospitalización, la presencia comorbilidades y cuenta de neutrófilos al inicio del tratamiento antibiótico empírico; esto cumpliendo con el objetivo específico de identificar la frecuencia, distribución y factores de riesgo en los pacientes a estudiar.

Para determinar la eficacia del tratamiento antibiótico empírico las variables fueron: la ausencia de fiebre y mejoría de los síntomas 48hrs después del inicio del tratamiento empírico, identificación del sitio de infección, si requirió cambio de esquema antibiótico y la indicación; así como la muerte del paciente. Se correlacionaron los resultados de los cultivos con la terapia antimicrobiana empírica y por último, conocer si se presentaron efectos adversos de la terapia antimicrobiana principalmente náusea, vómito y reacciones dermatológicas. En el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva y estadística inferencial presentándose en tablas y gráficas con el programa estadístico SPSS versión 22.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

PROBLEMA

En el servicio de Medicina Interna-Hematología en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”, el cual es un centro de referencia a nivel estatal para patologías hematológicas malignas y benignas; se ha observado a través de los años, pacientes con hemopatías malignas que reciben quimioterapia y desarrollan varias complicaciones. Entre ellas, siendo la más grave y con mayor mortalidad: la neutropenia febril.

Por lo anterior, se han desarrollado escalas de clasificación en pacientes con neutropenia febril que los coloca en un alto o bajo riesgo de complicación y de muerte; una clasificación recomendada por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y otra, por la Asociación Multinacional de Cuidado de Soporte en Cáncer (MASCC); las cuales se utilizan en este hospital y tienen adecuada correlación con la evolución clínica de los pacientes que se atienden.

El manejo antibiótico recomendado por la IDSA en pacientes con neutropenia febril se basa en monoterapia empírica con un agente B lactámico antipseudomona, o carbapenémico o piperacilina-tazobactam el cual se debe administrar en los primeros 60 minutos de la presentación de la fiebre en pacientes neutropénicos, previa toma de cultivos. Sin embargo en el servicio de Hematología se inicia el tratamiento empírico a base de quinolona con actividad antipseudomona y anti fúngico, por falta de disponibilidad del agente B lactámico antipseudomona y el alto costo, así como la falta de cobertura por programas de Salud, como el Seguro Popular.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Dada la alta mortalidad mundial de estos pacientes, el propósito de la investigación fue identificar los factores de riesgo para desarrollar neutropenia febril en la población de esta institución, la respuesta al tratamiento empírico administrado, así como conocer si existió la adecuada correlación entre el tratamiento empírico administrado y los resultados microbiológicos en el Hospital General de Morelia, ya que estos resultados proporcionarían elementos para cambiar el tratamiento empírico.

Por lo cual la pregunta planteada para llevar este proceso de investigación fue: ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar neutropenia febril, la respuesta al tratamiento empírico administrado y la correlación entre el tratamiento empírico administrado y los estudios microbiológicos en los pacientes del Hospital General Dr. Miguel Silva?

ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Algunos de los antecedentes, incluyen al Dr. Bodey, quien fue el primero en recopilar la evolución de 52 pacientes con leucemia, hospitalizados por fiebre neutropénica.¹ Observó que el porcentaje de infecciones comenzaba a aumentar cuando los granulocitos descendían por debajo de 1000/mm³, y que cuando el recuento disminuía de 500/mm³ se incrementaba el porcentaje de bacteriemias graves. Además, resultó patente que la neutropenia prolongada durante más de una semana, así como la acompañada de leucemia en progresión, tenía un pronóstico claramente peor. Otro factor pronóstico puesto de relieve por Bodey fue la demora en la instauración de tratamiento correcto.² De esta forma, la

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

supervivencia en pacientes neutropénicos, con bacteriemia por *P. Aeruginosa*, disminuye del 74% al 46% cuando el tratamiento específico se demoró más de 24 horas ³.

Schimpff confirmó estos datos, dentro del estudio que popularizó el concepto de doble cobertura para *P. aeruginosa*, que aún impera en muchos protocolos ⁴.

En una época tan reciente como los años 80s, Pizzo publicó dos brillantes estudios clínicos que perfilaron el estándar actual, al introducirse dos nuevos conceptos: la adición de antifúngicos si la fiebre no se resuelve, y el mantenimiento de los antibióticos hasta la recuperación medular, para evitar las bacteriemias disruptivas.^{5,6}

En 1989 la Organización Europea de Búsqueda y Tratamiento del Cáncer confirmó la utilidad de anfotericina B-deoxicolato, en pacientes con fiebre neutropénica mantenida pero no como tratamiento inicial. ⁷.

El conocimiento de las características de los pacientes con neutropenia febril ha ido incrementándose, de tal forma que ahora se intenta ofrecer a los pacientes un tratamiento individualizado basado en el riesgo. ⁸

En los últimos años se están utilizando diversos sistemas pronósticos para la estratificación de los episodios, principalmente los de Talcott y MASCC. El primer sistema pronóstico se debe a Talcott, que en 1988 publicó una revisión retrospectiva, que incluyó al menos un 50% de pacientes con tumores hematológicos.⁹ Como se observa en la Tabla 1.

Se han diseñado varias Guías de manejo para la neutropenia febril, la más aceptada es la de la IDSA de 1997 que se actualizó en el 2002 y la última en el

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

2010; en ésta se dan recomendaciones sobre los antibióticos en pacientes con cáncer que experimentan neutropenia febril posterior a quimioterapia. ¹⁰.

Al tener en contexto un paciente con neutropenia febril post quimioterapia, se evalúan signos y síntomas, cáncer subyacente, tipo de terapia y comorbilidades médicas para estratificar el riesgo; el paciente se puede categorizar en alto o bajo riesgo de complicación y/o muerte.

TABLA 1 (Modelo de índice de riesgo de Talcott et al)

Grupo	Definición
1	Pacientes ingresados en el momento de desarrollar la neutropenia febril (generalmente con un tumor hematológico y trasplante de médula ósea)
2	Pacientes ambulatorios con comorbilidad (hipotensión, disfunción orgánica, alteración mental, sangrado incontrolado...)
3	Pacientes ambulatorios con neoplasia en progresión
4	Pacientes ambulatorios sin comorbilidad y neoplasia controlada

Modificado de Talcott et al¹⁰⁻¹².

Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. Arch Intern Med 1988;148:2561-2568.

La neutropenia es definida como un conteo de neutrófilos totales de menos de 500 células/mm³ o un conteo de neutrófilos totales que se espera que disminuye dentro las próximas 48 hrs a menos de 500 células/mm³. ¹⁰

Una temperatura oral única de más de 38.3 C o una temperatura mayor de 38.0 C sostenida por más de una hora en un paciente neutropénico es clasificada como *neutropenia febril* por la IDSA. ¹⁰

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

En el contexto de la neutropenia inducida por quimioterapia, la fiebre ocurre en 10 al 50% de los pacientes con tumores sólidos y más del 80% de los pacientes con hemopatías malignas. Sin embargo, sólo el 20 al 30% de los episodios de neutropenia febril tiene un foco identificado. Los sitios de infección más comunes: tracto gastrointestinal, pulmón y piel. La bacteriemia ocurre en 10-25% de todos los pacientes, la mayoría de los episodios en el contexto de pacientes con neutropenia profunda (< 100 neutrófilos totales).¹³

La mayoría; cerca del 80% de los organismos identificados son flora endógena del paciente.¹⁴

La IDSA ha desarrollado criterios para clasificar la neutropenia febril en pacientes con bajo riesgo y alto riesgo.¹⁰

Los pacientes en alto riesgo también pueden ser identificados por su cáncer subyacente o el tipo o intensidad de la quimioterapia. Los pacientes que reciben quimioterapia más intensa o quienes tienen mayor compromiso de la función medular es más probable que tengan neutropenia más prolongada y esto los haga las vulnerables a las infecciones.^{39,40} Así como la presencia de hipotensión, neumonía, dolor abdominal de reciente inicio o cambios neurológicos, estos pacientes deben hospitalizarse e iniciarse terapia empírica. Tabla 2.

Los pacientes de bajo riesgo son considerados aquellos con duración anticipada breve (< de 7 días) de la neutropenia o con pocas o sin comorbilidades de los criterios de la IDSA.

La Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) ha desarrollado una escala de evaluación del riesgo bien validada en la cual se

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

pueden identificar subgrupos de pacientes con neutropenia febril con alto o bajo riesgo de complicación y muerte. Como se observa en la Tabla 3. ^{15,16}

TABLA 2. Pacientes de alto riesgo con neutropenia febril

Pacientes que cumplen cualquiera de los siguientes criterios son clasificados como de alto riesgo:
+Conteo total de neutrófilos <100 células/mm ³ o menos que se espere que persista por más de 7 días o
+Evidencia de comorbilidades como:
Inestabilidad hemodinámica Mucositis oral o gastrointestinal, limitando la deglución causando diarrea severa. Síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea. Cambios neurológicos o del estado mental de reciente inicio. Infección de catéter intravascular. Nuevo infiltrado pulmonar o hipoxia. Enfermedad pulmonar crónica subyacente.
Evidencia de Insuficiencia hepática (definida como elevación de 5 veces las aminotransferasas del valor normal) o insuficiencia renal (TFG < 30ml/min).

TABLA 2: Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:e56.

Escala >21 puntos predice que el paciente está en bajo riesgo de complicaciones médicas graves y estos pacientes pueden ser manejados de forma ambulatoria.¹⁶

Escala <21 puntos predice que el paciente tiene alto riesgo de complicaciones médicas graves y requiere manejo intrahospitalario.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Las herramientas que evalúan el riesgo anteriormente mencionadas ayudan a determinar la duración y el tipo de terapia antimicrobiana empírica (oral o intravenosa) y lugar de manejo (ambulatorio u hospitalizado).

La guía de la IDSA recomienda que pacientes en alto riesgo deben hospitalizarse para protocolo diagnóstico y tratamiento antibiótico empírico. ¹⁰ Mientras que los pacientes de bajo riesgo cuidadosamente seleccionados pueden ser candidatos a la terapia antibiótica oral ambulatoria. ¹⁰

TABLA 3: Índice de riesgo MASCC ^{1, 17,18}

Características clínicas	Puntaje
Estado clínico del paciente al momento de la presentación de la neutropenia febril	
Sin o síntomas leves	5
Síntomas moderados	3
Síntomas severos o moribundo	0
No hipotensión (TAS >90mmHg)	5
No EPOC	4
Tumor sólido o malignidad hematológica sin historia previa de infección fúngica	4
No deshidratación que requiera de soluciones parenterales	3
Paciente ambulatorio al inicio del síndrome de neutropenia febril	3
Edad >60 años	2

FUENTE: Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:e56.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

FACTORES DE RIESGO DESCRITOS PARA NEUTROPENIA FEBRIL

- ❖ Edad (principalmente > 65 años).
- ❖ Haber recibido previamente quimioterapia o radioterapia.
- ❖ Neutropenia preexistente o involucro óseo o de médula ósea
- ❖ Pobre estatus funcional
- ❖ Comorbilidades existentes
- ❖ Régimen de quimioterapia: antraciclinas, taxanos, alquilantes e inhibidores de topoisomerasa. ^{19, 47.}
- ❖ Anticuerpos monoclonales como parte del tratamiento de quimioterapia⁴⁸
- ❖ Factores genéticos (deficiencia de lectina de unión a manosa) ⁴⁹
- ❖ Quimioterapia de inducción para Leucemia Mieloide Aguda o preparación para trasplante de células madres hematopoyéticas.

PATOGÉNESIS

Los pacientes que reciben quimioterapia tienen comprometida la integridad de la mucosa gastrointestinal y la mielopoyesis.

Para la mayoría de los regímenes de tratamiento quimioterápico el nadir, se presenta entre el 5 a 10 días después de la administración del último quimioterápico. En el régimen intrahospitalario y especialmente en aquellos utilizados para las hemopatías malignas suelen producir una larga y profunda neutropenia. Los factores claves asociados con un riesgo incrementado en pacientes que tiene cáncer son los siguientes:

- ❖ Efecto directo de la quimioterapia en las barreras mucosas (Mucositis) y en el sistema inmune.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

- ❖ Alteración en la defensa del paciente en relación a la malignidad subyacente.

Además de la administración de la quimioterapia no sólo disminuye el número de neutrófilos circulantes, también daña la quimiotaxis y la actividad fagocítica.

Añadido al efecto adverso de la quimioterapia, los defectos del sistema inmune causados por la enfermedad hematológica también coloca al paciente en mayor riesgo de infección.²⁰

La bacteriemia se presenta en sólo el 35% de las infecciones en pacientes con malignidades hematológicas y 20% de las infecciones entre pacientes con tumores sólidos, las infecciones que ocurren de otros sitios (ejem: neumonía) o infecciones poli microbianas están asociados a altas tasas de mortalidad.⁵³

En cuanto a porcentajes de los patógenos en la bacteriemia son:

- ❖ Gram positivos 57% Gram negativos 34% Polimicrobiana 9%

PATÓGENOS MÁS COMUNES

Entre 1960 y 1970 los organismos que predominaban en pacientes con neutropenia e infecciones que ponen en riesgo la vida eran bacterias aeróbicas Gram negativas, principalmente *E. Coli*, *Klebsiella Pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*, Gram positivas como *Stapylococo Aureus* y *Especies de Streptococos*.³⁶ (Figura 1)

En la actualidad y desde 1980's y 1990's, los Gram positivos predominan. El *Stapylococco coagulasa negativo* es el más comúnmente aislado en hemocultivo en los centros médicos. El origen generalmente es de fuente cutánea o de catéter venoso central, así como resultado de los regímenes de quimioterapia intenso hay

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

grados más severos de mucositis oral y diarrea, conduciendo a mayor afectación de las barreras mucosas y un riesgo incrementado de infección debido a la flora oral Gram positiva, además de los catéteres intravenosos que lo favorecen.

