



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE**

TÍTULO:

**“Características epidemiológicas de los pacientes que desarrollaron
neutropenia febril en el Hospital Regional 1° de Octubre.”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA**

REGISTRO INSTITUCIONAL:
011.2015

PRESENTA:

DR. Ramón Alberto Bates Martín

ASESORES DE TESIS:

**Dr. Arturo Serrano López
Dra. Eugenia Patricia Paredes Lozano
Dr. José Vicente Rosas Barrientos**

MÉXICO, CIUDAD DE MEXICO., A FEBRERO DE 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. RICARDO JUAREZ OCAÑA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE INVESTIGACION Y ASESOR DE TESIS

DR. ALEJANDRO IBARRA GUILLEN
TITULAR DE CURSO DE LA ESPECIALIDAD

DR. ARTURO SERRANO LOPEZ
ASESOR DE TESIS

DRA. EUGENIA PATRICIA PAREDES LOZANO
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA

En esta parte de la tesis siempre uno se convierte en injusto porque se olvida, por no tener registro escrito, de las muchas personas que contribuyeron a que este trabajo salga a la luz. La tesis no es solo su escritura, sino la investigación, la gesta del proyecto en sí, el desarrollo de la idea y muchas cosas más. Enumerar a las personas que me ayudaron en esto sería interminable, ya que por suerte cuento con mucha gente que me ayuda, me ayudó y me seguirá ayudando en este difícil rubro de investigación en nuestro país.

Con mucho cariño principalmente a mis padres que me dieron la vida y han estado conmigo en todo momento. Gracias por todo papá y mamá por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí, aunque hemos pasado momentos difíciles han estado apoyándome y brindándome todo su amor, por todo esto les agradezco de todo corazón el que estén conmigo a mi lado.

A María Elena, mi hermanita, por estar conmigo en la distancia y apoyarme siempre.

A mi novia Priscila por ser esa persona que me ha acompañado en este largo, arduo y tortuoso camino que ha sido la realización de la residencia médica y la elaboración de la tesis. Que a pesar de mis altas y bajas emocionales ha estado ahí para levantarme y darme ánimo. La que me ha mostrado una diferente forma de ver la vida. Espero haber correspondido a todo lo que me ha dado.

Dr. Arturo Serrano López por la orientación y ayuda que me brindo para la realización de esta tesis, por su apoyo y amistad que me permitieron aprender mucho más de lo estudiado en este proyecto.

Dr. Alejandro Ibarra Guillen que con sus conocimientos, sus orientaciones, paciencia y su motivación han sido fundamentales para mí.

Dr. José Vicente Rosas Barrientos el cual ha inculcado en mí un sentido de seriedad, responsabilidad y rigor académico sin los cuales no podría tener una formación completa como médico especialista. Lo considero más que un maestro un amigo.

A la Dra. Eugenia Paredes Lozano por su paciencia, dedicación y compromiso con la enseñanza y elaboración de esta tesis. La cual me inculco el cariño al microscopio así como su apoyo en la elección en la especialidad de Hematología.

A mis maestros del hospital regional ISSSTE Mérida y Regional 1° de octubre que en estos años de convivencia, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida, a todos y cada uno de ellos les estoy eternamente agradecido.

A mis amigos Evaldo Zoé Rivas Hernández, Julio Cesar Rivera Hermosillo, Julio Rafael Castillo Moreno y Candelaria Alvarado por todos los consejos, paciencia y experiencias vividas a su lado. Han marcado mi vida y los aprecio mucho.

Gracias a todas esas personas que de manera directa o indirecta aparecieron en mi vida y me ayudaron a convertirme en la persona que soy.

CONTENIDO

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
INTRODUCCION	01
ANTECEDENTES	02
MATERIAL Y MÉTODOS	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	30
ANEXOS	33

RESUMEN

Introducción: La neutropenia febril tiene con frecuencia una infección oculta o establecida, es inducida por quimioterapia en más del 80% de los pacientes con neoplasia hematológica.

Objetivo: Determinar las características epidemiológicas de pacientes con neoplasia hematológica de reciente diagnóstico que desarrollaron neutropenia febril.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal. Incluyeron pacientes a partir de 18 años con diagnóstico de neoplasia hematológica con quimioterapia de inducción a remisiones atendidas en Medicina Interna, excluyeron pacientes con neutropenia no asociada a quimioterapia, recaída en proceso neoplásico o quimioterapia de rescate, consolidación o paliativa. Muestra de 100 pacientes. Análisis estadístico con medidas de frecuencia y medidas de resumen se procesó en SPSS V.17.

Resultados: el 50% de los pacientes desarrollo neutropenia febril y se observó a partir de las primeras 48 horas. El MASCC promedio fue 18.89 (\pm 2.8). El esquema más utilizado fue flourquinolona y antifúngico tipo azol. El foco infeccioso predominante fue infección de vías urinarias (31%). Escherichia coli fue el patógeno aislado predominantemente. La mortalidad fue del 16%.

Conclusiones: las características epidemiológicas mostraron mayor frecuencia de linfoma. La población estudiada desarrollo neutropenia febril en las primeras 48 horas. El 50% de los pacientes con quimioterapia de primera línea desarrollo neutropenia febril. Escherichia coli se encontró en el 21% de los cultivos positivos. El esquema empírico de flourquinolona-antifúngico tipo azol se utilizó en el 43% con duración promedio a los 5 días.

Palabras claves: Neutropenia Febril, Neoplasia Hematológica, Características epidemiológicas.

ABSTRACT

Introduction: The febrile neutropenia often has a hidden infection or set, is induced by chemotherapy in more than 80% of patients with hematologic malignancy.

Objective: To determine the epidemiological characteristics of patients with hematologic malignancy of recent diagnosis which developed febrile neutropenia.

Material and Methods: Retrospective, observational, longitudinal investigation. Included patients from 18 years with diagnosis of hematologic malignancy with remission induction chemotherapy served in Internal Medicine, excluded patients with neutropenia not associated with chemotherapy, relapse in neoplastic process or salvage chemotherapy, consolidation or palliative. Sample of 100 patients. Statistical analysis with measures of frequency and summary measures were processed in SPSS V.17.

Results: 50% of patients developing febrile neutropenia and observed from the first 48 hrs. The MASCC average was 18.89 (+ 2.8). The most used was fluorquinolona schema and antifungal azole type. The infectious focus was predominant urinary tract infection (31%). Escherichia coli was the pathogen isolated predominantly. The mortality was 16%.

Conclusions: The epidemiological characteristics showed higher frequency of lymphoma. The studied population development febrile neutropenia in the first 48 hrs. The 50% of the patients with first-line chemotherapy development febrile neutropenia. Escherichia coli was found in 21% of the positive cultures. The empirical treatment fluorquinolones -antifungal azole type was used in 43% with average duration to 5 days.

Key words: Febrile neutropenia, hematologic malignancy, epidemiological characteristics.

INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril tiene con frecuencia una infección oculta o establecida con reporte de bacteriemia en el 20% de los casos. ¹

A nivel mundial la fiebre ocurre durante la neutropenia inducida por la quimioterapia en más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas. ¹

A nivel Latinoamérica se reporta por Madrid y colaboradores incidencia del 45% de neutropenia febril en un hospital colombiano documentándose la presencia de bacteriemia en el 41% de los casos ². En Chile Rabagliati y colaboradores reporta que el 70% de los episodios de neutropenia asociado a cáncer se encontró en pacientes con neoplasia hematológica con documentación de proceso infeccioso en el 76% ³.

En México Gaytan-Martinez y colaboradores reporta un 19% de neutropenia febril, siendo aislado al menos un patógeno en el 35% de los pacientes ⁴.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal en pacientes que desarrollaron neutropenia febril en pacientes mayores de 18 años con neoplasia hematológica de reciente diagnóstico para poder establecer la epidemiología de esta entidad.

ANTECEDENTES

NEUTROPENIA FEBRIL

Aunque los individuos con cáncer y especialmente los pacientes con cáncer de tipo hematológico se ven sometidos a múltiples complicaciones tanto por su enfermedad de base como por su tratamiento. Unas de las más importantes y que pone en riesgo la vida del individuo es la neutropenia febril, siendo esta la complicación más común.

Los pacientes con neutropenia febril tienen con frecuencia una infección oculta o establecida, con una bacteriemia documentada en el 20% de los casos. Debido a la alta posibilidad de infección en estos pacientes aun en ausencia de signos o síntomas de infección y por la probabilidad de progresar rápidamente a una sepsis grave, la presencia de fiebre en un paciente con neutropenia debe hacernos iniciar con rapidez un tratamiento antibiótico empírico ¹.

La neutropenia es un factor de riesgo mayor en el desarrollo de la infección, sin embargo solo se logra documentar bacteriemia en 15-20% de los casos. Siendo la principal causa de muerte sin el tratamiento oportuno. El riesgo de infección está en relación a la profundidad y duración de la neutropenia, esto en asociación al tipo de fármacos utilizados para el control de la malignidad hematológica.

Otros factores de riesgo inherentes al paciente constituyen la pérdida de las barreras protectoras incluyendo piel y mucosas las cuales se ven afectadas también durante el tratamiento, esto asociado a la escasa respuesta celular secundaria a la neutropenia, pone a merced la economía corporal total a gérmenes invasores, que fácilmente proliferan, llegando a generar infecciones graves con alta mortalidad sin el tratamiento adecuado y oportuno ⁵.

En pacientes con cáncer la fiebre puede ser la única evidencia de un proceso infeccioso incipiente; las características clásicas de eritema, calor y rubor, o síntomas respiratorios, gastrointestinales o urinarios no están presentes en el grueso de los pacientes con neutropenia febril, de igual forma la documentación de la bacteriemia solo es posible en el 20% de los casos, sin indicar esto que no exista la necesidad imperativa de cobertura antibiótica de amplio espectro, dentro del menor lapso de tiempo posible desde el inicio de la fiebre, ya que puede prevenir la muerte al controlar posibles organismos virulentos ⁵.

Es importante recalcar que el tiempo de la presentación de la fiebre en un paciente no refleja el tiempo de la enfermedad, el estado de neutropenia es asintomático hasta que el paciente se torna febril. Además el sitio de infección es documentado en un 40 – 50% de los casos, y que el tratamiento con antibióticos empíricos logran el control de la fiebre tras su inicio en la mayoría de los casos ⁵.

En México Alvarado y Lieng-Chang han reportado que el tiempo de retraso en la administración de antibióticos en la neutropenia febril influye directamente para el desarrollo de choque séptico y la muerte en enfermos incluidos en el programa de neutropenia febril ⁶.

La neutropenia es una entidad común en el manejo de personas afectadas con enfermedades hematológicas. Es definida como un conteo absoluto de neutrófilos < 1000/ml, siendo <500/mL de alto riesgo para el desarrollo de infecciones ⁶. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos <100/ml. Su duración también es otro factor importante asociado con el riesgo de infecciones severas en inmunocomprometidos ^{7,8}.

Se define fiebre como la temperatura axilar > 38,3° C en ausencia de causas ambientales obvias; > de 38.0°C por al menos una hora ⁸. Entre el 30 - 60% de pacientes neutropénicos que presentan fiebre, se les detecta una infección establecida u oculta ^{8, 9, 10}. Así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes ^{10,11}.

Una de las decisiones más importantes con respecto al paciente inmunocomprometido es determinar si la fiebre requiere una evaluación urgente con rápida instauración de terapia antimicrobiana empírica ^{11,12}.

En general, el manejo de la neutropenia febril ha mejorado dramáticamente la sobrevivencia de estos pacientes, con una mortalidad atribuible a infecciones bacterianas, de 90% en la década de los sesentas a menos del 10% en los noventas ¹³.

En México Gaytan-Martinez y colaboradores reporta un 19% de neutropenia febril, siendo aislado al menos un patógeno en el 35% de los pacientes ¹⁴. Más recientemente González-Leal y colaboradores incidencia de 22% de neutropenia febril con aislamiento microbiológico positivo en el 37% ¹⁴.

En la universidad Autónoma de México se cuenta con tesis sobre este tema del Centro Médico 20 de Noviembre del ISSSTE de la Dra. Ramírez y asociados donde se reporta la como factores de mal pronóstico para infección fúngica son la edad mayor de 15 años, mieloma múltiple, persistencia de neutropenia así como infección por candida albicans ¹⁰. En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos presentado por Radillo y colaboradores reportando la presencia de neutropenia febril en pacientes masculinos (62%), leucemia mieloide aguda(57%) con presencia de cultivo positivo a nivel hematológico (45%) con reporte de E. Colli en un 18% ¹⁵.

La evaluación inicial del paciente neutropénico febril debe empezar con un buen interrogatorio, para obtener información sobre el estado de la malignidad hematológica subyacente, así como la naturaleza, ciclo y curso de quimioterapia

recibida. También, es conveniente investigar sobre antecedentes de alergias a drogas, previos procesos infecciosos y comorbilidad con enfermedades que pueden aumentar el riesgo de infecciones severas (Ej., diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica). Es preciso un cuidadoso examen físico con particular atención en áreas que pudiesen ocultar la infección, como la cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región perineal incluyendo el ano, piel, sitios de aspiración de médula ósea, ojo (fondo de ojo), sitios de venopunción, catéteres, y tejido periungueal ^{8,11}.

Al menos dos muestras de hemocultivos para bacterias y hongos deben ser tomados en todos los pacientes. Si el paciente tiene un catéter endovenoso, al menos una muestra debe ser tomada a través del catéter y otra de sangre periférica ^{8,11}.

La detección de bacteriemia se logra solamente entre el 19-40% de los pacientes neutropénicos febriles ^{12, 17,18}. El examen simple de orina puede ser de utilidad, pero debido a la ausencia de granulocitos, el examen microscópico de la orina puede ser normal en presencia de infección del tracto urinario. El urocultivo está indicado si el paciente presenta síntomas o signos de infección, catéter urinario o uroanálisis anormal ⁸.

La mayoría de los pacientes con neutropenia febril presentan radiografía de tórax normal. No obstante, la realización de una radiografía de tórax es conveniente aún en ausencia de síntomas respiratorios, pues sirve como línea de base para comparar con próximos estudios radiológicos ^{8,11}.

El examen de líquido cefalorraquídeo no es recomendado como un procedimiento de rutina, pero puede ser considerado si la infección del sistema nervioso central es sospechada, recordando que la inflamación meníngea y la pleocitosis pueden estar ausentes en pacientes neutropénicos con meningitis ^H. Adicionalmente, el hemograma completo, pruebas de función hepática y renal deben ser obtenidos como parte del plan de cuidado y vigilancia de toxicidad por drogas.

En presencia de diarrea, las heces deben ser examinadas para toxinas de *C. difficile* y enteropatógenos. Es importante mencionar, que los fluidos o sitios accesibles con infección potencial deben ser aspirados o biopsiados si es posible, aplicándoles a las muestras obtenidas coloraciones específicas para bacterias, micobacterias y hongos ^{8,11}.

Las infecciones de partes blandas, las relacionadas a catéteres, las infecciones urinarias y la bacteriemia, tienden a ser las infecciones más comúnmente encontradas en pacientes neutropénicos febriles ^{8, 19}.

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO INICIAL

Tener en cuenta:

Se debe iniciar tratamiento empírico lo antes posible una vez se documente la fiebre, previa toma de cultivos y estudios de evaluación inicial.

Las bacterias gram positivas son responsables del 60-70% de las infecciones documentadas.

Las Bacterias gram negativas, especialmente *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Klebsiella* siguen siendo causa muy importante de infección.

Al elegir el antibiótico se debe tener en cuenta la susceptibilidad de los gérmenes más comunes a los diferentes antibióticos, reportada por el Comité de Infecciones del Hospital.

El uso de algunos antibióticos puede estar restringido por circunstancias especiales como alergias, o disfunción orgánica (renal o hepática). Se debe evitar la administración simultánea de medicamentos con toxicidades similares (por ejemplo cisplatino, anfotericina B, vancomicina, aminoglucósidos, ciclosporina los cuales tienen toxicidad renal aditiva).

Los accesos venosos centrales no tienen que ser retirados durante el tratamiento antibiótico, aún si se ha documentado una infección relacionada con el catéter. El *S. aureus* y los estafilococos coagulasa negativos son las causas más frecuente de infección por catéter y estos suelen responder antibióticos parenterales sin requerir el retiro del catéter, a no ser que se haya establecido una infección en el túnel del catéter.

Indicaciones para retirar un catéter central:

- a. No respuesta a los 2 o 3 días de iniciado un antibiótico con adecuado cubrimiento.
- b. Infección recurrente.
- c. Evidencia de infección del túnel o periportal.
- d. Embolia séptica.
- e. Hipotensión asociada al uso del catéter.
- f. Catéter que no funciona bien.