Figura 1: Bacteriemias de único-germen: Estudio EORTC-IATG

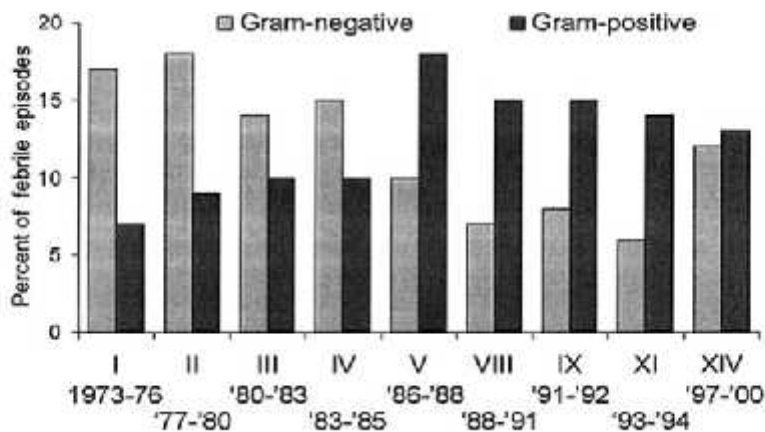


Figura 1 Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:e56.

Sin embargo la bacterias Gram negativas como *Enterobacteriaceae* (*E.Coli*, *Especies de Klebsiella* y *Especies Enterobacter*) y bacilos Gram negativo no fermentador (*Pseudomonas Aeruginosa* y *Stenotrophomonas sp*)¹⁰ se aíslan menos frecuentemente pero se consideran en la elección de la terapia empírica. Ya que se sabe desde hace varias décadas que la presencia de infección por Gram negativos principalmente *Pseudomona Aeruginosa*, implica un peor pronóstico que aquellos con infecciones con Gram positivos.

Los hongos con rara vez la causa de fiebre temprana en el curso de la neutropenia. Se sospecha de infección micótica cuando la fiebre persiste por 1 semana a pesar de haber recibido terapia antibiótica empírica. Las levaduras

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

principalmente Especies de *Candida*, típicamente causa infecciones en la mucosa superficial. Las infecciones por *Candida* diseminada es poco frecuente. Los Mohos como *Aspergillus* causan infecciones pulmonares y sinusales con duración prolongada típicamente después de 2 semanas de neutropenia. (Tabla 4)

TABLA 4. Patógenos comunes en pacientes neutropénicos

Bacteria	Descripción
Cocco Gram positivo (ejem. Staphylococo coagulasa negativo, Staphylococo Aureus, Streptococo, Enterococco)	Los factores de riesgo que incluyen éstos es interrupción en la integridad de la piel y presencia de catéter venoso central.
Enterobacterias (E. coli, Klebsiella P)	La mayoría se origina del tracto GI y menos común del tracto urinario o catéter venoso central
Bacilo Gram negativo no fermentadores (ejem. <i>Pseudomona Aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas Maltophilia</i>)	Estos organismos son asociados típicamente al cuidado de la salud y frecuentemente alberga genes resistentes a los medicamentos
Bacilo Gram positivo (Bacilo, <i>Corynebacterium</i>)	Este la mayoría está relacionado al catéter venoso central.
<i>Hongos</i>	Descripción
Especies de Cándida	Históricamente es el hongo más común en

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

	pacientes con infecciones de alto riesgo. Sin embargo con el uso rutinario de la profilaxis anti levadura en los pacientes de alto riesgo en la práctica contemporánea, las infecciones por cándida difundidos son infrecuentes.
Especie Aspergillus	Es la causa más común de infección por moho en pacientes neutropénicos.
Agentes causantes de Murcomicosis (Rhizopus, Mucor)	Los factores de riesgo que se incluyen en estos es prolongación en la duración de neutropenia, el injerto contra la enfermedad del huésped y el uso previo de voriconazol para la profilaxis de infección micótica invasiva.

FUENTE: Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:e56.

DIAGNÓSTICO

Historia clínica completa, con especial atención a exposiciones recientes, contactos enfermos, viajes internacionales, lesiones, uso de antibióticos recientes y otros medicamentos, infecciones previamente documentadas.

La exploración física es sumamente importante en este rubro de paciente ya que debido a la neutropenia los signos y síntomas de infección son mínimos. ⁴¹

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Examinación física, con especial atención a la cavidad oral, senos paranasales, piel, faringe y accesos venosos, drenajes y catéteres, y la inspección del área perianal es crítica. El tacto rectal debe ser evitado en pacientes neutropénicos con la finalidad de prevenir el trauma de la mucosa y riesgo de infección por translocación de organismos que colonizan el intestino, tejidos blandos y sangre, sólo se realizará inspección del área perianal.

La fiebre puede ser el único síntoma, ya que el paciente neutropenia tiene habilidad reducida para generar una respuesta inflamatoria. ⁴¹

En cuanto a la toma de la temperatura se prefiere la oral, sin embargo puede ser dolorosa en pacientes con mucositis oral y puede sobreestimar la temperatura corporal comparada con la toma de la temperatura en la membrana timpánica. ²¹

La toma de temperatura rectal debe de ser evitada.

Los estudios de laboratorio y cultivos que deben ser tomados de forma inicial son:

- ❖ Biometría hemática completa con conteo diferencial de leucocitos.
- ❖ Creatinina sérica y nitrógeno ureico.
- ❖ Electrolitos séricos.
- ❖ Enzimas hepáticas y bilirrubina total.

Cultivos:

+IDSA recomienda al menos dos hemocultivos de cada lumen si existe catéter venoso central y uno de vena periférica. ^{10, 11}

Si no hay vía central se deberán tomar dos hemocultivos de diferentes sitios periféricos, ya que hay estudios que demuestran que con dos hemocultivos se

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

detectan del 80-90% de los patógenos, mientras que en más de tres hemocultivos se identifica >96% de los patógenos. ^{10, 22,23.}

Cuando los hemocultivos obtenido de catéter venoso central crecen al menos dos horas antes que los obtenidos de vía periférica, esto sugiere altamente que se trata de infección asociada a catéter. ²⁴

Si la fiebre persiste a pesar de haber iniciado terapia antibiótica empírica, se deberán tomar 2 hemocultivos pueden obtenerse durante los dos siguientes días. Los expertos no recomiendan realizar hemocultivos diarios después de estos dos días a menos que exista un cambio en el estado clínico del paciente. (Tabla 5)

Radiografías:

Se debe obtener en todos los pacientes con síntomas y signos respiratorios. La Tomografía de tórax debe ser considerado en los pacientes con alto riesgo y que la radiografía de tórax es negativa especialmente si la fiebre persiste y si no hay sitio identificado de la infección.

En un estudio, la tomografía torácica de alta resolución mostró infiltrados pulmonares en más de la mitad de pacientes neutropénicos con fiebre persistente quienes tenían radiografía de tórax inicial normal. ²⁵

Tomografía de senos paranasales en pacientes de alto riesgo para evaluar infección fúngica invasiva oculta.

Tomografía de abdomen en pacientes con neutropenia febril recrudesciente quienes tienen dolor abdominal y/o diarrea para evaluar la posibilidad de colitis neutropénica.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

MANEJO

Desde 1980s con los nuevos antibióticos de amplio espectro ha cambiado la expectativa de vida de los pacientes con neutropenia, se han expandido las opciones y se ha incrementado la eficacia y seguridad del tratamiento del paciente con neutropenia febril. ^{42,43.}

Hasta la aparición de las cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima y cefoperazona) así como de carbapenémicos, la mayoría de los pacientes eran tratados con aminoglucósido y uno o dos B-lactámicos.

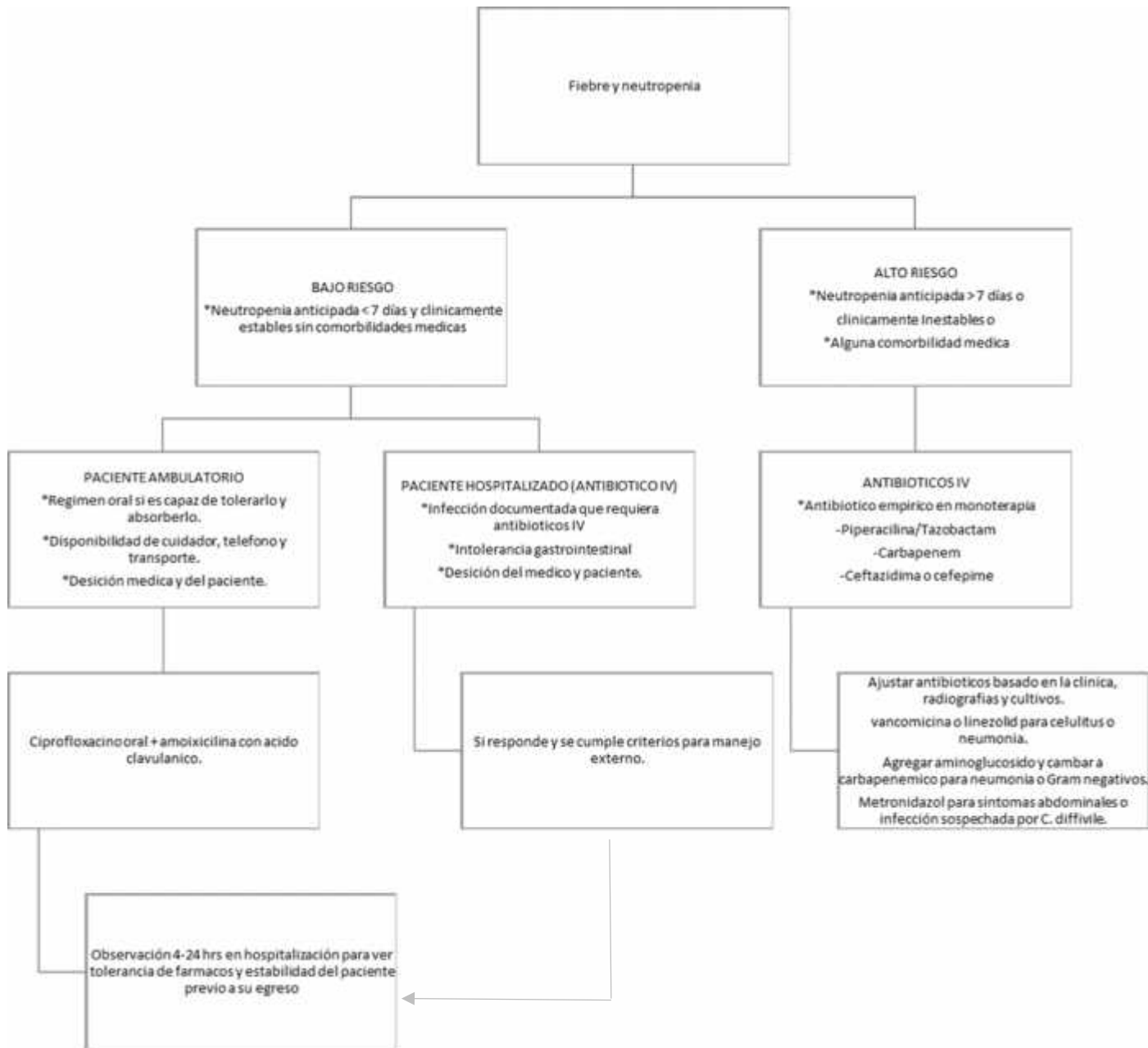
Debido a que las cefalosporinas de tercera generación tiene cobertura contra *Enterobacteriaceae*, *Pseudomona Aeruginosa* y algunos Gram positivos la monoterapia puede ser segura y costo-beneficio alternativo a los regímenes combinados con aminoglucósido. ⁴⁴

Las fluoroquinolonas (ciprofloxacino) tiene actividad en contra de algunos Gram negativos, incluyendo *P. Aeurginosa*, y un número de microorganismos Gram positivos. Sin embargo tiene actividad limitada contra *Streptococos* y ninguna contra anaerobios.

Lo inicial en el manejo es clasificar de acuerdo a las escalas previamente comentadas, si el paciente se encuentra en alto o bajo riesgo. Ya que en base a la estratificación del riesgo es el tipo de antibióticos empíricos, la vía por la cual se administrará, el sitio de administración (ambulatorio o intrahospitalario) y la duración del mismo. ^{10.} (Figura 2)

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

FIGURA 2. Manejo de la neutropenia febril



Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:e56.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

TABLA 5. Pruebas de microbiología de diagnóstico recomendadas para la evaluación de la fiebre neutropénica

Muestra de cultivo	Comentarios
Heces	Estudio de la toxina <i>Clostridium difficile</i> debe ser obtenido si la diarrea está presente en una muestra de heces para cultivos bacterianos o los óvulos y el examen de parásitos debe enviarse sólo si hay antecedentes de viaje reciente o residencia en zonas endémicas.
Orina	Los cultivos de orina deben ser enviadas si están presentes signos o síntomas de infección de las vías urinarias. Los cultivos de orina también pueden ser útiles en los pacientes con un catéter urinario en su lugar; sin embargo los resultados del cultivo de orina deben ser interpretados con cuidado en estos pacientes, ya que la bacteriuria asintomática es frecuente en pacientes con sondaje.
LCR	Análisis y cultivos LCR están indicadas cuando se sospecha de meningitis La transfusión de plaquetas se debe dar antes de la punción lumbar si hay trombocitopenia.
tejidos de la piel y blandos	La aspiración de colecciones subcutáneas de fluidos, tinción de Gram y cultivos o la biopsia de las lesiones cutáneas sospechosas de estar infectadas, se debe realizar.
muestras respiratorias	Las muestras para cultivo bacteriano de rutina deben ser enviadas si el paciente tiene una tos productiva. BAL se recomienda para los pacientes con un infiltrado de causa incierta visible en las imágenes en el pecho; para estos pacientes, BAL debe enviarse por microbacterias, y las manchas y hongos de cultivos bacterianos, así como mancha <i>Pneumocistis jiroveci</i> o PCR y PCR viral según la época del año. (influenza o el virus respiratorio sincial PCR en los meses de invierno). La consulta con un especialista en enfermedades infecciosas, se recomienda en estos casos complicados.

FUENTE: Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:e56.

También es importante sospechar el sitio de infección en base a la sintomatología ya que de esto también dependerá el esquema inicial de tratamiento.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Se recomienda iniciar tratamiento empírico con cobertura antibiótica para microorganismos Gram positivos y Gram negativos.

Existen diversos estudios que comparan regímenes de tratamiento profiláctico antimicrobiano y antifúngico. Por ejemplo cefepime solo o como terapia dual en combinación con amikacina ¹¹, profilaxis anti fúngica para Leucemia Mieloide Aguda o síndrome mielodisplásico el posaconazol previene infecciones fúngicas invasivas más efectivamente que el fluconazol e itraconazol y mejora la sobrevida global. Sin embargo tiene efectos adversos más serios en el grupo de posaconazol ¹².

MANEJO DE LOS PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL CON BAJO RIESGO

Más frecuente en pacientes con tumores sólidos.

Los pacientes de bajo riesgo sin comorbilidades significativas pueden ser manejados con terapia oral empírica con la combinación ciprofloxacino y amoxicilina ácido clavulánico (AI).

Otros regímenes son:

- ❖ Levofloxacino en monoterapia.
- ❖ Ciprofloxacino + Clindamicina.

También pueden recibir las primeras dosis de la terapia antibiótica intravenosa y cambiar a oral. ¹⁰

Deben tener un cuidador las 24 horas del día y fácil acceso a un hospital al cual llegue en 1 hora. Requieren monitoreo diario, si la fiebre persiste por 48 hrs debe de hospitalizarse para recibir antibiótico intravenoso.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Los pacientes que reciben profilaxis con fluoroquinolonas no deben recibir tratamiento antibiótico empírico oral con fluoroquinolonas, es recomendado iniciar B-lactámico.

En una serie grande, el tratamiento oral para pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo, el 80% de los pacientes se consideró exitosa y en el 20% los pacientes requirieron re-admisión al hospital, por fiebre persistente. Los factores predictivos de re-admisión hospitalaria son: Edad > 70 años, grado de mucositis > 2, pobre estado funcional, cuenta de neutrófilos totales < 100 células/mm³ al comienzo de la fiebre.⁵⁷

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO APROPIADO PARA PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO

❖ Requieren hospitalización para terapia antibiótica intravenosa.

Monoterapia con agentes B-lactámico antipseudomona, como cefepime, carbapenémico (Imipenem o meropenem), o piperacilina tazobactam, es apropiado. **(IA)** ^{28,29}, porque estos agentes proporcionan cobertura de amplio espectro contra la mayoría de las bacterias Gram positivas y Gram negativas así como anaerobios. La ceftazidima ya no es considerada por la mayoría de los centros como un antibiótico confiable para monoterapia en la neutropenia febril por su baja potencia y actividad contra Gram negativos y algunos Gram positivos como Estreptococo ³⁰⁻³².

Un metanálisis encontró una ventaja significativa de la monoterapia con B-lactámicos sobre la combinación de B lactámico y aminoglucósido, ya que muestra menos efectos adversos y menos morbilidad, pero similares tasas de sobrevida.⁵⁴

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Las fluoroquinolonas, aminoglucósidos y vancomicina pueden ser agregados al régimen inicial en el manejo de pacientes severamente enfermos con condiciones comórbidas. Sin embargo dichos agentes no pueden ser utilizados como monoterapia para la cobertura empírica.

Como se comentó anteriormente las fluoroquinolonas, en especial el ciprofloxacino no es adecuado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril debido a su débil actividad contra Gram positivos, principalmente *Streptococo Viridans*. En combinación con Vancomicina o clindamicina es una adecuada opción en caso de alergia a B-lactámicos.

Ningún régimen antimicrobiano empírico ha emergido como claramente superior a otros para el manejo inicial de la neutropenia febril a pesar de los estudios que se han realizado desde hace décadas. Sin embargo, para los pacientes que continúan con neutropenia por una semana o más, la terapia antimicrobiana de amplio espectro durante la duración de la neutropenia es más eficaz que regímenes de corto espectro o cursos cortos de antibiótico. ³⁸

Pacientes con neutropenia sin fiebre, que presentan signos y síntomas nuevos que sugieran infección deben ser evaluados y tratados como pacientes con neutropenia febril de alto riesgo. ¹⁰.

INFECCIONES DOCUMENTADAS:

❖ **BACTEREMIA POR GRAM NEGATIVOS:** Se recomienda iniciar con B-lactámico o carbapénemico más aminoglucósido o fluoroquinolonas para cobertura inicial amplia.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

- ❖ **NEUMONÍA EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS:** Debe de tratarse como una neumonía adquirida en la comunidad. B-lactámico o carbapénemico más aminoglucósido o fluoroquinolona antipseudomona. Si existe hipoxemia, o infiltrados pulmonares extensos o si se sospecha MRSA se debe agregar vancomicina o linezolid.
- ❖ **ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA:** Dolor abdominal intenso, en el cuadrante inferior derecho, se puede iniciar con piperacilina/tazobactam o carbapenem o la combinación de una cefalosporina antipseudoma más metronidazol.

TIEMPO ÓPTIMO PARA LA ADMINISTRACIÓN DEL ANTIBIÓTICO EMPÍRICO

La neutropenia febril debe ser tratada como una urgencia en pacientes que tienen neoplasias. Los pacientes de Alto riesgo deben ser hospitalizados para iniciar tempranamente terapia antimicrobiana oral. Las guías internacionales recomiendan la administración de terapia antibiótica dentro de los 60 minutos de la presentación en pacientes con neutropenia febril inmediatamente después de que los hemocultivos sean obtenidos y antes de que se realice cualquier estudio adicional.

Estudios recientes de pacientes con neutropenia febril se documentó una mortalidad de 70% cuando el inicio del antibiótico se retrasó.²⁶

La mortalidad intrahospitalaria entre pacientes adultos con sepsis o choque séptico disminuyó de 33 al 20% cuando el tiempo entre la evaluación inicial y la terapia

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

antimicrobiana adecuada fue de una hora o menos comparada con más de una hora.²⁷

INDICACIONES PARA AGREGAR TRATAMIENTO CON COBERTURA DE GRAM POSITIVOS AL RÉGIMEN ANTIBIÓTICO INICIAL

A pesar de que los microorganismos Gram positivos predominan como causa de bacteriemia en los pacientes con neutropenia febril, la cobertura contra Gram positivos como parte del régimen inicial no está indicado, esto se basa en múltiples estudios aleatorizados que comparan regímenes empíricos iniciales con y sin vancomicina no mostraron disminución significativa ni en la duración de la fiebre ni en la mortalidad global.^{54,55, 56.}

Se debe considerar ciertos factores de riesgo para desarrollar bacteriemia severa por *Streptococo viridans* durante la neutropenia:

+Mucositis gastrointestinal. + Uso de Ceftazidima + Profilaxis con ciprofloxacino o levofloxacino.

Del 10-25 % de los *Streptococo viridans* son resistentes a penicilina y algunos tienen susceptibilidad disminuida a la fluoroquinolonas.

Agregar vancomicina (linezolid, o daptomicina) en los siguientes casos:

Sospecha clínica de infección relacionad al catéter.

Infección cutánea o de tejido blando.

Neumonía documentada radiográficamente.

Colonización conocida por MRSA o neumococo resistente a penicilina o cefalosporinas, *Enterococcus* resistente a Vancomicina.

Hemocultivo positivo para gérmenes Gram positivos.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Inestabilidad hemodinámica u otros datos de sepsis grave.

Mucositis severa, si se administró profilaxis con fluoroquinolona o si ceftazidima se empleó como terapia empírica.

No utilizar daptomicina si se trata de neumonía ya que es inactivado por el surfactante pulmonar.

Los niveles de vancomicina y de creatinina sérica deben de monitorizarse para ajustar el tratamiento. El linezolid causa mielosupresión, puede dañar las plaquetas y disminuir la recuperación de los neutrófilos, particularmente cuando es dado por más de 14 días. El incremento en los niveles de CPK en los pacientes que reciben daptomicina por lo que el monitoreo semanal sérico está indicado.

Si la vancomicina es agregada como parte del régimen inicial en base a las indicaciones previamente comentadas, debe ser suspendido 48 hrs después de si no se aisló bacterias Gram positivas resistentes. Los agentes contra Gram positivos nuevos tampoco debe de utilizarse como profilácticos únicos e iniciales, el uso juicioso de la Vancomicina es debido a su sobreuso ha generado resistencia farmacológica por parte de *Enterococcus sp* y *S. Aureus*.

Sin embargo en el estudio realizado por Paterson³⁰ en 2001, el inicio temprano de la vancomicina reduce la mortalidad. Así como la infección por Neumococo, puede causar infección fulminante si no se reconocen tempranamente y se trata oportunamente con antibióticos apropiados, esto puede hacer que iniciar la vancomicina al régimen de tratamiento hasta que las susceptibilidades a los antibióticos se obtengan y se ajuste la cobertura.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

No hay ventaja de la adición empírica de vancomicina de persistencia o recrudescencia de la fiebre y neutropenia. Un estudio aleatorizado prospectivo evaluó la vancomicina vs placebo adicionado al esquema antibiótico empírico inicial con piperacilina-tazobactam después de 48-72 hrs de persistencia de la fiebre no mostró diferencia en el tiempo de desaparición de la fiebre.

CUANDO AGREGAR ANTIFUNGICO

Los estudios clínicos aleatorizados, revelaron que la terapia empírica anti fúngica es efectiva especialmente para pacientes con neutropenia quienes fueron tratados durante 7 días con terapia antibiótica empírica pero permanecen con fiebre o después de permanecer afebriles recurre la fiebre. ^{6,7, 37.}

IDSA, recomienda que la terapia anti fúngica se adicione a la terapia antibiótica de amplio espectro cuando la ha recibido por 4-7 días y persiste con fiebre o en pacientes que se espere una neutropenia > 7 días. ¹⁰

Las infecciones invasivas por mohos, incluyendo Aspergilosis, Zigomicosis y Fusariosis ocurren casi exclusivamente en pacientes con alto riesgo y con neutropenia profunda que dura más de 10-15 días.

El mayor riesgo son los pacientes tratados por Leucemia Mieloide Aguda; para quienes la incidencia de infección por Moho invasivos es de 20 veces más que lo visto en pacientes con Linfoma o Mieloma múltiple.

Fluconazol es útil solo para tratamiento en contra de *Candida* y carece de actividad en contra de infecciones por mohos como *Aspergillus* o *Mucor*. Voriconazol y posaconazol son alternativas viables por su actividad antimoho, si el paciente es capaz de tolerarlo.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

La absorción oral del posaconazol es altamente dependiente de la ingesta de comida rica en grasa con cada dosis. Los pacientes que reciben esta profilaxis requieren monitorización frecuente de los niveles del fármaco, pruebas de funcionamiento hepático y electrocardiograma por riesgo de prolongación de QT.

La toxicidad de anfotericina B desoxicolato es una opción menos deseable para el uso profiláctico.

Aunque la caspofungina es eficaz y bien tolerada, el alto costo y la administración parenteral limitan su uso rutinario como profilaxis.

En pacientes que recibieron profilaxis con fluconazol infección por *Cándida* resistentes, tales como las debidas a *Candida krusei* y *Candida glabrata*, o una infección invasiva por moho es más probable porque el fármaco carece de actividad anti-moho.

No se recomienda profilaxis en pacientes de bajo riesgo con neutropenia esperada < a 7 días.

Dos pruebas de suero de hongos de diagnóstico, el B- (1-3) -D prueba de glucano y la prueba de galactomanano, puede ayudar en la detección de común infecciones fúngicas invasivas. Ellos no son recomendables para pacientes de bajo riesgo. La sensibilidad de una sola prueba de suero es extremadamente bajo, y un único resultado negativo no debe ser usado para descartar el diagnóstico de una infección fúngica invasiva. El monitoreo sérico serial para cualquiera de estos elementos de pared por hongos puede ser se utiliza para guiar la iniciación de la terapia antifúngica preventiva en pacientes de alto riesgo.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

El B(1-3) glucano detecta la mayoría de los patógenos fúngicos relevantes, incluyendo *Candida sp*, *Aspergillus sp*, *Pneumocystis sp*, y *Fusarium sp* (pero no los agentes *Zygomycetes* o especies de *Cryptococcus*), con altos niveles de sensibilidad y especificidad reportados en estudios pequeños.

Entre los pacientes con AML o MDS que reciben quimioterapia, B- (1-3) -D glucano se ha encontrado 63% -90% sensible y 0,95% específico para la detección temprana de probada o probable las infecciones por hongos, incluyendo candidiasis, fusariosis, tricosporonosis y la aspergilosis.