TERAPIA EMPIRICA INICIAL

A. MONOTERAPIA

Múltiples estudios han mostrado que no hay diferencia significativa entre monoterapia y terapia combinada para el tratamiento.

Cualquier esquema de tratamiento que se elija tiene que incluir un medicamento antipseudomona:

Penicilina antipseudomona+ inhibidor de B-lactamasa:

Piperacilina + Tazobactam 4.5g IV cada 6 horas

Cefalosporina de cuarta generación:

Cefepime 2gr IV cada 8 a 12 horas

Cefoperazona + Sulbactam 3gr IV cada 12 horas

* No se debe utilizar Ceftazidime ya que induce B-lactamasas de espectro extendido y B-lactamasas tipo 1. Además no tiene buena actividad contra Streptococco Viridans y Pneumococco.

Carbapenemicos:

Imipenem 500mg IV cada 6 horas

Meropenem 2 g IV cada 8 horas

La elección del medicamento dependerá de las condiciones especiales del paciente y de la microbiología del hospital en el momento de la infección, las dosis serán modificadas según sea necesario por alteraciones en la función renal y hepática, utilizando siempre la dosis máxima recomendada.

B. TERAPIA COMBINADA CON AMINOGLUCOSIDOS

En casos seleccionados se podrá iniciar manejo simultáneo con alguno de los antibióticos que se mencionó anteriormente más aminoglucósido, en dosis de una sola aplicación diaria teniendo en cuenta su farmacocinética de valle pico.

Las ventajas de terapia combinada son el potencial efecto sinérgico y la disminución de la emergencia de cepas resistentes durante el tratamiento. La mayor desventaja es la adición de toxicidad (nefrotoxicidad, ototoxicidad).

C. TERAPIA CON VANCOMICINA

La vancomicina no es necesaria usualmente como parte del tratamiento empírico inicial. Se iniciará vancomicina como parte del tratamiento empírico inicial en los siguientes casos:

- Sospecha clínica de infección severa por catéter
- Colonización conocida por pneumococco resistente a cefalosporina o penicilina, o estafilococco aureus meticilino resistente.
- Hemocultivos positivos para bacterias gram positivos antes de la identificación final.
- Hipotensión u otra evidencia de alteración cardiovascular.
- Mucositis severa.
- Profilaxis con quinolonas.

- Fiebre de inicio súbito $>40^{\circ}\text{C}$.

Si se inicia tratamiento con Vancomicina y no se documenta infección por germen gram positivo en 72 horas, esta será suspendida.

MANEJO DURANTE LA PRIMERA SEMANA

El tiempo medio de disminución de la fiebre en pacientes de bajo riesgo es de 2 días, comparado con 5 a 7 días para pacientes de alto riesgo. Cuando sea posible, si las condiciones del paciente lo permiten, se debe esperar 4 días antes de hacer una modificación al régimen antimicrobiano, a menos que haya deterioro clínico o resultados positivos de cultivos.

1. Paciente afebril 3 a 5 días de tratamiento

Agente causal determinado

Modificar antibióticos para disminuir toxicidad y costos, SIN RETIRAR EL CUBRIMIENTO DE AMPLIO ESPECTRO.

Continuar antibiótico mínimo 7 días o hasta todos los cultivos sean negativos, sitios de infección resueltos, paciente completamente asintomático.

Preferiblemente el recuento de neutrófilos debe ser >500 antes de suspender el antibiótico.

Agente causal no determinado

a. Paciente de bajo riesgo: Considerar cambio a antibioticoterapia oral, especialmente si hay recuperación de la neutropenia (Ciprofloxacina o amoxicilina-clavulonato).

b. Paciente de riesgo alto: Continuar con los mismos antibióticos hasta completar 10 días de tratamiento y recuperación de la aplasia.

Paciente febril 3 a 5 días de tratamiento

- Reevaluación:

Revisar todos los resultados de los cultivos previos.

Examen físico metódico.

Radiografía de tórax.

Revisar el estado de todos los accesos vasculares.

Nuevos hemocultivos y muestras de cualquier sitio sospechoso de infección.

Estudios de imágenes de cualquier sitio sospechoso de ser foco de infección.

Considerar TAC de tórax, abdomen o senos paranasales.

Según reevaluación considerar:

Adicionar Vancomicina - Si hay deterioro clínico o se cumplen los criterios para Vancomicina

Continuar los mismos antibióticos y considerar respondedor lento, sin no hay cambios en el estado clínico.

Adicionar cubrimiento antimicótico (Anfotericina B) - Si no se resuelve la fiebre en 5 a 7 días y no se espera que se recupere la neutropenia. Se utilizará de elección Anfotericina B, en caso de dificultades en el suministro se puede considerar Fluconazol únicamente si no hay evidencia clínica o radiológica de infección pulmonar, ni en senos paranasales, el paciente no ha recibido previamente Fluconazol y no hay inestabilidad hemodinámica. En los demás pacientes se considerará como segunda opción Caspofungina.

DURACION DE LA TERAPIA ANTIBIOTIMICROBIANA

El criterio clínico más importante para suspender el antibiótico es el recuento de neutrófilos.

Si no se identifica infección, el paciente está afebril >48 horas, el recuento de neutrófilos es > 500 por 2 días consecutivos se puede suspender el antibiótico.

Si se resuelve la fiebre pero no la neutropenia continuar antibiótico hasta recuento de neutrófilos >500, especialmente en pacientes de alto riesgo.

En los pacientes de bajo riesgo se puede considerar suspender el antibiótico antes de recuperación de la neutropenia.

Si se resuelve la fiebre pero no se espera que se recupere la neutropenia se puede considerar suspender antibióticos después 2 semanas, si no se ha identificado un sitio de infección y el paciente puede ser observado de cerca.

Anfotericina se debe continuar por 2 semanas si no se determina foco y si se identifica una infección micótica, la duración estará determinada por el tipo de infección y su extensión.

Pacientes que persisten febriles después de recuperación del recuento de neutrófilos >500 y a pesar de antibióticos de amplio espectro, reevaluación dirigida a infecciones por hongos (especialmente candidiasis crónica sistémica, aspergilosis, histoplasmosis, y tricosporidiasis), infecciones virales o micobacterias. TAC o RNM de abdomen pueden ser útiles para detectar infecciones sistémicas. Se pueden suspender los antibióticos 4 o 5 días después de la recuperación de la neutropenia si no se han localizado lesiones.

ANTIVIRALES

No se utilizarán en forma empírica. Si hay lesiones sugestivas de infección por Herpes o varicella zoster, se debe tratar con aciclovir para intentar curar estas lesiones que son puerta de entrada para otras infecciones.

ANTIFUNGICOS

Se hace nota especial al respecto de infección por *Aspergillus* ante el grave componente y connotación en pacientes neutropénicos febriles ²⁰.

Las especies de *Aspergillus* han emergido como una causa importante de infecciones severas con riesgo para la vida de paciente inmunodeprimidos. Esta población creciente está compuesta por pacientes con neutropenia prolongada, infección avanzada por HIV, inmunodeficiencia inherente y pacientes llevados a trasplantes de células madre o pulmón.

La aspergilosis invasora es una de las complicaciones infecciosas más graves en pacientes hematológicos, con una mortalidad relacionada del 50% en pacientes con leucemia o linfoma tratados con quimioterapia convencional e incluso superior al 80% en los receptores de alotrasplante de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, el diagnóstico de certeza es difícil, ya que los procedimientos invasores y la toma de biopsias pueden estar contraindicados por el mal estado clínico o hematológico de los pacientes (insuficiencia respiratoria, trombocitopenia grave).

En los últimos años la incidencia de Infecciones invasivas debida a hongos filamentosos ha aumentado de forma marcada, y se han desarrollado procedimientos diagnósticos menos invasores con la finalidad de mejorar el diagnóstico de Infecciones fúngicas invasoras y reducir la mortalidad que conllevan las mismas. El diagnóstico precoz es de capital importancia para mejorar los resultados terapéuticos, por ello la necesidad de evidenciar con rapidez la infección por *Aspergillus*. La detección de galactomanano en suero se está generalizando como una herramienta útil en el diagnóstico precoz y en el seguimiento de la aspergilosis invasora. Existen datos de sensibilidad (66,6% - 89%), especificidad (92% - 96,6%), valor predictivo positivo (72,7%) y valor predictivo negativo (95,5%). Lo cual indica que la prueba es costo-efectiva, brindando una aproximación diagnóstica adecuada, con la posibilidad de descartar la infección en un alto porcentaje.