Es de destacar que la hemodiálisis, la hemólisis, la turbidez del suero, la hiperlipidemia, bilirrubina visible, el uso de productos sanguíneos,(incluyendo la inmunoglobulina y la albúmina), bacteriemia y la exposición de la muestra de gasa puede confundir la interpretación de la prueba.

El ensayo de galactomanano sólo detecta especies de *Aspergillus* (y especies de *Penicillium*, que es un agente patógeno común en los Estados Unidos) y no detecta otros hongos patógenos, aunque reactividad cruzada con *Histoplasma capsulatum* se ha descrito.

En varios estudios de prospectivos, la prueba de galactomanano sérico seriada en pacientes de alto riesgo, la sensibilidad ha oscilado ampliamente entre diferentes poblaciones de pacientes y ha dependido de la densidad óptica de corte utilizado para definir una prueba positiva.

En los pacientes con neoplasias hematológicas o TPH, la sensibilidad galactomanano era sólo el 58% -65% y especificidad era sólo el 65% -95%. La prueba debe ser usada sólo para pacientes con riesgo de infección por

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Aspergillus. El rendimiento de la prueba de galactomanano se puede confundir con el uso concomitante combinaciones de B-lactámicos / B-lactamasa, como tazobactam piperacilina (falsos positivos) o agentes antifúngicos antimoho (falsos negativos).

El trabajo preliminar ha sugerido que la detección de galactomanano en el líquido bronquioalveolar puede ser un útil con una excelente especificidad y 80% de sensibilidad, en comparación con 50% de sensibilidad para el cultivo de hongos BAL.

MODIFICACION DE ANTIMICROBIANOS DURANTE EL CURSO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL¹⁰

La modificación debe realizarse basado en datos clínicos y microbiológicos. (II A)

En el paciente que presenta fiebre persistente inexplicable, pero por lo demás estable requiere cambio en el régimen de la terapia antibiótica empírica inicial y ajustar de acuerdo a los hallazgos de estudios microbiológicos. (IA)

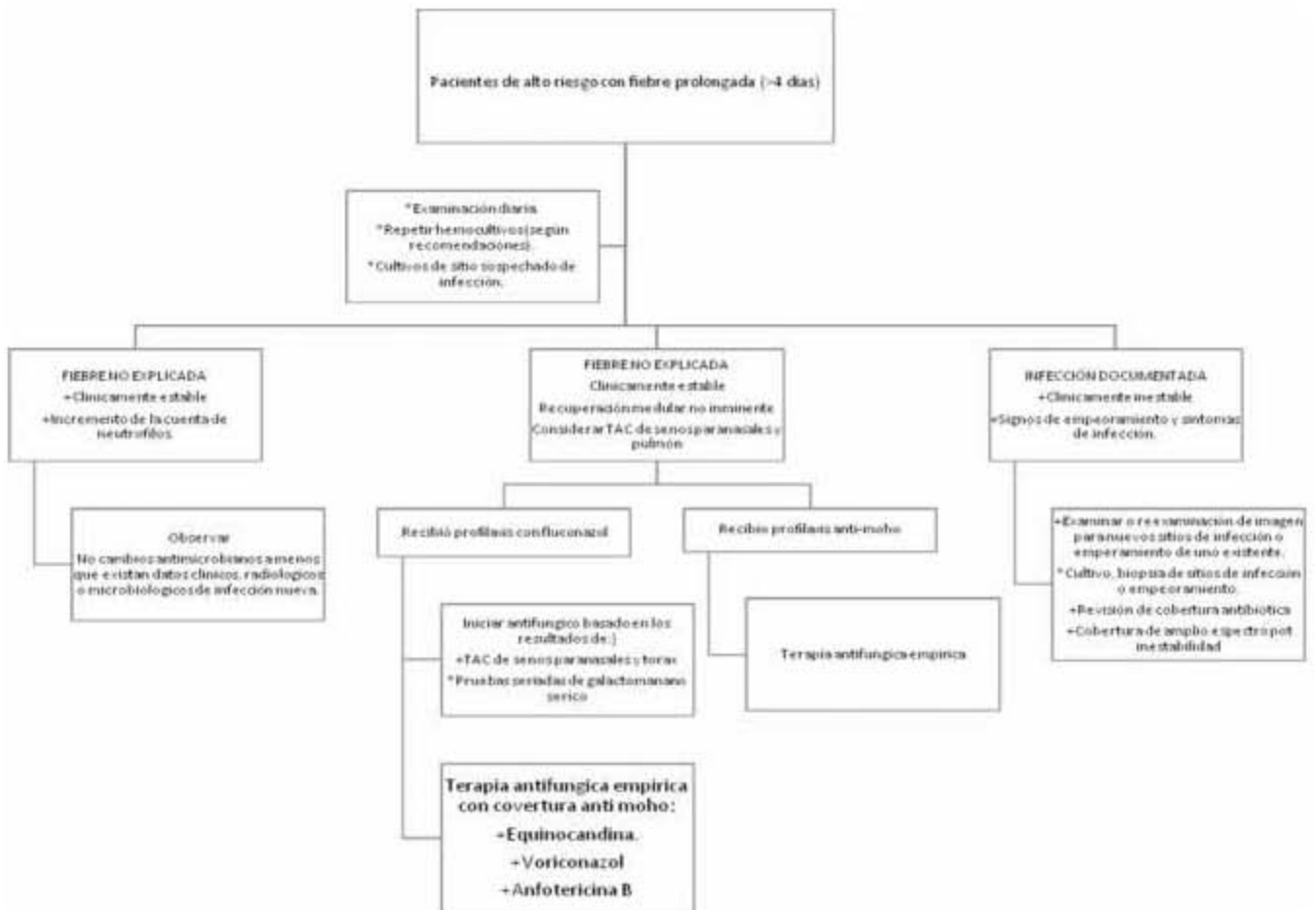
Si se inició vancomicina, como parte de la terapia antimicrobiana inicial debe de suspenderse después de 2 días si no hay evidencia de infección por Gram positivos. (IIA).

Pacientes hemodinámicamente inestables después de las dosis iniciales con agentes estándar para neutropenia febril, el régimen debe de ser ampliado incluyendo cobertura para Gram positivos y negativos resistentes, y bacterias anaerobias y hongos. (IIIA)

Los pacientes de bajo riesgo que iniciaron tratamiento intravenoso u oral en el hospital y están estables se puede simplificar su tratamiento. (IA)

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Figura 3. Pacientes de alto riesgo con fiebre después de 4 días con antibiótico empírico.



Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52:e56.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

El cambio de antibiótico intravenoso a oral puede realizarse si el paciente está clínicamente estable y si la absorción intestinal es adecuada. (IA)

La cobertura con terapia anti fúngica debe ser considerada en pacientes de alto riesgo quienes tienen fiebre persistente durante 4-7 días de régimen antibiótico de amplio espectro y que el origen de la fiebre no se halla identificado. (IIA)

Con antibióticos empíricos en pacientes con malignidades hematológicas, la desaparición de la fiebre sucede a los 5 días, en cambio en pacientes con tumores sólidos y que son de bajo riesgo ocurren a los 2 días.

CUANDO SUSPENDER LOS ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS

-Hasta la resolución de la neutropenia (al menos >500 neutrófilos totales) y 2 días sin fiebre (II-B). Esto está basado en el hallazgo de que en algunos pacientes la fiebre inicial no tiene un origen infeccioso bien definido y desaparece durante siete días después de iniciado el tratamiento antibiótico; tenía una alta frecuencia de recurrencia de la fiebre o infección que en pacientes que fueron tratados hasta la resolución de la neutropenia. ⁵Más preocupante, es que los pacientes con fiebre recurrente o persistente y continua con neutropenia después de la suspensión de la terapia antibiótica empírica en el día siete tenían una incidencia más alta de hipotensión e infección sistémica. ⁶

Estos estudios sugieren que la terapia antibiótica debe ser continuada hasta la resolución de la neutropenia, aunque el sitio de infección no se haya definido clínicamente ni microbiológicamente.

Para infecciones documentadas como:

-Neumonía, infección de tejidos blandos y bacteriemia requiere de 10-14 días.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

En pacientes de bajo riesgo sin infección documentada, continúa la terapia antibiótica hasta la resolución de la fiebre y la neutropenia. Para pacientes quienes recibieron tratamiento intravenoso, que puedan cambiar a tratamiento oral con amoxicilina-ac. Clavulánico y ciprofloxacino es recomendado para pacientes de bajo riesgo que se mantenido afebril durante 3 días continuos después de haber iniciado el tratamiento y que estén clínicamente estables.

OTRAS RECOMENDACIONES EVALUADAS

Debido a que el tracto respiratorio y gastrointestinal, así como la piel, son los mayores reservorios de patógenos potenciales y un foco de infección en pacientes con neutropenia, varios regímenes de descontaminación también han sido tópico de investigación durante 1960 y 1970s. Aunque los ambientes totalmente protegidos (flujo aéreo laminar, la administración oral de antibióticos no absorbibles y descontaminación cutánea). Reduce la incidencia de infección, el utilizarlas es incómodo y costosos, actualmente están en desuso.

Administrar heparina y vancomicina en los catéteres puede reducir el aislamiento de microorganismos pero no está claro si esta estrategia disminuya la frecuencia de infecciones sistémicas.⁴⁵

Aunque el riesgo de infección puede ser menor en pacientes con dispositivos implantados subcutáneamente que los implantados externamente que requieren diariamente instilación de heparina. Un estudio prospectivo aleatorizado comparó los dos tipos de dispositivos sin encontrar diferencia en la incidencia de complicaciones infecciosas y no infecciosas.⁴⁶ Por lo anterior la elección del tipo

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

de dispositivo debe ser basado en la preferencia del paciente y el tipo de terapia que se va a administrar.

MORTALIDAD DURANTE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA

En la actualidad, el tratamiento de pacientes con neutropenia febril ha mejorado de forma muy importante, principalmente en lo relacionado al control de infecciones bacterianas. En el 8avo European Organisation for Research and Treatment of Cáncer, la tasa global de mortalidad disminuyó de 21% a 7%. En particular las muertes a 30 días debido a cualquier causa en pacientes con bacteriemia con Gram positivos y negativos son de 10% y 6% respectivamente ⁵⁰. Estos datos demuestra una mejora dramática en comparación con un estudio clásico de bacteriemia debido a organismos Gram negativos realizado en 1962, en el cual la tasa de mortalidad en pacientes con enfermedad subyacente severa era de 90%.⁵¹ En un estudio posterior en 1978, > del 20% de los pacientes con sepsis por Gram negativos y 15% de los pacientes con sepsis por Gram positivos murieron. ⁵² Aunque existen múltiples factores para esta mejoría, la principal es la administración temprana de antibiótico de amplio espectro.

PROFILAXIS ¿A QUIENES Y CON QUÉ?¹⁰

Profilaxis con fluoroquinolona, debe ser considerada para pacientes de alto riesgo con duración esperada prolongada de neutropenia y neutropenia profunda. (BI). Se considera que la población con más riesgo es la que se somete a quimioterapia de inducción a la remisión en leucemia aguda y los receptores de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Sin embargo por la heterogeneidad

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

de la población estudiada persiste la controversia sobre qué grupo de pacientes son los candidatos más apropiados para profilaxis con fluoroquinolona.

Levofloxacino y ciprofloxacino, han sido evaluados más ampliamente, el levofloxacino se prefiere en situaciones con riesgo incrementado de mucositis oral relacionado a infección por *Streptococo* del grupo viridans.

No se recomienda agregar antibiótico con cobertura para Gram positivos al utilizar fluoroquinolona.

La mayoría de los médicos inician el tratamiento profiláctico en el día después de la administración de la última dosis de quimioterapia y se suspende después de la resolución de la neutropenia.¹¹

Un estudio grande, aleatorizado, examinó la profilaxis con fluoroquinolona en pacientes de bajo riesgo con tumores sólidos o linfoma y mostraron una reducción del 33% en episodios febriles por ciclo de quimioterapia pero ningún efecto en infecciones documentadas.^{58, 59.}

Por lo anterior en los pacientes de bajo riesgo en quienes se anticipa duración de la neutropenia menor a 7 días no requieren profilaxis antimicrobiana.

Profilaxis anti fúngica en pacientes de Alto riesgo:

La profilaxis anti fúngica contra *Cándida* es recomendado en receptores de Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas, pacientes que reciben inducción citotóxica, consolidación o quimioterapia de salvamento para Leucemia Mieloide Aguda. Los regímenes aceptados son: Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungina, y caspofungina. (IA)¹⁰

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Profilaxis para *Aspergillus*, debe ser considerada para pacientes seleccionados: mayores de 13 años que se someten a quimioterapia intensa para Leucemia Mieloide Aguda o Síndrome Mielodisplásico en cuales el riesgo de Aspergilosis invasiva sin profilaxis es sustancial (IB).¹⁰ (Itraconazol, voriconazol y posaconazol).

Bajo riesgo:

No está indicada la profilaxis anti fúngica.

La epidemiología de la candidemia ha cambiado debido al amplio uso de la profilaxis con fluconazol, lo cual ha conducido a un incremento en otras especies de *Candida* (*C. glabrata* y *C. krusei*) menos susceptibles a fluconazol. Por lo cual se ha sugerido otros fármacos:

Profilaxis con caspofungina y micafungina es eficaz y bien tolerada.

RECOMENDACIÓN DE TERAPIA ANTIVIRAL

La terapia antiviral con Aciclovir oral está recomendada en Herpes Virus simple positivo que se somete a trasplante de alogénico de células madres hematopoyéticas o Quimioterapia de inducción o re inducción en Leucemia Aguda, y se mantendrá hasta que mejore la cuenta de glóbulos blancos o resuelva la mucositis.

El tratamiento para Virus de Varicela Zoster solo está indicado en caso de enfermedad viral activa.

Vacunación anual con vacuna inactivada contra la Influenza es recomendada para todos los pacientes que están siendo tratados por cáncer. El tiempo óptimo de aplicación no está bien determinado, pero las respuestas serológicas son mejores

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

entre los ciclos de quimioterapia (> de 7 días desde la última aplicación) o más de 2 semanas antes de que la quimioterapia comience **(III B)**.

ROL DEL FACTOR ESTIMULANTE DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

-Puede ser considerado en pacientes en quienes el riesgo de neutropenia febril anticipado es > 20%. **(IIA)**

-No son habitualmente recomendados en el tratamiento de la neutropenia febril establecida. **(IIB)**

JUSTIFICACION

La neutropenia febril ocurre en más del 80% de las malignidades hematológicas posterior al tratamiento quimioterápico. En el Hospital General “Dr Miguel Silva” se tiene reportado en los últimos 5 años: 85 pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, 148 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y 185 pacientes con Enfermedad de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin de los cuales el 70-80% desarrollaron neutropenia febril. Por lo que se consideró importante evaluar el tratamiento empírico administrado en el Hospital General Dr. Miguel Silva; iniciado ante la presencia de un paciente con neutropenia febril después del tratamiento con quimioterapia que se basó en la administración de ciprofloxacino 800mgs al día y fluconazol 100mgs al día.

El estudio se pudo realizar en este hospital ya que como se mencionó previamente, se cuenta con los pacientes; los métodos diagnósticos son mínimamente invasivos y no tiene un costo mayor a lo establecido como protocolo de estudio ante un paciente con neutropenia febril posterior a la administración de quimioterapia. Además se contó con el apoyo del Laboratorio Clínico y

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Microbiológico, así como de los médicos residentes de Medicina Interna. Fue una investigación que tuvo un riesgo mayor al mínimo ya que se evaluó la eficacia de medicamentos en pacientes con neutropenia febril.

Tuvo beneficio para el paciente ya que al conocer la microbiología en el hospital se puede mejorar o cambiar el tratamiento empírico administrado al ingresar el paciente con neutropenia febril posquimioterapia y así disminuir gastos para el hospital en cuanto a estancia prolongada y requerimiento antibiótico de amplio espectro y por tiempo prolongado. La neutropenia febril es una patología que tiene cobertura por parte del Seguro Popular en esta institución en menores de 18 años, y la gran parte de los pacientes que se atienden en el Hospital son mayores, este estudio dará la pauta para gestionar mayor cobertura para este rango de edad en pacientes con neutropenia febril.

La pertinencia de realizar este estudio, fue que con sus resultados se puede implementar mejores medidas de tratamiento antibiótico empírico, gestionar la ampliación de la cobertura de esta patología en mayores de 18 años por el Seguro Popular, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la mortalidad incidiendo en la prevención conociendo específicamente la microbiología que predomina en el Hospital General Dr. Miguel Silva.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

OBJETIVO GENERAL

1. Evaluar la eficacia del tratamiento empírico administrado en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia en el servicio de Medicina Interna en el Hospital General Dr. Miguel Silva.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar la frecuencia, distribución y factores de riesgo en los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia.
2. Determinar la eficacia del tratamiento antibiótico empírico mediante datos clínicos y de laboratorio.
3. Correlacionar el tratamiento antibiótico empírico con los resultados de estudios microbiológicos.
4. Conocer los efectos adversos del tratamiento antibiótico empírico utilizado en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo o población.

Hombre y mujeres con Leucemia Mieloide o Linfocítica Aguda que hayan recibido quimioterapia y que desarrollen neutropenia febril.

Muestra.

Muestra no probabilística a conveniencia por periodo de Febrero, Marzo, Abril del 2016, en pacientes que desarrollaron neutropenia febril posterior a la administración de quimioterapia en el servicio de Urgencias y Piso de Medicina Interna.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Definición de las unidades de observación:

Mujeres y hombres de 15 años en adelante con Leucemia mieloide aguda o leucemia linfoide aguda que recibieron quimioterapia en las últimas 6 semanas, y como complicación presentaron neutropenia febril.

Criterios de inclusión:

Hombre y mujeres de 15 años en adelante.

Portador de hemopatía maligna: Leucemia Mieloide Aguda o Leucemia Linfoide Aguda.

Que hayan recibido quimioterapia en las 6 últimas semanas y que presenten temperatura = o > 38.3 C o 38.0 C sostenida por más de una hora.

Conteo de neutrófilos totales menores de 500 células/mm³ o un conteo de neutrófilos totales que se espera que disminuyan dentro de las próximas 48 hrs a menos de 500 células/mm³.

Que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

Menores de 15 años.

Que tengan neutropenia por otra causa.

Que no hayan recibido quimioterapia.

Que no acepten participar en el estudio.

Criterios de eliminación:

Que acepten participar en el estudio y que decida salir del mismo.

Alergia conocida al tratamiento antibiótico empírico.

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
“HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”**

Definición de variables y unidades de medida:

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
Identificar la frecuencia, distribución y factores de riesgo en los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia.	Edad	Cuantitativa discreta	Años.
	Genero	Cualitativa dicotómica	Hombre/Mujer.
	Tipo de Leucemia: +Leucemia linfoblástica aguda +Leucemia Mieloide Aguda	Cualitativa nominal.	Marcar con una cruz.
	Esquema de quimioterapia recibida: +LARSON +AIDA +7+3 +Otro	Cualitativa nominal.	Marcar con una cruz.
	Tiempo de diagnóstico de la hemopatía	Cuantitativa discreta	Días
	Escala de	Cualitativa ordinal	0-IV.

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
"HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"**

	funcionalidad: ECOG		
	Episodio de neutropenia febril posquimioterapia previa.	Cualitativa dicotómica	Si No
	Día de presentación del nadir posquimioterapia	Cuantitativa discreta	Días.
	Tiempo de hospitalización actual	Cuantitativa discreta.	Días
	Comorbilidades	Cualitativa dicotómica	Si/No
	Tipo de comorbilidades: +Diabetes Mellitus. +Hipertensión arterial. +Cardiopatía. +Neumopatías.	Cualitativa nominal	Marcar con cruz.

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
“HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”**

	Neutrófilos totales al inicio del tratamiento antibiótico empírico.	Cuantitativa discreta	Células/mm3.
	Recibió antibiótico empírico a base de ciprofloxacino y fluconazol	Cualitativa dicotómica	Si/No
Determinar la eficacia del tratamiento antibiótico empírico mediante datos clínicos y de laboratorio.	A febril 48hrs después del inicio del tratamiento antibiótico empírico.	Cualitativa dicotómica	Si/No
	Mejoría los síntomas 48hrs después de inicio del tratamiento empírico.	Cualitativa dicotómica.	Si/No
	Identificación del foco infeccioso	Cualitativa dicotómica	Si/No
	Sitio de infección +Urinario	Cualitativa nominal	Marcar con cruz.

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
“HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”**

	+Pulmonar +Digestivo +Piel y tejidos blandos +Neurológico +Otros		
	Requirió cambio de esquema antimicrobiano	Cualitativa dicotómica	Si/No
	Indicación de cambio de antibiótico: +Persiste con fiebre después de 48 hrs de inicio del tratamiento +Inestabilidad +Por resultados de estudio microbiológico.	Cualitativa nominal	Marcar con una cruz.
	Muerte	Cualitativa dicotómica	Si/No

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
"HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"**

Correlacionar la sensibilidad del tratamiento antibiótico empírico con los resultados de estudios microbiológicos.	Correlacionan positivamente.	Cualitativa dicotómica	Si/No.
Conocer si se presentan efectos adversos del tratamiento antibiótico empírico utilizado en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia.	Náusea	Cualitativa dicotómica	Si/No.
	Vómito	Cualitativa dicotómica.	Si/No
	Reacción dermatológica	Cualitativa dicotómica	Si/No

DESCRIPCIÓN DE VARIABLE:

ECOG:

0: Asintomático y capaz de realizar un trabajo y actividades cotidianas.

I: Síntomas que le impiden realizar trabajos arduos. Permanece en cama durante las horas de sueño nocturno.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN "HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"

II: No es capaz de desempeñar cualquier trabajo. Permanece encamado durante varias horas al día pero no más de 50% del día.

III: Encamado más del 50% del día.

IV: Permanece encamado el 100% del día.

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA:

LARSON:

Ciclofosfamida 1200mg/m² día 1.

Daunorrubicina 60mg/m² IV día 1,8,15.

Vincristina 2mgs/m² IV día 1,8,15, 22.

Prednisona 60mg/m² vo día 1 al 28.

Citarabina 40mg intratecal día 1, 8, 15, 22.

Dexametasona 8mg intratecal día 1,8,15,22.

Metotrexate 15mg intratecal día 1,8,15, 22.

AIDA

ATRA (45 mg/m² /d hasta la remisión completa)

Idarubicina (12 mg/m² /d días 2, 4, 6 y 8; se suprime el día 8 en pacientes de edad superior o igual a 60 años).

Esquema 7+3

Ondansetrón 8mgs IV c 8 hrs por 8 días.

Citarabina 100mg/m²/sc cada 24 hrs por 7 días.

Doxorrubicina 45mgs/m²/sc por 3 días.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Nadir se usa para hacer referencia al recuento hematológico (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) más bajo para un paciente dado en un periodo determinado, se presenta entre el 5to y décimo día después de iniciada la quimioterapia.

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se identificaron los pacientes que ingresaron al servicio de Urgencias o a 4to piso (Medicina Interna) procedentes de la consulta externa de Hematología que presentaran neutropenia febril como complicación de la aplicación de quimioterapia y que la hayan recibido en las últimas 6 semanas. En coordinación con los médicos residentes de Medicina Interna se realizó interrogatorio y exploración física, para situar el sitio probable de proceso infeccioso, factores de riesgo como tipo de leucemia, tiempo de diagnóstico, tipo de esquema quimioterápico que recibió, y si ha presentado neutropenia febril u otro proceso infeccioso en ciclo previo de quimioterapia si es el caso. Se tomaron estudios básicos de laboratorio (Biometría hemática, Química sanguínea, electrolitos séricos) hemocultivos, uro cultivo y cultivo de expectoración según fueran pertinentes los datos clínicos del paciente. Se evaluó la eficacia del antibiótico empírico a base de ciprofloxacino y fluconazol mediante el cuestionario que se encuentra plasmado en la hoja de recolección de datos. Se analizaron los resultados obtenidos en base al objetivo general y los específicos y se presentó el reporte final.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Prueba piloto: No se realizó

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información:

Estadística descriptiva se utilizaron medidas de tendencia central, medidas de dispersión, proporciones y porcentajes.

Estadística inferencial medidas de tendencia central.

Tablas y Gráficos.

Programa estadístico SPSS versión 22.

Aspectos éticos:

El proyecto se realizó con pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen para la investigación y para la salud en su título quinto; capítulo único del artículo 100, publicado en el Diario oficial de la federación el 7 de febrero de 1984, con última reforma publicada el 24/04/13, respetando la Declaración de Helsinki adaptado a la 18ª. Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, 1964 y revisado por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, 1975 y requiere de la autorización de las comisiones institucionales participantes.

LEY GENERAL DE SALUD

La investigación en los seres humanos se desarrollara conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV. Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;

V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes;

VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, y

VII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

DECLARACIÓN DE HELSINKI

Es la misión del médico velar por la Salud de las personas. Los propósitos de la investigación biomédica que involucra a seres humanos deben ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, y entender la etiología y patogénesis de la enfermedad.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

El avance de la ciencia médica se fundamenta en la investigación que en última instancia debe descansar, en parte, en la experimentación con seres humanos. En el campo de la Investigación biomédica debe reconocerse una diferencia fundamental entre la investigación médica en que la meta principales el diagnóstico o la terapéutica, y aquella en el que el objetivo esencial es puramente científico. Debido a que es fundamental que los resultados de los experimentos de laboratorio se apliquen a seres humanos para incrementar el conocimiento científico, la Asociación Médica mundial ha preparado recomendaciones como guía para Investigación biomédica que involucre a seres humanos.

Debe sujetarse a principios científicos aceptados y deberá estar basada en experimentaciones adecuadas, así como en el conocimiento de la literatura científica.

El diseño y ejecución de cada procedimiento deberá estar claramente formulado en un protocolo, el cual será enviado a un comité independiente para su consideración y guía.

Debe ser conducida sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínico competente.

No debe ser llevada a cabo a menos que la importancia del objetivo esté en proporción de los riesgos inherentes.

Debe respetar el derecho de cada sujeto a salvaguardar su integridad.

En la publicación de los resultados el médico está obligado a preservar la veracidad de los mismos.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Cada sujeto potencial debe ser informado de los objetivos, métodos, beneficios anticipados peligros potenciales y molestias que el estudio pueda provocar. El médico obtendrá el consentimiento informado por escrito.

Organización de la Investigación.

Programa de trabajo:

		TIEMPO DE DURACION															
		ENERO				FEBRERO				ABRIL				MAYO			
TAREA	PLAZO	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
REVISION BIBLIOGRAFICA		■	■														
ELABORACION DE PROYIN			■	■													
APROBACION DEL COMITÉ					■												
RECOLECCION DE DATOS							■										
								■									
									■								
											■						
												■					
ANALISIS DE DATOS RECOLECTADOS															■		
																■	
PRESENTACION DE DATOS																	■

Recursos humanos:

Los recursos humanos con los que se contó son médicos residentes de 1er a 4to año los cuales tuvieron la función de captar al paciente con neutropenia febril que cumpliera con criterios de inclusión, en el servicio de urgencias o en el 4to piso (Medicina Interna).