Las Infecciones fúngicas invasoras causadas por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos han dado lugar en estos últimos años a importantes complicaciones infecciosas en receptores de trasplante de órganos sólidos y enfermos oncohematológicos. En un estudio necrópsico realizado entre 1989 y 2003 en pacientes oncohematológicos del Hospital Anderson Cancer Center, en Houston (Texas, EE.UU.) las Infecciones fúngicas invasoras documentadas alcanzaron una prevalencia del 31% (314/1017), siendo de destacar que se observó un aumento

significativo de hongos filamentosos ($p < 0,05$), de zigomicetos ($p < 0,03$). Es destacable que el 60% de las Infecciones por hongos filamentosos tenían un cultivo negativo. En este estudio prospectivo multicéntrico con histopatología positiva de biopsias pulmonares (Infección pulmonar probada) en 27 pacientes (solo fueron positivos los cultivos de 17 casos de los 27), al realizar PCR con los tejidos, se llegó al diagnóstico etiológico de la especie en 26 casos de los 27 ($p = 0,006$), es decir con cultivo se identificó la especie en el 63% de los casos, ascendiendo al 96% cuando se utilizaba la PCR.

Organismo. El *Aspergillus fumigatus* es la especie más comúnmente evidenciada de casos de aspergilosis invasiva, el segundo más común es *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, y *Aspergillus terreus*.

Clasificación y definiciones. La Aspergilosis puede provocar afecciones a pacientes clasificadas como invasiva, saprofítica y alérgica. Las enfermedades invasoras incluyen infección del tracto respiratorio bajo, senos paranasales, aparentemente por infección directa, mientras que el sistema nervioso central, sistema cardiovascular y otros tejidos se afectan como resultado de diseminación hematogena. El compromiso saprofítico incluye la otomicosis por *Aspergillus* y el aspergiloma pulmonar.

Los miembros del European Organization for Research in Treatment of Cancer– Invasive Fungal Infection Cooperative Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group formaron un grupo de consenso para desarrollar definiciones estándar para infecciones fúngicas invasivas con el fin de investigación clínica. 3 niveles de certeza de aspergilosis invasiva fueron definidos: probada, probable y posible.

La definición de aspergilosis probada requiere de documentación histopatología o cultivo positivo de una muestra de sitio normalmente estéril. La definición de probable requiere del cumplimiento de 3 criterios Factores de huésped, manifestaciones clínicas (síntomas y signos y características radiológicas) y evidencia microbiológica, (demostración de hifas o método de diagnóstico no basado en cultivos galactomanano positivo). La definición de aspergilosis posible se deben cumplir al menos un criterio de los factores de huésped más un criterio microbiológico o un criterio clínico mayor (o dos menos) compatibles con infección.

El galactomanano (GM) es un antígeno del género *Aspergillus* que se encuentra en la pared celular y puede ser detectado en sangre. El GM puede ser utilizado como, lo cual ha sido corroborado en múltiples estudios:

1. Técnica diagnóstica adyuvante para confirmar AI.
2. Herramienta diagnóstica prospectiva (de cribado) para detectar anticipadamente la aspergilosis durante el periodo de riesgo antes de que haga su aparición el primer signo o síntoma clínico de aspergilosis (realización de 2 tomas semanales)

3. Herramienta para monitorizar la respuesta al tratamiento antifúngico
4. Como herramienta diagnóstica para instituir un tratamiento antifúngico adelantado
5. Como herramienta diagnóstica para establecer formas clínicas de AI excepcionales Como síntesis puede afirmarse que el galactomanano es un procedimiento no invasivo, barato, estandarizado, reproducible y los valores de galactomanano se correlacionan con la carga fúngica, siendo un procedimiento diagnóstico que puede calificarse de excelente en pacientes neutropénicos adultos. La positividad del galactomanano permite también anticipar el diagnóstico de aspergilosis invasora (de dos a 17 días antes de los hallazgos radiográficos y de dos a 15 días antes del cultivo micológico).

Tratamiento:

Voriconazol es un antifúngico de amplio espectro con formulación oral e intravenosa, aprobado para el tratamiento de aspergilosis invasora, candidemia en Pacientes no neutropénicos, Infecciones fúngicas por especies de *Cándida* resistentes a fluconazol e infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*. Sin embargo, su uso en la práctica es más amplio, como tratamiento antifúngico empírico y en la profilaxis secundaria en paciente neutropénicos. En las guías de la IDSA se recomienda el uso de voriconazol como primera línea en el tratamiento de aspergilosis invasiva en la mayoría de los pacientes.

Como recomendación adicional, anotan que el inicio temprano de terapia antifúngica en pacientes con alta sospecha de aspergilosis invasiva es necesario mientras se documenta dicha infección.

LINFOMA NO HODGKIN

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) es un grupo de enfermedades relacionadas entre sí. Cada variedad histológica de LNH se caracteriza por la transformación maligna de las células linfoides, con morfología, inmunofenotipo, genética y clínica diferente. Hay más de 30 tipos diferentes de LNH, aproximadamente 90% son linfomas de células B y en esta línea celular se encuentran 14 variedades; el otro 10% corresponde a linfoma de células T.

Los linfomas se originan del tejido linfoide y se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea (o sublínea) linfoide (linfocitos B o T y más raro NK) dando los dos grandes grupos: linfoma Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin, los primeros casos registrados de linfoma corresponden al año 1832.

Son más frecuentes en adultos que en niños y tienen un incremento gradual con la edad, sobre todo a partir de los 50 años. La edad promedio al diagnóstico es de 45 a 55 años. En adultos la incidencia es alta, tiene predominio nodal, el 70 al 90%

corresponden a inmunofenotipo B, el curso clínico es variable y la tasa de curación es alrededor del 30% ²¹.

Con base en el registro de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Globocan 2002 la tasa de incidencia mundial de LNH en hombres fue de 5.6/100,000 y la tasa de mortalidad 3.2/100,000. En mujeres las tasas de incidencia y mortalidad mundiales fueron menores con respecto a las de los varones: 4.1/100,000 y 2.4/100,000 respectivamente.

Para México, los datos de Globocan 2002 para en hombres fueron: tasa de incidencia 4.5/100,000, tasa de mortalidad 2.1/100,000; y para el género femenino incidencia de 3.3/100,000 y mortalidad de 1.6/100,000.

En la mayoría de los casos de linfoma no Hodgkin, la causa es desconocida. Algunos subtipos están asociados con infección (por ejemplo, virus de la hepatitis C), factores ambientales, virus de Epstein-Barren, linfoma de Burkitt, con deficiencias inmunológicas constitucionales (síndrome Purtilo) o postrasplante de órganos, y virus humano T-linfotrópico en células T del adulto que causa leucemia y linfoma. La inmunosupresión es el factor de riesgo más claramente definida, lo que lleva a 50,100 veces el exceso de riesgo.

Los más típicos son los linfomas difusos de células B grandes (30–40%); es el tipo más común en los adultos, seguido de linfoma de células B folicular (22%). Todos los demás tipos de linfoma tienen frecuencia menor a 10%. Un algoritmo puede ser utilizado para establecer un diagnóstico sobre la base de la expresión génica, el inmunofenotipo, la morfología, los patrones de localización y la fracción de proliferación ²².

El diagnóstico de los linfomas es histopatológico y debe realizarse en tejido ganglionar o extraganglionar obtenido preferentemente por biopsia escisional y su revisión por un patólogo experimentado. Las biopsias por tru-cut pueden ser suficientes cuando no se tenga tejido accesible ²².

La inmunohistoquímica mínima obligatoria: CD45, CD20 y CD3. Deberá complementarse con la sospecha diagnóstica ²².

La presentación clínica depende del sitio de localización, la historia natural del linfoma y la presencia o ausencia de síntomas B (pérdida de peso > 10%, sudores nocturnos, fiebre).

El sistema de estadificación estándar para el linfoma no Hodgkin es el mismo que el propuesto para la enfermedad de Hodgkin en la Conferencia de Ann Arbor en 1971. Su uso principal es distinguir el estadio localizado (1 y 2) de la enfermedad de las etapas diseminadas (3 y 4) ²².

Alrededor de una cuarta parte de los enfermos se presentan con enfermedad extraganglionar en un sitio; los sitios principales son tracto gastrointestinal, cabeza,

cuello y piel, pero prácticamente cualquier tejido u órgano puede ser afectado. Principalmente para la enfermedad.