Químicos-farmacobiólogos adscritos al servicio de Laboratorio Clínico y Microbiología quienes apoyaron al realizar los estudios de laboratorio y cultivos de expectoración y hemocultivos.

Recursos materiales:

Los recursos materiales que se utilizaron fueron:

Hojas para recolección de datos, bolígrafos.

Torundas, jeringas, tubos para muestras con anticoagulante y tubos secos.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Equipo de laboratorio para procesamiento de biometría hemática en sangre.

Equipo para la realización de cultivo de expectoración, orina y hemocultivo.

Programa estadístico SPSS.

Plan de difusión y publicación de resultados:

Se presentará el estudio como trabajo de casuística para el hospital; así como se podrá dar a conocer los resultados en sesiones y congresos.

Financiamiento externo. No se dispuso de financiamiento externo.

RESULTADOS

Durante el periodo de Febrero a Abril del 2016 en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” se atendieron 22 pacientes (100%) con Leucemia Aguda en el servicio de Medicina Interna, de los cuales 13 pacientes (59.1%) desarrollaron neutropenia febril pos quimioterapia y 9 (40.9%) no desarrollaron dicha complicación solo neutropenia. Los 13 pacientes recibieron esquema de antibiótico empírico basado en ciprofloxacino y fluconazol.

Se obtuvo la información de su expediente de ingreso y durante la evolución de la hemopatía maligna.

La media de edad fue de 33.69 años con un mínimo de edad de 16 años y un máximo de edad de 58 años, predominando el género femenino con 7 pacientes.

ANEXO 1: Medidas de tendencia central y dispersión en casos de leucemia aguda de febrero - abril del 2016 Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EDAD DEL PACIENTE	13	16	58	33.69	17.002
N válido (por lista)	13				

FUENTE: Encuesta del estudio.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

ANEXO 2: Frecuencia y porcentaje de género en casos de leucemia aguda de febrero - abril del 2016. Hospital General “Dr. Miguel Silva”

GÉNERO DEL PACIENTE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HOMBRE	6	46.2	46.2	46.2
	MUJER	7	53.8	53.8	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio.

Se observó que el tipo de leucemia más frecuente es la Leucemia Linfóide Aguda con 8 pacientes (61.5%) y 5 pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (38.5%).

ANEXO 3: Frecuencia y porcentaje en tipo de leucemia aguda de febrero - abril 2016. Hospital General “Dr. Miguel Silva”

TIPO DE LEUCEMIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	8	61.5	61.5	61.5
	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	5	38.5	38.5	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

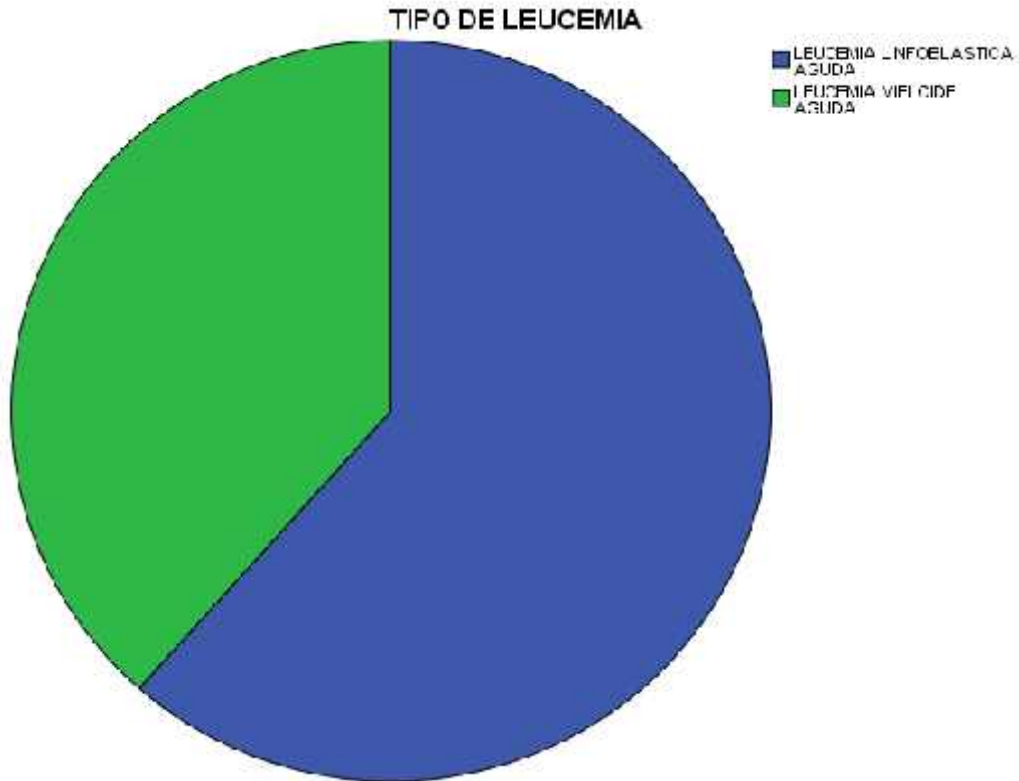
FUENTE: Encuesta del estudio.

Por lo cual la distribución de la quimioterapia es la siguiente: para la Leucemia Linfóide Aguda el esquema de inducción a la remisión que se estudió fue el LARSON el cual lo recibieron 6 pacientes (46.2%), el esquema de inducción a la remisión para Leucemia Mieloide Aguda fueron AIDA 4 pacientes (30.8%) y esquema 7+3 en 1 paciente (7.7%), otros esquemas fueron administrados en 2 pacientes (15.4%).

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

El tiempo de diagnóstico de la Leucemia Aguda fue de un mínimo de 5 días y un máximo de 365 días con una media de 38.15 días.

GRAFICO 1: Porcentaje según tipo de leucemia aguda de febrero - abril 2016. Hospital General “Dr. Miguel Silva”



FUENTE: Encuesta del estudio.

ANEXO 4: Frecuencia y porcentaje en esquema de quimioterapia recibida de febrero - abril 2016. Hospital General “Dr. Miguel Silva”

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LARSON	6	46.2	46.2	46.2
	AIDA	4	30.8	30.8	76.9
	7 + 3	1	7.7	7.7	84.6
	OTRO	2	15.4	15.4	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

ANEXO 5: Medidas de tendencia central y dispersión en el tiempo de diagnóstico de la leucemia aguda de febrero - abril 2016. Hospital General “Dr. Miguel Silva”

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE LA HEMOPATÍA	13	5 días	365 días	38.15 días	98.322
N válido (por lista)	13				

FUENTE: Encuesta del estudio

El estado funcional (ECOG) en 6 pacientes fue un ECOG de 1 (46.2%) y 7 pacientes con ECOG 2 (53.8%). Recordar que el ECOG 1 son síntomas que impiden realizar trabajos arduos. Permanecen en cama durante las horas de sueño nocturno. En el ECOG 2 no se es capaz de desempeñar cualquier trabajo.

Permanece encamado durante varias horas al día pero no más del 50% del día.

ANEXO 6: Frecuencia y porcentaje de funcionalidad de los pacientes con leucemia aguda de febrero - abril 2016. Hospital General “Dr. Miguel Silva”

ESCALA DE FUNCIONALIDAD ECOG

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Síntomas que le impiden realizar trabajos arduos.	6	46.2	46.2	46.2
Permanece encamado durante varias horas al día pero no más de 50% del día.	7	53.8	53.8	100.0
Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio

De los 13 pacientes, sólo 1 paciente (7.7%) ya había presentado neutropenia febril posquimioterapia previamente y es el paciente con mayor tiempo de diagnóstico.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

En lo relacionado al día de presentación del nadir posquimioterapia, el cual se usa para hacer referencia al recuento hematológico (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) más bajo para un paciente dado en un periodo de tiempo determinado, se presenta entre el 5to y décimo día después de iniciada la quimioterapia.

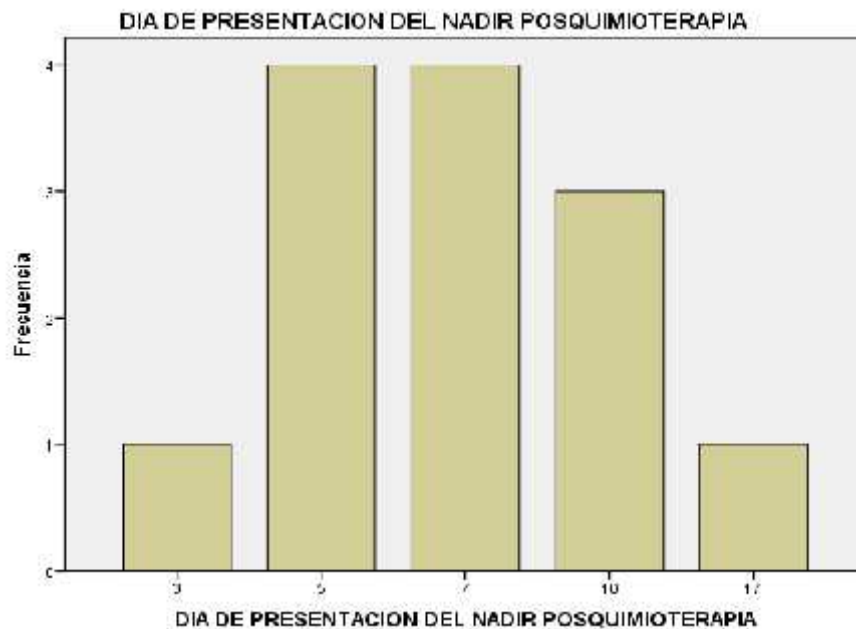
En el estudio se encontró con un mínimo de presentación a los 3 días y un máximo de 17 días, con una media de 7.54 días.

ANEXO 7: Medidas de tendencia central y dispersión del día de presentación del nadir posquimioterapia de febrero - abril 2016 .Hospital General “Dr. Miguel Silva”

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
DÍA DE PRESENTACIÓN DEL NADIR POSQUIMIOTERAPIA	13	3 días	17 días	7.54 días	3.597
N válido (por lista)	13				

FUENTE: Encuesta del estudio

GRAFICO 2: Frecuencia de día de presentación del nadir posquimioterapia de febrero - abril 2016. Hospital General “Dr. Miguel Silva”



FUENTE: Encuesta del estudio

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN "HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"

El tiempo de hospitalización, fue mínimo de 8 días y un máximo de 40 días, con una desviación estándar de 8.77.

ANEXO 8: Medidas de tendencia central y dispersión de tiempo de hospitalización de febrero - abril 2016. Hospital General "Dr. Miguel Silva"

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN ACTUAL	13	8 días	40 días	25.92 días	8.770
N válido (por lista)	13				

FUENTE: Encuesta del estudio

Otro factor de riesgo conocido para el desarrollo de la neutropenia febril posquimioterapia son las comorbilidades que presente el paciente, de los pacientes estudiados sólo 3 presentaron comorbilidades (23.1%) y de las comorbilidades las 3 fueron Diabetes Mellitus (23.1%).

ANEXO 9: Frecuencia y porcentaje de comorbilidad de pacientes con leucemia aguda de febrero - abril 2016. Hospital General "Dr. Miguel Silva"

COMORBILIDAD					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	3	23.1	23.1	23.1
	NO	10	76.9	76.9	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

ANEXO10: Frecuencia y porcentaje de tipo de comorbilidad de pacientes con leucemia aguda de febrero - abril 2016. Hospital General “Dr. Miguel Silva”

		TIPO DE COMORBILIDAD			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	DIABETES MELLITUS	3	23.1	23.1	23.1
	NINGUNA	10	76.9	76.9	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio

Continuando con los factores de riesgo para neutropenia febril, otro muy importante es el conteo de neutrófilos totales al inicio del tratamiento antibiótico empírico, de los 13 pacientes el conteo mínimo de neutrófilos fue de 100 células/mm³ (7.7%) , una media de 420 células/mm³, con un máximo de 800 células/mm³ (23.1%).

ANEXO11: Medidas de tendencia central y dispersión neutrófilos totales al inicio del tratamiento antibiótico empírico de febrero - abril 2016 en Hospital General “Dr. Miguel Silva”

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
NEUTROFILOS TOTALES AL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO	13	100 células/mm ³	800 células/mm ³	420.00 células/mm ³	258.747
N válido (por lista)	13				

FUENTE: Encuesta del estudio

Para determinar la eficacia del tratamiento empírico administrado se utilizaron variables: la primera es la ausencia de fiebre 48 horas después de iniciar el tratamiento antibiótico empírico, de los 13 pacientes; 7 se mantuvieron afebriles

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN "HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"

después de iniciar el tratamiento empírico (53.8%) y 6 pacientes persistieron con fiebre después de 48 horas del inicio del tratamiento antibiótico empírico (42.6%).

ANEXO: 12 Frecuencia y porcentaje de casos afebriles 48 hrs después del inicio del tratamiento antibiótico empírico de febrero - abril 2016 .Hospital General "Dr. Miguel Silva"

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	7	53.8	53.8	53.8
	NO	6	46.2	46.2	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio

Otro punto para evaluar la eficacia del tratamiento instaurado es la mejoría de los síntomas 48 horas después del inicio del tratamiento antibiótico, en los 13 pacientes estudiados en 5 existió mejoría de la sintomatología (38.5%) y en 8 pacientes no la hubo (61.5%).

ANEXO13: Frecuencia y porcentaje de mejoría de los síntomas 48 hrs después de iniciado el tratamiento antibiótico empírico de febrero - abril 2016 en Hospital General "Dr. Miguel Silva"

		Frecuencia	Porcentaje	% valido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	5	38.5	38.5	38.5
	NO	8	61.5	61.5	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio

Para un tratamiento antibiótico eficaz se debe de identificar el sitio de infección. Se identificó el sitio infeccioso en 10 pacientes (76.9%), el principal sitio fue el pulmonar en 5 pacientes (38.5%), en segundo lugar el urinario en dos pacientes (15.4%) y 1 paciente con infección digestiva (7.7%), 1 con infección de piel y tejidos blandos (7.7%) y Bacteremia en 1 paciente (7.7%)

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN "HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"

ANEXO14: Frecuencia y porcentaje de pacientes con sitio infeccioso identificado febrero - abril 2016. Hospital General "Dr. Miguel Silva"

IDENTIFICACIÓN DEL FOCO INFECCIOSO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	10	76.9	76.9	76.9
	NO	3	23.1	23.1	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio

ANEXO 15: Frecuencia y porcentaje de sitios infecciosos identificados en pacientes con leucemia aguda febrero a abril 2016 en Hospital General "Dr. Miguel Silva"

SITIO INFECCIOSO: URINARIO, PULMONAR, DIGESTIVO, PIEL Y TEJIDO B, NEUROLOGICO, OTRO.

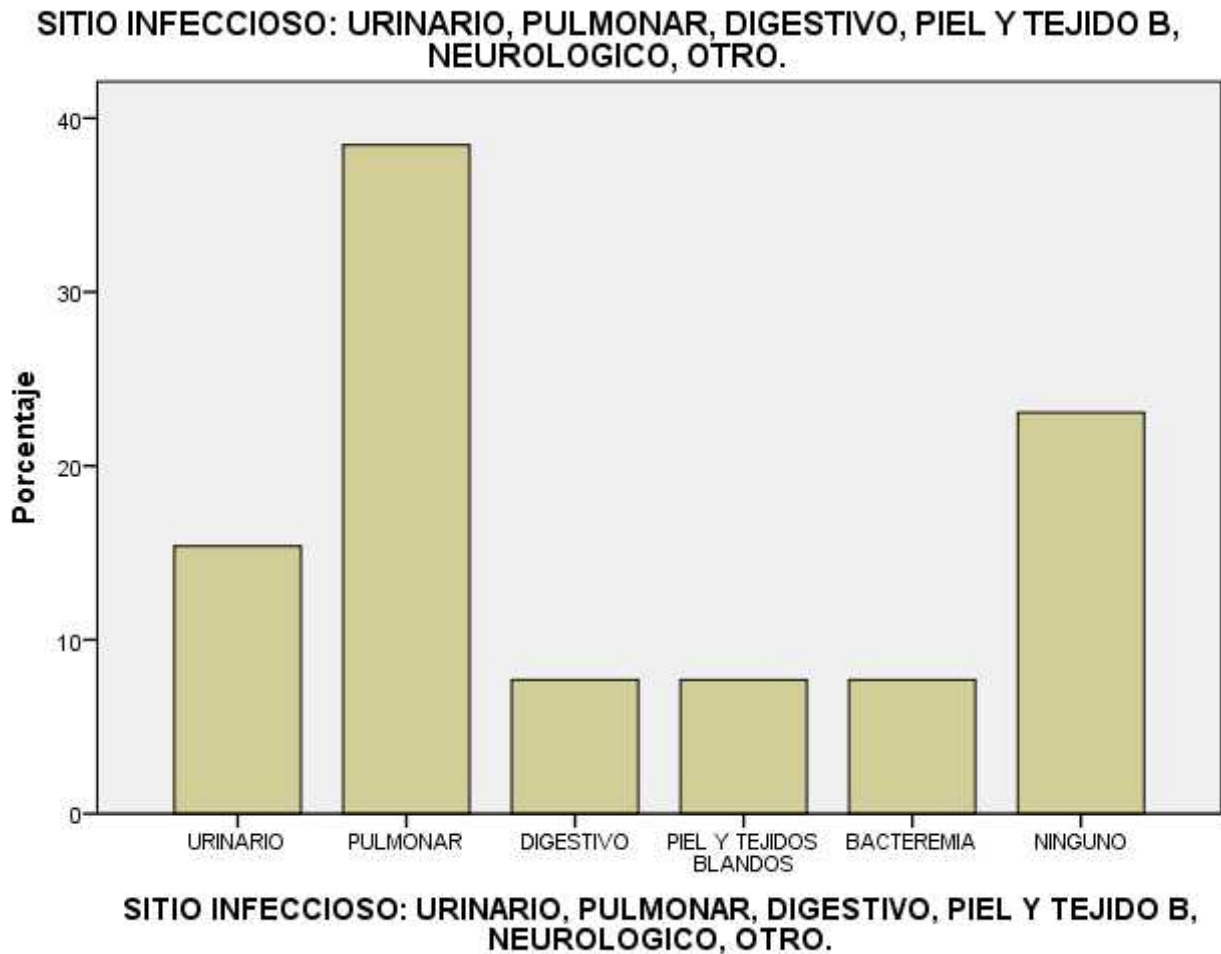
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	URINARIO	2	15.4	15.4	15.4
	PULMONAR	5	38.5	38.5	53.8
	DIGESTIVO	1	7.7	7.7	61.5
	PIEL Y TEJIDOS BLANDOS	1	7.7	7.7	69.2
	BACTEREMIA	1	7.7	7.7	76.9
	NINGUNO	3	23.1	23.1	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio

A pesar de que 7 pacientes permanecieron sin fiebre durante 48 hrs después de iniciar el tratamiento antibiótico empírico, 12 de los 13 pacientes requirieron cambio de esquema antimicrobiano (92.3%) y solo 1 (7.7%) continuó con el tratamiento inicial a base de quinolona y antimicótico. ANEXO 16.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN "HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"

GRÁFICO 3: Sitio infeccioso identificado en pacientes con leucemia aguda febrero - abril 2016 . Hospital General "Dr. Miguel Silva"



FUENTE: Encuesta del estudio

ANEXO 16: Frecuencia y porcentaje de pacientes que requirieron cambio de esquema antimicrobiano en febrero - abril 2016. Hospital General "Dr. Miguel Silva"

REQUIRIO CAMBIO DE ESQUEMA ANTIMICROBIANO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido SI	12	92.3	92.3	92.3
NO	1	7.7	7.7	100.0
Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
“HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”**

Las indicaciones para el cambio de esquema antimicrobiano en 4 pacientes fue por resultados de estudio microbiológico (30.8%), en 6 pacientes por persistencia de fiebre después de 48 horas de inicio del tratamiento antibiótico empírico y en 2 pacientes se cambió antibiótico por inestabilidad (15.4%).

ANEXO 17: Frecuencia y porcentaje de indicación de cambio antimicrobiano de febrero - abril 2016 Hospital General “Dr. Miguel Silva”

INDICACIÓN DE CAMBIO DE ESQUEMA ANTIMICROBIANO

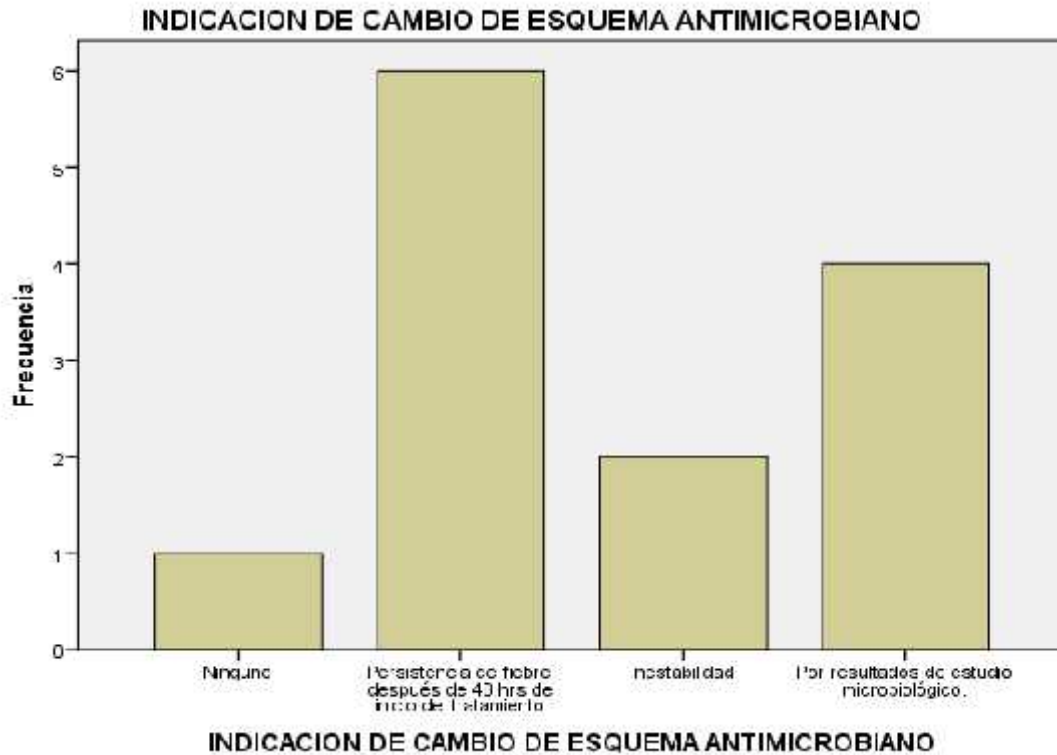
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Ninguno	1	7.7	7.7	7.7
	Persistencia de fiebre después de 48 horas de inicio del tratamiento	6	46.2	46.2	53.8
	Inestabilidad	2	15.4	15.4	69.2
	Por resultados de estudio microbiológico.	4	30.8	30.8	100.0
	Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio

En cuanto al desenlace final de los pacientes estudiados, 3 fallecieron (23.1%), en relación a la edad fueron de 16 años, 39 años y 49 años, y con relación al diagnóstico los 3 tenían Leucemia Linfoide Aguda.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

GRÁFICO 4: Frecuencia de indicación de cambio antimicrobiano de febrero - abril 2016 Hospital General “Dr. Miguel Silva”



FUENTE: Encuesta del estudio

ANEXO 18: Frecuencia y porcentaje de muerte de febrero - abril 2016 Hospital General “Dr. Miguel Silva”

MUERTE

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido SI	3	23.1	23.1	23.1
NO	10	76.9	76.9	100.0
Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio

Otro punto comprendido en el estudio es la correlación de la sensibilidad del tratamiento antibiótico empírico y los resultados microbiológicos. Con el esquema

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

antibiótico inicial se cubre empíricamente infección por *Pseudomona aeruginosa*, sin embargo la sensibilidad del ciprofloxacino con los gérmenes aislados no fue positiva (84.6%) sólo lo fue en 2 pacientes (15.4%).

ANEXO19: Frecuencia y porcentaje de la correlación positiva del esquema antibiótico inicial con estudio microbiológico febrero - abril 2016 en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Correlación positiva de la sensibilidad con cultivos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido SI	2	15.4	15.4	15.4
NO	11	84.6	84.6	100.0
Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio

El tratamiento antibiótico empírico inicial fue bien tolerado, ya que solo 2 pacientes presentaron efecto adverso, siendo éste la náusea (15.4%).

ANEXO 20: Frecuencia y porcentaje de efecto adverso de tratamiento antibiótico empírico febrero - abril 2016 en Hospital General “Dr. Miguel Silva”

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido NINGUNO	11	84.6	84.6	84.6
NAUSEA	2	15.4	15.4	100.0
Total	13	100.0	100.0	

FUENTE: Encuesta del estudio.

Como hallazgo durante el estudio de investigación, del 76.9% de los pacientes en los cuales se identificó foco infeccioso, el germen más frecuentemente aislado es la *Pseudomona aeruginosa* con sensibilidad variable a imipenem, ciprofloxacino y ceftazidima.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

ANEXO 21: Descripción del foco infeccioso, el microorganismos y la sensibilidad antibiótica.

<u>FOCO INFECCIOSO</u>	<u>MICROORGANISMO</u>	<u>SENSIBILIDAD</u>
URINARIO	E. COLI	IMIPENEM
PULMONAR	ESTREPTOCOCO B- HEMOLITICO	CEFTRIAXONA
PULMONAR	S. AUREUS	VANCOMICINA
PULMONAR	PSEUDOMONA A	CEFTAZIDIMA
PIEL Y TEJIDO BLANDO	S. COAGULASA NEGATIVO	OXACILINA
BACTEREMIA	E. COLI	IMIPENEM
URINARIO	PSEUDOMONA A	CIPROFLOXACINO
PULMONAR	PSEUDOMONA A	IMIPENEM
PULMONAR	PSEUDOMONA A	CIPROFLOXACINO
DIGESTIVO	CLOSTRIDIUM DIFFICILE	METRONIDAZOL

FUENTE: Encuesta del estudio.

DISCUSION

En el presente estudio, el tema de investigación fue el manejo de la neutropenia febril posquimioterapia, se estudiaron 22 pacientes los cuales desarrollaron neutropenia posquimioterapia; sin embargo solo 13 pacientes cursaron con neutropenia febril que corresponde al 51.9% de la población estudiada, comparado con lo publicado en la literatura internacional que es del 80% en los pacientes que reciben quimioterapia por hemopatías malignas.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

La leucemia más frecuente en el estudio fue la Leucemia Linfocítica Aguda con 61.5%, la cual es más frecuente en la población Pediátrica, en los adultos es más frecuente la Leucemia Mieloide Aguda. Este resultado también se reprodujo en un estudio realizado en 2006 en Monterrey, con una población similar a la estudiada en nuestra investigación.