Los factores que por lo general han sido aceptados como asociados con mal pronóstico son: edad mayor de 60 años, subtipo histológico, velocidad de sedimentación globular alterada, mal estado general, síntomas B, estadio diseminado, una masa abdominal de más de 10 cm de diámetro, tres o más sitios extraganglionares de la enfermedad, compromiso de hueso y médula, concentración de deshidrogenasa láctica en suero por encima de lo normal y transformación de los grados histológicos anteriores.

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) se utiliza para estimar el pronóstico de los pacientes, tomando en cuenta la edad, los valores séricos de la deshidrogenasa láctica (DHL), el estado funcional (ECOG-Karnofsky), el estadio de la enfermedad y la presencia de enfermedad extraganglionar.

Pilares del tratamiento para el linfoma no Hodgkin han sido la quimioterapia con el esquema base de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) o la radioterapia.

Rituximab es el anticuerpo monoclonal de primera licencia para la inmunoterapia de NHL y es aplicado como monoterapia o en combinación con agentes quimioterapéuticos. El anticuerpo induce, mediados por el complemento y dependientes de anticuerpos, efectos citotóxicos sobre CD20-positivo de las células. También se ha informado que induce apoptosis y sensibiliza humanos quimiorresistentes a quimioterapia citotóxica en líneas celulares del linfoma. El anticuerpo es bien tolerado y su efecto tóxico principal es hematológico (trombocitopenia y neutropenia) o relacionados con la infusión. Presenta tasas de remisión de 40-50% en el tratamiento del linfoma indolente en recaída.

La evaluación de la respuesta se realizara después de 3 ó 4 ciclos y al final de último ciclo de tratamiento deben repetirse todos los estudios de imagen basales. El aspirado y la biopsia de medula ósea solo se repetirán al final de tratamiento si inicialmente fueron positivos para la enfermedad. El PET-CT está altamente recomendado al final del tratamiento para definir la remisión de acuerdo a los Criterios de Respuesta.

Los criterios de respuesta se definen:

- Respuesta completa: desaparición de toda evidencia de enfermedad.
- Respuesta Parcial: regresión en sitios de enfermedad medible, sin sitios nuevos de enfermedad
- Enfermedad estable: ausencia de criterio para respuesta completa o parcial o progresión.
- Recurrencia o progresión: lesiones nuevas o incremento > 50% en sitios previos de enfermedad.

ENFERMEDAD DE HODGKIN

Neoplasia monoclonal de células B, caracterizado por la presencia de células anormales llamadas células de Reed Sternberg ²³.

Representa 3 casos por 100 000/ año y el 10% de los Linfomas de Estados Unidos, de los cuales el 85% se presenta en varones con una curva de incidencia bimodal: 15 a 34 años y después de los 50 años ^w. La American Cancer Society ^{estimo} para el 2010, 8490 casos de los cuales 4670 serán hombres, con una muerte estimada de 1320 casos. Para la Unión Europea la incidencia es de 2.2 por 100,000/ año con una mortalidad de 0.7 por 100,000/ año. Durante la última década la supervivencia de pacientes tratados con Linfoma de Hodgkin ha mejorado sustancialmente y el porcentaje de cura para esta neoplasia es del 80 al 85%.

En México hasta el 2003 se reportaron 935 casos, con mayor incidencia en el grupo de varones de 15 a 19 años y en mujeres igual incidencia en los grupos de 15 a 19 y de 20 a 24 años. En el Instituto Nacional de Cancerología hasta el 2004 represento el 0.8% de los linfomas, con 162 casos diagnosticados de los cuales 88 fueron hombres y 74 mujeres ²¹.

Los sitios que se afectan más comúnmente son: ganglios cervicales e intratorácicos en aproximadamente 60 al 80%, afección del bazo en 37%, afección infradiaphragmática aislada ocurre en menos de 10% ²⁴.

El linfoma de Hodgkin clásico incluye la variante esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos, disminución linfocitaria y representa aproximadamente 95%. Mientras que el Linfoma de Hodgkin predominio nodular linfocitario representa aproximadamente 5% de los casos de LH ²⁴.

La inmunohistoquímica mínima obligatoria para LH clásico: CD30, CD15 ²⁴.

La inmunohistoquímica mínima obligatoria para LH Predominio Linfocitario: CD20, CD45 ²⁴.

El estadio temprano incluye pacientes con EC I y II que posteriormente se subdividen de acuerdo a los criterios de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en ingles) en subgrupos: favorable y desfavorable.

Para los estadios avanzados se realiza la escala pronostica de Hasenclever que valora periodo libre de enfermedad.

El tratamiento con estadio temprano para el Linfoma de Hodgkin es con quimioterapia ABVD o radioterapia de campo afectado.

El tratamiento para Linfoma de Hodgkin de predominio linfocitico en estadio temprano es radioterapia de campo afectado, ABVD y/o rituximab.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

La leucemia aguda es un trastorno maligno de la médula ósea y de la sangre periférica, caracterizado por aumento en la producción de células inmaduras llamadas blastos. La LAL es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) comprometidas a un linaje, ya sea B o T, con afección a médula ósea y/o a sangre periférica. Por morfología se define como linfoblasto aquella célula de tamaño pequeño a mediano, con escaso citoplasma, cromatina dispersa y en ocasiones con nucléolo visible ²⁵.

En Estados Unidos, en el 2010 constituyó el 3% de las neoplasias del adulto y se estimaron 24,690 casos nuevos en hombres y 19,090 en mujeres, con un total de muertes estimadas de 12,660 en hombres y 9,180 en mujeres. En cuanto a LAL del adulto se demostró en el estudio SEER una incidencia mayor en la población hispana, con una tasa de 2.6 por cada 100,000 habitantes, así como una alta incidencia en la población de raza negra de hasta 3 casos por cada 100,000. Existen dos picos de incidencia por edad a los 5 años con 8 casos por 100,000 y a los 85 años de 20 casos por cada 100,000.

Se han descrito dos factores fuertemente asociados con el desarrollo de LAL: la exposición a radiación ionizante y el síndrome de Down. Existen otros factores como la exposición al benceno y algunos virus (Epstein-Barr y el HTLV1). También algunos síndromes congénitos como la Ataxia telangiectasia, el síndrome de Bloom y la Neurofibromatosis.

La LAL es una enfermedad aguda caracterizada por dolor óseo, síndrome anémico (palidez, taquicardia, astenia, fatiga), trombocitopenia (petequias, hemorragia), neutropenia (infecciones) y organomegalia (hepato-esplenomegalia), con la presencia de pancitopenia, bicitopenia o leucocitosis y blastos en la médula ósea o sangre periférica. El diagnóstico inicial se realiza por la sospecha clínica y se confirma con el análisis morfológico de la médula ósea, si se cumple con: una buena muestra, una buena tinción y suficiente tiempo para revisarla, Se clasifica por morfología según la FAB en ²⁶:

- 1) L1: Células pequeñas con cromatina homogénea, escaso citoplasma.
- 2) L2: Células grandes y heterogéneas, con núcleo irregular y citoplasma variable.
- 3) L3: Células grandes y homogéneas, con más de 5% de mitosis y por lo menos 25% de células vacuolas.

El diagnóstico es complementado con la realización de inmunofenotipo, para determinar su origen como T o B y su grado de maduración ²⁷:

• Marcadores de células tempranas:

CD 34, CD 117, HLA, TdT

- Marcadores de células B:

CD 19, CD 79a, CD 22, CD 10, cIgM, mIgM.

- Marcadores de células T:

CD3, CD 5, CD 2, CD1a, CD 7.

Se deben realizar estudios complementarios como son biometría hemática, química sanguínea, electrolitos completos, pruebas de función hepática, perfil de hierro, ácido fólico, vitamina B12, ferritina, hepatitis virales, HIV, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por gammagrafía (MUGA) o ecocardiograma transtorácico, punción lumbar (se realiza con menos de 20,000 leucocitos y más de 50,000 plaquetas), aspirado de medula ósea enviando material para hibridación in situ (FISH), cariotipo y estudios moleculares.

La estimación de riesgo requiere una adecuada cantidad de datos como: leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo, edad, si se obtuvo respuesta completa (RC) de las 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento y citogenética del paciente. Este se interpreta de la siguiente manera:

1) Riesgo de recaída:

Riesgo estándar: Edad menor de 50 años, leucocitos < 30,000 para linaje B, < 100,000 para linaje T, con RC de 4-6 semanas de iniciado el tratamiento.

Riesgo alto: Edad > 50 años, leucocitos > 30,000 para linaje B, > 100,000 para linaje T, RC ausente a 4-6 semanas, inmunofenotipo B madura o pro-B, infiltración a sistema nervioso central y citogenética desfavorable.

2) Tipo de citogenética

Citogenética de buen pronóstico: Hiperdiploidia (> 50 cromosomas) o hipoploidia (<40 cromosomas), gen de fusión TEL-AML1 y t(1;19)/E2A-PBX1.

Citogenética de mal pronóstico: t(4:11), t(1:19), t(9:22), 11q23.

3) Factores de riesgo para presentar falla en la inducción:

Bajo riesgo: Precursor B, sin t(9:22).

Riesgo intermedio: Origen T con masa mediastinal.

Alto riesgo: Precursor B con t(9:22), origen T sin masa mediastinal.

4) Factores de riesgo de infiltración de sistema nervioso central:

(20) DHL > 600 U/L, índice proliferativo por citometría de flujo en LCR (% S+G2M) > 14%.

Alto riesgo: Presencia de 1 factor de riesgo o B madura.

Bajo: Sin factores.

Riesgo desconocido: Sin información previa.

Tratamiento

Se divide en fases que tienen objetivos distintos:

Inducción a la Remisión: es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en MO a menos de 5%, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por PCR o citometría de flujo menor a 10^{-5} . Lo anterior puede ser logrado en 98% de los casos empleando una combinación de 4 a 6 medicamentos en un programa intensivo durante la primera 4-6 semana e incluye el uso de quimioterapia intratecal

Consolidación: esta fase sigue a la inducción y uno de sus principales objetivos es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (principalmente sistema nervioso central y testículo), empleando altas dosis de antimetabolitos con intervalos de 1 a 2 semanas por 3 a 4 dosis.

Mantenimiento: el objetivo de esta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona leucémica. Esta fase debe contemplar el uso de tratamiento presintomático al SNC.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Es un grupo heterogéneo de leucemias que se presentan en precursores de células mieloides, eritroides, megacariocíticos y monocíticos. Resultan de una transformación clonal de precursores hematopoyéticos a través de la adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas ²⁸.

Algunas condiciones que predisponen al desarrollo de leucemia aguda mieloblástica (LAM) son: síndrome de Down; síndromes hereditarios y adquiridos de falla medular, donde destacan: la anemia aplásica; el síndrome mielodisplásico (SMD) y la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Algunos síndromes mieloproliferativos (SMP) podrán evolucionar a ciertas formas de LAM.

Para el diagnóstico se requiere del análisis de sangre periférica y médula ósea que incluye morfología (más de 20% de blastos) inmunohistoquímica, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular. Evaluación: ecocardiograma, tórax y abdomen e imagen radiológica de cavidad oral para identificar focos infecciosos.

La respuesta al esquema de inducción, la edad, la cuenta leucocitaria inicial, variedad FAB, las alteraciones citogenéticas y moleculares y la presencia de comorbilidades son factores asociados al pronóstico. La LAM que evolucionó de un SMD, HPN y SMP tiene pronóstico adverso. La estratificación de riesgo citogenético y molecular se ha convertido en la principal guía para el tratamiento.

El grupo cooperativo FAB diferenció las siguientes variedades morfológicas ²⁹:

1. LAM0 (mínimamente diferenciada).
2. LAM1 (mieloblástica sin maduración).
3. LAM2 (mieloblástica con maduración).
4. LAM3 (promielocítica).
5. LAM4 (mielomonocítica).
6. LAM5 (monocítica).
7. LAM6 (eritroide).
8. LAM7 (megacarioblástica).

Grupos de riesgo

1. Criterio FAB:

Las variedades M6 (eritroide) y M7 (megacarioblástica) son consideradas de pronóstico adverso ³⁰.

2. Citogenética

Riesgo favorable: t(8;21)(q22;q22), inv(16) (p13q22), t(16;16)(p13;q22) [principalmente leucemia mieloblástica (M4eo)] con predominio de eosinófilos y granulocitos en la médula ósea) t(15;17)(q22;q12), leucemia aguda promielocítica.

Riesgo intermedio: cariotipo normal, +8, t(9;11) (p22;q23).

Riesgo desfavorable: cariotipo complejo y/o monosomías, -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, no t(9;11), inv (3) (q21q26.2), t(3;3) (q21;q26.2), t(6;9) (p23q34), t(9;22) ³¹.

3. Genética molecular

Riesgo favorable: mutaciones de NPM1 y CEBPa, en ausencia de la mutación FLT3. Riesgo desfavorable: mutaciones de FLT3, anomalías en la región 11q23 (MLL) ³¹.

4. Comorbilidades y otros factores del huésped

Los pacientes mayores de 60 a 65 años son más susceptibles de complicaciones con el tratamiento. La diabetes, enfermedad coronaria, EPOC e infección activa contribuyen a un pronóstico pobre. Los exámenes hematológicos, química sanguínea y pruebas de coagulación para coagulopatía relacionada con leucemia.

El Tratamiento Fase de inducción es con daunorrubicina 60 mg/m² por día durante 3 días, citarabina 100 mg/m² infusión continua por día durante 7 días (7+3). De alcanzar la remisión completa se administra un segundo 7 + 3 o dependiendo de tolerancia sólo 5 + 2. La presencia de neutropenia febril o prolongada son indicaciones del uso de filgrastim ³².

El objetivo general del presente estudio es reportar las características epidemiológicas de los pacientes con neoplasia hematológica de reciente diagnóstico que desarrollaron neutropenia febril en el servicio de Medicina Interna en el Hospital Regional 1º en el periodo de octubre 2011 a octubre del 2014.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue observacional, retrospectivo y longitudinal.

Realizado en el Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neoplasia hematológica que desarrollaron neutropenia febril en el Hospital Regional 1° de Octubre en el servicio de Medicina Interna en el periodo de Octubre en el periodo comprendido de Octubre 2011 a octubre del 2014.

El tamaño de la muestra fue calculado en 100 pacientes, los cuales tuvieron los siguientes criterios de inclusión: sin distinción de sexo, a partir de 18 años de edad, con diagnósticos de neoplasia hematológica (leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin) en manejo con quimioterapia de inducción a remisión para leucemias y quimioterapia intensiva para linfomas atendidos en el servicio de Medicina Interna en el Hospital Regional 1° de Octubre. Se excluyeron con neutropenia no asociada a tratamiento quimioterapéutico, con recaída en proceso neoplásico, en tratamiento quimioterapéutico de consolidación, rescate y paliativa. Se eliminaron a los pacientes con expediente mal conformado o incompleto al momento de revisión.

Se realizó la recolección de datos de acuerdo a censo de pacientes del servicio de Medicina Interna comprendido en el periodo de investigación previamente descritos con obtención de los expedientes del archivo clínico cotejando que cumplan con los criterios de inclusión y posteriormente se procederá la obtención de información en el instrumento para recolección de datos (anexo I).

Las variables fueron descritas en medidas de tendencia central y dispersión. Los resultados se presentaron en cuadros.

El Comité de Investigación y el Comité de Ética de dicho hospital aprobaron el estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron en la investigación 62 pacientes. Eliminándose de la misma 5 pacientes por contar con expediente incompleto y reportándose 24 pacientes que no presentaron comorbilidad (42%). Ver cuadro 1.

Cuadro 1. Características epidemiológicas de pacientes con neoplasia hematológica

Característica	Frecuencia* (n=57)
Edad	60.5 ± 15.2
Sexo	
Masculino	28 (49)
Femenino	29 (51)
Comorbilidad	n= 33
Hipertensión arterial sistémica	8 (24)
Diabetes mellitus 2	5 (15)
Neuropatía	3 (9)
Gastrointestinal	5 (15)
Diabetes mellitus 2-Hipertension arterial sistémica	6 (18)
Otra comorbilidad	6 (18)

Se reportó estadística cuantitativa con frecuencia y porcentaje. Para la estadística cualitativa se reportó con promedio y desviación estándar.

Resalta el predominio de los pacientes con Linfoma no Hodgkin con 33 pacientes (58%). Ver cuadro 2.

Cuadro 2. Diagnóstico hematológico de pacientes	
Característica	Frecuencia* (n=57)
Linfoma no Hodgkin	33 (58)
Enfermedad de Hodgkin	8 (14)
Leucemia linfoide aguda	6 (11)
Leucemia mieloide aguda	10 (18)

Se reportó estadística cuantitativa con frecuencia y porcentaje.