La distribución por género fue de 50%, lo reportado en la literatura internacional para la Leucemia Linfocítica Aguda es de mayor prevalencia para el género masculino.

El factor de riesgo para desarrollar neutropenia febril posquimioterapia encontrado en el estudio fue el tipo de esquema de quimioterapia administrada, que corresponde al Esquema LARSON en la fase de inducción a la remisión para Leucemia Linfocítica Aguda, mientras que en la literatura internacional el esquema de inducción a la remisión para Leucemia Mieloide Aguda tiene más riesgo de inducir neutropenia febril.

El nadir, que es momento en cual el recuento de las tres líneas celulares está más bajo y se describe en la literatura internacional, que se presenta entre el día 5 y 10 de iniciada la quimioterapia, en el estudio se observó una presentación entre el día 3 y el día 17 de haber iniciado la quimioterapia, con una media de 7.54 días.

En la literatura el porcentaje de episodios de neutropenia febril en los cuales se identifica el foco infeccioso es del 20-30%, en el estudio se identificó en 10 pacientes lo cual corresponde al 76.9%.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

El sitio infeccioso identificado en orden de frecuencia fueron pulmonar, urinario, digestivo, piel y tejido blando y bacteriemia, lo reportado en la literatura internacional es gastrointestinal, pulmonar y piel.

No existe un dato específico sobre los días de hospitalización, ya que esto depende del tipo de complicación infecciosa o no infecciosa durante la neutropenia febril.

En la literatura internacional la mortalidad a 30 días debido a cualquier causa en pacientes con bacteriemia debido a microorganismos Gram negativos es 6% y a Gram positivos es de 10%. En el estudio murieron 3 pacientes, que corresponde al 23.1%.

CONCLUSION

Se alcanzaron los objetivos planteados en el estudio, también se logró concluir que la administración del tratamiento antibiótico empírico no es eficaz, ya que hay persistencia de la fiebre en más de un tercio de los pacientes, no mejoría de los síntomas en más de la mitad de los pacientes y no hay correlación de los resultados microbiológicos con el tratamiento antibiótico empírico en más de dos tercios de los pacientes.

- ❖ Edad de los pacientes al momento del diagnóstico de la hemopatía maligna, con una mínima de 16 años y máxima de 58 años, una media de edad de 33.69 años.
- ❖ Género masculino 46.2%, género femenino 53.8%.
- ❖ Tipo de leucemia: Leucemia Linfocítica Aguda 61.5% y Leucemia Mieloide Aguda 38.5%.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

- ❖ Esquema de quimioterapia administrada: LARSON 46.2%, AIDA 30.8%, 7 + 3 7.7%, Otros esquemas 15.4%.
- ❖ Tiempo de diagnóstico de la hemopatía maligna: mínimo 5 días, máximo 365 días con una media de 38.15 días.
- ❖ Escala funcional al inicio de la quimioterapia: ECOG 1 46.2%, ECOG 2 53.8%.
- ❖ Día de presentación del nadir pos quimioterapia mínimo 3 días un máximo de 17 días y una media de 7.54 días
- ❖ Tiempo de hospitalización con un mínimo de 8 días con máximo de 40 días con una media de 25.92 días.
- ❖ El 23.1% de los pacientes presentó comorbilidades y de ellas el 100% fue Diabetes Mellitus.
- ❖ Número de neutrófilos al inicio del tratamiento antibiótico empírico fue mínimo de 100 células/mm³, máximo de 800 células/mm³ con media de 420 células/mm³.
- ❖ El 53.8% de los pacientes se mantuvo afebril 48 hrs después del inicio del tratamiento antibiótico empírico, existió mejoría de los síntomas después de 48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico empírico en 38.5% de los casos.
- ❖ Se identificó foco infeccioso como causa de la fiebre en 76.9% de los casos, con 38.5% de origen pulmonar, 15.4% de origen urinario, digestivo, piel y bacteremia en 7.7% respectivamente.
- ❖ 92.3% requirió cambio de esquema antibiótico, el 46.2% por persistencia de la fiebre después de 48 hrs de iniciado el esquema antibiótico empírico, 30.8% por resultado de estudio microbiológico, 15.4% por inestabilidad hemodinámica.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

- ❖ La muestra es pequeña, pero murieron el 23.1%, los 3 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda y en los 3 se identificó el foco infeccioso, (pulmonar, piel y digestivo).
- ❖ Solo en 15.4% existió correlación positiva entre los hallazgos microbiológicos y el esquema antibiótico empírico administrado.
- ❖ EL 15.4% presentó náusea como efecto adverso del esquema antibiótico empírico administrado.
- ❖ Como hallazgo durante el estudio de investigación, del 76.9% de los pacientes en los cuales se identificó foco infeccioso, el germen más frecuentemente aislado es la *Pseudomona aeruginosa* con sensibilidad variable a imipenem, ciprofloxacino y ceftazidima.

RECOMENDACIONES

- ❖ Incrementar la vigilancia en pacientes con Leucemia Aguda desde su ingreso y en base a los quimioterápicos que se va a administrar.
- ❖ Identificar factores de riesgo para neutropenia en pacientes con Leucemia Aguda y principalmente en los que reciban esquema LARSON.
- ❖ Identificar el nadir oportunamente, ya que en los pacientes estudiados fue en un tiempo menor a lo documentado en la literatura internacional.
- ❖ Cambiar esquema antibiótico empírico a cefalosporina con actividad antipseudomona o carbapenémico
- ❖ Mejorar las medidas de higiene del personal médico, de enfermería, familiares, así como del área hospitalaria.

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
“HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”**

- ❖ Gestionar cobertura más amplia en cuanto a antibióticos por servicios de salud como Seguro Popular.

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

Referencias bibliográficas:

- 1) Carmona Bayonas A, Herrero Martínez J. A, et al. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica, *Oncología*, 2006; 29 (5):206-2182006.
- 2) Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med*. 1985 Sep;145(9):1621-9.
- 3) Schimpff S, Satterlee W, Young VM et al. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971;284:1061-1065.
- 4) Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979;67:194-200.
- 5) Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med*. 1985 Sep;145(9):1621-9.
- 6) Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-111.
- 7) EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-672
- 8) Malik IA, Khan WA, Karim M et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-231
- 9) Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-2568.
- 10) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56.
- 11) N. Akiyama, K Tamura, K Imajo, et al. Randomized Trial of Cefepime Monotherapy or Cefepime in Combination with Amikacin as Empirical Therapy for Febrile Neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:S15–24.

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
“HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”**

- 12) Cornely Oliver, M.D., Maertens Johan, M.D., et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole. Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
- 13) Syed Ahsan Rizvi, M. Rizwan Sohail. Neutropenic Fever *Hosp Med Clin* 3 (2014) e218–e234.
- 14) C. Schimpff Stephen, M.D.; Young Mae Viola, Ph.D, et al. Origin of Infection in Acute Nonlymphocytic Leukemia: Significance of Hospital Acquisition of Potential Pathogens. *Ann Intern Med.* 1972;77(5):707-714.
- 15) Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks complications. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1):S32–7.
- 16) Klastersky J, Paesmans Marianne, et al. Outpatient Oral Antibiotics for Febrile Neutropenic Cancer Patients Using a Score Predictive for Complications *J Clin Oncol* 2006;24:4129–34.
- 17) Klastersky, J., Paesmans, M, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology.* Volume 18, Issue 16, 2000, Pages 3038-3051.
- 18) H Innes, SL Lim, A Hall, et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008; 16:485–91.
- 19) Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011; 117:1917–27.
- 20) Safdar Amar, Armstrong Donald, Infections in Patients With Hematologic Neoplasms and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Neutropenia, Humoral, and Splenic Defects. *Clin Infect Dis.* (2011) 53 (8): 798-806.
- 21) Noa B. Ciuraru, Rony Braunstein, et al. The Influence of Mucositis on Oral Thermometry: When Fever May Not Reflect Infection. *Clin Infect Dis.* (2008) 46 (12): 1859-1863.
- 22) Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007; 45:3546–8.
- 23) Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1724–30.

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
"HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA"**

- 24) Issam Raad, MD; Hend A. Hanna, MD, et al. Differential Time to Positivity: A Useful Method for Diagnosing Catheter-Related Bloodstream Infections. *Ann Intern Med.* 2004;140(1):18-25.
- 25) Heussel, C.P. , Kauczor, H.-U, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: Use of high-resolution computed tomography. *Journal of Clinical Oncology* Volume 17, Issue 3, March 1999, Pages 796-805.
- 26) Schimpff Stephen, M.D., Satterlee Winston, et al. Empiric Therapy with Carbenicillin and Gentamicin for Febrile Patients with Cancer and Granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284:1061-1065.
- 27) Gaieski David F. MD; Mikkelsen Mark E. MD, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Critical Care Medicine*: April 2010 - Volume 38 - Issue 4 - pp 1045-1053.
- 28) P. Johnson Michael, Ramphal Reuben. -Lactam-Resistant Enterobacter Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients Receiving Monotherapy. *J Infect Dis.* (1990) 162 (4): 981-983.
- 29) Johnson, P.R.E, Yin, J.A.L.a, Tooth, J.A. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* Volume 30, Issue 2, August 1992, Pages 203-214.
- 30) Paterson David L, Ko Wen-Chien et al. Outcome of Cephalosporin Treatment for Serious Infections Due to Apparently Susceptible Organisms Producing Extended-Spectrum -Lactamases: Implications for the Clinical Microbiology Laboratory. *J. Clin. Microbiol.* June 2001 vol. 39 no. 6 2206-2212.
- 31) Cheol-In Kang, Sung-Han Kim et al. Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* December 2004 vol. 48 no. 12 4574-4581.
- 32) R. Fritsche Thomas, S. Sader Helio, N. Jones Ronald. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum -lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001-2002). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* octubre 2003 Vol. 47, Issue 2 Pag 435-440.

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
“HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”**

- 33) S. Mehta, J. Johnson, R. Venezia, G. Forrest. Emergence of linezolid-resistant enterococci in a neutropenic patient. *Journal of Hospital Infection*. January 2006 Volume 62, Issue 1, Pages 125–127.
- 34) Verma, Nitin MRCPCH*; Clarke, Ray W. FRCP, et al. Gut Overgrowth of Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) Results in Linezolid-resistant Mutation in a Child With Severe Congenital Neutropenia: A Case Report. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*: August 2007 - Volume 29 - Issue 8 - pp 557-560.
- 35) D.Y. Aksoy, S. Unal. New antimicrobial agents for the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clinician Microbiology and Infection* May 2008 Volume 14, Issue 5, Pages 411–420.
- 36) Pizzo Phillip A, Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* Mayo 1993, Volumen 328 No 18 Pages 1323-1332.
- 37) Walsh TJ, Lee J, Rubin M, Butler K, Francis P, Weinberger M, Roilides E, Marshall D, Gress J, et al. Empiric therapy with amphotericin B in febrile granulocytopenic patients. *Rev Infect Dis*. 1991 May-Jun;13 (3):496-503.
- 38) Hughes WT¹, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, et al. From the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis*. 1990 Mar;161 (3):381-96.
- 39) Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR, Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)*. 1982 May;61(3):153-65.
- 40) Pizzo PA, After empiric therapy: what to do until the granulocyte comes back. *Rev Infect Dis*. 1987 Jan-Feb;9(1):214-9.
- 41) Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH, Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med*. 1975 May;135(5):715-9.
- 42) Pizzo PA, Thaler M, Hathorn J, Hiemenz J, Skelton J, McKnight J, et al. New beta-lactam antibiotics in granulocytopenic patients. New options and new questions. *Am J Med*. 1985 Aug 9;79(2A):75-82.
- 43) Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers J, Cotton D, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic

MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN “HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”

therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 1986 Aug 28;315(9):552-8.

- 44) Sanders JW1, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *J Infect Dis.* 1991 Nov;164(5):907-16.
- 45) Schwartz C1, Henrickson KJ, Roghmann K, Powell K. Prevention of bacteremia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms. *J Clin Oncol.* 1990 Sep;8(9):1591-7.
- 46) Mueller BU1, Skelton J, Callender DP, Marshall D, Gress J, Longo D, et al. A prospective randomized trial comparing the infectious and noninfectious complications of an externalized catheter versus a subcutaneously implanted device in cancer patients. *J Clin Oncol.* 1992 Dec;10(12):1943-8.
- 47) Lyman H Gary, Abella Esteban, Pettengell Ruth, Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 90 (2014) 190–199.
- 48) FM Marty, SJ Lee, Fahey MM, et al. Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. *Blood* 2003; 102:2768–76.
- 49) Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannosebinding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:614–8.
- 50) Viscoli C, Castagnola E. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1998; 102:879–88.
- 51) McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. II. Clinical, laboratory and therapeutic observations. *Arch Intern Med* 1962; 110:856–64.
- 52) Schimpff SC, Gaya H, Klastersky J, Tattersall MH, Zinner SH. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. *J Infect Dis* 1978; 137:14–29.
- 53) Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1144–5.

**MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSQUIMIOTERAPIA EN
“HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA”**

- 54) M Paul, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al. Beta-lactam versus betalactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003038.
- 55) A Antoniadou, H Giamarellou. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21:1055–90.
- 56) Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME, et al. Methicillin-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* and *S. aureus*. *J Chemother* 2004; 16: 540–8.
- 57) Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, et al. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2004; 12:657–62.
- 58) Bodey GP. The treatment of febrile neutropenia: from the Dark Ages to the present. *Support Care Cancer* 1997; 5:351–7.
- 59) Bow EJ. Management of the febrile neutropenic cancer patient: lessons from 40 years of study. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(Suppl 5):24–9.