En los protocolos de estudios se realizó inmunohistoquímica en los pacientes con diagnóstico de linfoma en 38 casos (66.7%) y cariotipo en pacientes de leucemia en 6 casos (10.5%)

Al momento del ingreso de los pacientes con neoplasia hematológica se encontró en la biometría hemática con promedio de hemoglobina 11.19 g/L y neutrófilos de 6063/mm³. Ver cuadro 3.

CUADRO 3. Citometría al ingreso al servicio de los pacientes con neoplasia hematológica	
Característica	Frecuencia* (n=57)
Hemoglobina	11.19 g/L \pm 2.6
Hematocrito	40.01% \pm 10.2
Neutrófilos totales	6063/mm ³ \pm 8199
Plaquetas	236 666/mm ³ \pm 182 427
Deshidrogenasa láctica	333.8 U/L \pm 350.0

*Se reportó estadística cuantitativa con frecuencia y porcentaje. Para la estadística cualitativa se reportó con promedio y desviación estándar.

Existe predominio del esquema quimioterapéutico de CHOP-R en 23 pacientes (40%), seguido de otros tipos de quimioterapia con 7 pacientes (12%). Ver cuadro 4.

Cuadro 4. Esquema de quimioterapia empleados en pacientes con neoplasia hematológica	
Quimioterapia	Frecuencia* (n=55)
HYPERCVAD	5 (9)
ABVD	6 (11)
CHOP	5 (9)
CHOP-R	23 (40)
ATRA	3 (5)
7+3	4 (7)
5+2	2 (4)
Otro esquema de quimioterapia	7 (12)

*Se reportó estadística cuantitativa con frecuencia y porcentaje.

El promedio del MASCC fue de 18.89 ± 2.8 . Siendo la clasificación de MASCC de alto riesgo de complicaciones el de mayor frecuencia con 34 en los pacientes incluidos en el estudio. Ver cuadro 5.

Cuadro 5. estratificación de riesgo de complicaciones en pacientes con neoplasia hematológica	
Característica	Frecuencia* (n=57)
MASCC †	18.89 ± 2.8
MASCC ALTO	34 (60)
MASCC BAJO	23 (40)

*Se reportó estadística cuantitativa con frecuencia y porcentaje. Para la estadística cualitativa se reportó con promedio y desviación estándar.

†MASCC: Modulo predictivo del Multinational Association for Supportive Care in Cancer

Se realizó profilaxis con flourquinolona y antifúngico tipo azol en 19 pacientes (33.3%).

La neutropenia febril profunda fue la más frecuentemente encontrada en este estudio con 22 pacientes (76%). Ver cuadro 6.

Tabla 6. Severidad de neutropenia en pacientes con neoplasia hematológica	
Severidad de neutropenia	Frecuencia* (n=29)
Leve	7 (24)
Moderada	0 (0%)
Severa	0 (0%)
Profunda	22 (76)

*Se reportó estadística cuantitativa con frecuencia y porcentaje.

El desarrollo de neutropenia febril en los pacientes se observó en promedio de 2.1 días (± 3.2 días) posterior a la aplicación de esquema quimioterapéutico.

Los pacientes que desarrollaron neutropenia febril profunda tardaron en promedio 5.6 días (± 9.6 días) en contar con cifras de neutrófilos mayor a 500 por mm^3 .

El esquema más utilizado en los pacientes con neoplasia hematológica fue el de flourquinolona y antifúngico tipo azol en los pacientes que requirieron el uso de antimicrobiano por desarrollo de neutropenia febril siendo esta combinación utilizada en 16 esquemas (43%). Ver cuadro 7.

Cuadro 7. Esquema de antimicrobiano empírico empleados en pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril	
Antimicrobiano	Frecuencia* (n=37)
Flourquinolona	8 (22)
Cefalosporina	8 (22)
Carbapenémico	5 (13)
Flourquinolona-Antifúngico tipo Azol	16 (43)

*Se reportó estadística cuantitativa con frecuencia y porcentaje.

Se realizó modificación del tratamiento empírico en promedio a los 5 días (± 4.9 días) de inicio del mismo.

El antimicrobiano con el cual realizó modificación por persistencia de pico febril fue carbapenémico y otros antimicrobianos con 8 pacientes. Ver cuadro 8.

Cuadro 8. Esquema de antimicrobiano modificado empleados en pacientes con neoplasia hematológica	
Antimicrobiano	Frecuencia* (n=17)
Carbapenemico	8 (47)
Flourquinolona	1 (6)
Otro antimicrobiano	8 (47)

*Se reportó estadística cuantitativa con frecuencia y porcentaje.

El voriconazol o caspofungina se utilizó 10 (17.5%) esquemas antimicrobianos con un tiempo promedio de 7 días.

Vancomicina se utilizó en 11 (19.3%) esquemas antimicrobianos con tiempo promedio de 10 días.

El foco infeccioso predominantemente identificado al momento de neutropenia febril fue la infección de vías urinarias en 9 episodios (31%) seguido de fiebre de origen desconocido en 8 episodios (28%). Ver cuadro 9.

Cuadro 9. Categoría de neutropenia febril en paciente con neoplasia hematológica	
Categoría	Frecuencia* (n=29)
Fiebre de origen desconocido	8 (28)
Infección de tejidos blandos	1 (3)
Neumonía	5 (17)
Infección de vías urinarias	9 (31)
Gastroenteritis	6 (21)

*Se reportó estadística cuantitativa con frecuencia y porcentaje.

Se reporta ausencia de cultivo en 5 pacientes con neutropenia febril (21%). La mayor prevalencia de cultivos positivos se observó con la bacteria *Escherichia coli* en 5 cultivos (21%). Ver cuadro 10.

Cuadro 10. Reporte microbiológico en paciente con neoplasia hematológica	
Antimicrobiano	Frecuencia* (n=24)
Ausencia de cultivos	5 (21%)
Negativo	11 (67%)
<i>E. coli</i>	5 (21%)
<i>S. Epidermidis</i>	1 (4%)
<i>S. Haemoliticus</i>	1 (4%)
<i>E. Faecium</i>	1 (4%)

*Se reportó estadística cuantitativa con frecuencia y porcentaje.

Se reporta que 48 pacientes, correspondiendo al 84%, de los pacientes sometidos a esquemas de primera línea sobrevivieron a este. Se presentaron 9 defunciones (16%) en este estudio. La totalidad de los fallecimientos correspondieron a pacientes con leucemia aguda teniendo como causa del deceso más frecuente el choque séptico en 5 pacientes correspondiendo al 55%. Ver cuadro 11.

Cuadro 11. Desenlace vital y causas de mortalidad en pacientes con neoplasia hematológica	
Desenlace vital	Frecuencia* (n=57)
Vivo	48 (84%)
Muerto	9 (16%)
Choque séptico	5 (55%)
Sangrado Mayor	2 (22%)
oclusión intestinal	2 (22%)

*Se reportó estadística cuantitativa con frecuencia y porcentaje.

DISCUSIÓN.

En nuestro estudio el 50.8% de los pacientes mayores de 18 años con neoplasia hematológica presentaron un episodio de neutropenia febril esta cifra estando en concordancia con estudios internacionales¹⁶. En discordancia a nuestra estadística el realizado por González y colaboradores¹⁴ reporta la presencia de un porcentaje de 22% de pacientes con neutropenia febril.

Las características demográficas de los pacientes en nuestro estudio se reporta predominio de neoplasias hematológicas tipo linfoma no Hodgkin representando 58% de los casos tratados en este hospital. Reportándose en estudios mexicanos elaborados previamente ^{14, 16} siendo la leucemia mieloide aguda la predominante en estos estudios reportándose incidencia de 35 hasta 57%. En otro estudio realizado en Honduras por Ramos y colaboradores ³³ se reporta el predominio de la leucemia linfocítica aguda con el 38%. Por lo tanto se observa en nuestra población hospitalaria una discordancia en el tipo de neoplasia hematológica siendo la causa de esto la referencia a centro de tercer nivel para tratamiento de pacientes de leucemia aguda candidatos a trasplante de células hematopoyéticas lo cual explicaría este hallazgo. En relación al puntaje de MASCC se encontró en el 59% de los pacientes puntajes menor a 21 confirmando alto riesgo de complicaciones por quimioterapia siendo el promedio de 18.89. En el estudio de González y colaboradores ¹⁴ se encontró que el 57% de los pacientes con riesgo bajo. Por lo cual se observa discordancia en nuestros pacientes probablemente siendo explicado esto por el promedio de edad y comorbilidades que se encuentra en nuestra población derechohabiente.

En nuestro estudio se utilizó como esquema empírico de primera línea el de flourquinolona- antifúngico tipo azol en el 43% de los casos de neutropenia febril siendo esto discordante con lo establecido por las guías internacionales ⁵. Esta característica se explica por inicio de esquemas antimicrobianos por parte del servicio de medicina interna asociado al abasto de medicamentos al momento de indicar el inicio de tratamiento antimicrobiano. Posteriormente se realiza revaloración por los médicos hematólogos tratantes y se determina el esquema antimicrobiano más adecuado.

Se identificó en el 100% de los casos de neutropenia febril el foco altamente sospechado en nuestro estudio predominando las infecciones de vías urinarias bacterianas el de mayor prevalencia con el 31%. En estudios realizados en Honduras por Ramos y colaboradores ³³ se identificó en un 82% el foco infeccioso siendo la piel el predominante con un 54% seguido de infecciones del tracto urinario con el 24%. En el estudio de González y colaboradores ¹⁴ se reportó en un 60% el posible sitio de infección siendo el de mayor prevalencia la bacteriemia primaria en un 30%. En su estudio Gaytan y colaboradores ⁴ se refiere como foco primario la bacteriemia primaria.

En cuanto a los hallazgos microbiológicos se encontró en nuestro estudio la presencia de reportes positivos a cultivos en un 33% de los casos con agente causal predominante la *Escherichia coli* siendo este hallazgo concordante con lo reportado

por González y colaboradores ¹⁴. Cabe señalar también en nuestro estudio que un 21% de los casos hubo ausencia de cultivos siendo esto alarmante, así como una cifra mayor a lo reportado por Ramos y colaboradores ³³ por lo cual se debe realizar mayor capacitación en las guías de neutropenia febril en el servicio de medicina interna. Otro dato importante es la ausencia de reporte de patógenos fúngicos y anaerobios por ausencia de reactivos específicos en nuestro hospital.

En nuestro estudio se reportó una mortalidad del 16% en concordancia con el estudio mexicano de González y colaboradores ¹⁴ siendo del 17%.

Este estudio es una primera aproximación a la epidemiología de las neoplasias hematológicas tratadas en el hospital regional 1 ° de octubre. Encontrándose como principales fortalezas la baja mortalidad asociada a este padecimiento y la identificación de prácticamente la totalidad de focos infecciosos en estos pacientes. Como serias deficiencias se encontró la ausencia de cultivos en un 21% de los pacientes del estudio, la falta de apego a las normas internacionales de terapia antimicrobiana empírica y la ausencia de medios para cultivos de agentes infecciosos fúngicos y anaerobios.

CONCLUSIONES

- Las características epidemiológicas mostraron una mayor frecuencia de linfoma probablemente asociado al sistema de referencia de pacientes con otro tipo de neoplasia hematológica.
- La población estudiada desarrollo neutropenia febril en las primeras 48 horas.
- El 50% de los pacientes sometidos a quimioterapia de primera línea para neoplasia hematológica desarrollo neutropenia febril.
- Se encontró a *Escherichia coli* en el 21% de los cultivos positivos en la población estudiada
- El esquema empírico de fluorquinolona-antifúngico tipo azol se utilizó en el 43% con duración promedio a los 5 días.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-340
2. Madrid C, Díaz L, Combariza J, Gálvez K, Olaya V, Ramírez I et al. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un periodo de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev Chilena Infect* 2013;30(2):195-201.
3. Rabagliati R, Fuentes G, Orellana E, Oporto J et al. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chilena Infect* 2009;26(2):106-113.
4. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel L, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:388-392.
5. Bal A, Gould M. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007; 29:501–509.
6. Battleman, D., Callahan, M., Thaler, H. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med*, 2002: 162, 682-688.
7. Torres HA, Bodey GP, Rolston KVI, Kantarjian HM, Raad II, Kontoyiannis DP. Infections in Patients with Aplastic Anemia: Experience at a Tertiary Care Cancer Center. *Cancer* 2003; 98(1):86-93.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):730-51.
9. Pizzo PA. The compromised host. In: Goldman L, Bennett JC, eds. *Cecil textbook of medicine*. 21st ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000:1569-1581.
10. Kinnunen U, Syrjala H, Koskela M, Kujala P, Koistinen P. Continuous monitoring blood culture screening system improves the detection of bacteremia in neutropenic patients. *Scand J Infect Dis* 1996;28:287-92.
11. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.

12. Pizzo, PA. Fever in Immunocompromised Patients. *N Engl J Med.* 1999;341(12): 893-900.
13. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15(4):377-82.
14. González X, Molina J, Bolaños J, Villela L. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México?. *Rev Hematol Mex.* 2013;14:113-119.
15. Ramírez E. Factores con valor predictivo sobre evolución con infección fúngica y neutropenia febril (tesis de postgrado). México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2004.
16. Radillo P. Perfil bacteriológico de la neutropenia febril en pacientes hematológicos del servicio Medicina Interna/Hematología del HCSAE PEMEX revisión de casos de tres años (1996-1998) [tesis de postgrado]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2000.
17. Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, Ronald AR, Harding GKM. Granulocytopenia in hospitalized patients. Prognostic factors and etiology of fever. *Am J Med* 1978;64:121-6.
18. Rintala E. Incidence and clinical significance of positive blood culture in febrile episodes of patients with hematological malignancies. *Scan J Infect Dis* 1994;26:77 -84.
19. Rolston K. Expanding the options for risk-based therapy in febrile neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:411-416.
20. Walsh T, Anaissie E, Denning D, Herbrecht R, Kontoyiannis D et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46:327-360
21. Tirado L, Mohar A. Epidemiología de las Neoplasias Hematológicas. *Rev Inst Nal Cancerol.* 2007; 2: 109-120
22. Cheson B. The International Harmonization Project for Response Criteria in lymphoma clinical trials. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21: 841-54.
23. Jaffe E, Lee N, et al. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008;112(12): 4384-4399
24. Schnitzer B Hodgkin Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009;23:747-768
25. Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, et al. *Williams Hematology.* 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; pp:1141-61.

26. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Hematol* 1976;33:451
27. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.*2005; 23: 6306-6315
28. Rubnitz J, Gibson B, Smith F. Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2010; 24: 35–63
29. Second MIC Cooperative Study Group. Morphologic, Immunologic and Cytogenetic (MIC) Working Classification of the Acute Myeloid Leukemias. *Cancer Genet Cytogenet.* 1988; 30:1-15.
30. Smith M, Barnet M, Bassan R, et al. Adult acute myeloid leukaemia. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology.* 2004.50:197-222
31. Dash A, Gilliland DG. Molecular genetics of acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 49-64
32. Rowe J, Tollman M. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood.* 2010; 116:3147-3156
33. Ramos M, Bú E. infecciones en pacientes neutropénicos postquimioterapia manejados en el departamento de medicina interna del hospital escuela. *Revista medicas de los Post grados medicina.* 2006;9:328-333

ANEXOS

INTRUMENTO DE RECOLECCION DE EL ESTUDIO CARCATERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES QUE DESARROLLARON NEUTROPENIA FEBRIL EN EL HOSPITAL REGIONAL PRIMERO DE OCTUBRE

FOLIO		
NOMBRE	EDAD	SEXO
ESCOLARIDAD	OCUPACIÓN	
COMORBILIDADES		
DIAGNOSTICO HEMATOLÓGICO	FECHA DE DIAGNÓSTICO	
ESCALA DE MASCC	CARIOTIPO O INMUNOHISTOQUIMICA	
QUIMIOTERAPIA		
FECHA DE INGRESO	TIEMPO DE NEUTROFILOS < 500	
BIOMETRIA INGRESO	DHL INGRESO	
SEVERIDAD NEUTROPENIA	TIEMPO POSTQUIMIOTERAPIA	
CATEGORIA NEUTROPENIA FEBRIL	CULTIVOS	

TRATAMIENTO INICIAL	TIEMPO DE TRATAMIENTO INICIAL		
CAMBIO DE TRATAMIENTO	TIEMPO DE TRATAMIENTO		
VANCOMICINA	DURACIÓN	CASPOFUNGINA- VORICONAZOL	DURACIÓN
DESENLACE VITAL	CAUSA DE LA MUERTE		