

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



“ESCALAS PRONOSTICAS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL”

GERSON MERARI MERIDA FUENTES

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas
con especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas
con especialidad en Medicina Interna

Marzo 2015



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Gerson Merari Merida Fuentes

Carné Universitario No.: 100021351

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis "Escalas pronósticas en pacientes con neutropenia febril"

Que fue asesorado: Dra. Karina Linares Leal

Y revisado por: Dra. Karina Linares Leal

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para marzo 2015.

Guatemala, 16 de marzo de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado *




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs

Guatemala, 22 de enero de 2015

Dr. Henry Edmundo Briones Alvarado MSc
Docente Responsable
Postgrado de Medicina Interna
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Briones:

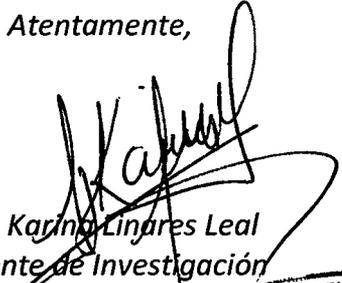
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESORA del trabajo de tesis titulado:

ESCALAS PRONOSTICAS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL.

Realizado por el estudiante **Gerson Merari Mérida Fuentes**, de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su avnl.

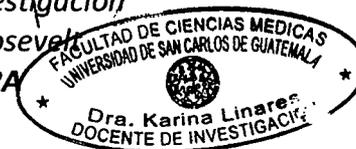
Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,


Dra. Karina Linares Leal
Docente de Investigación

Hospital Roosevelt

ASESORA



Guatemala, 22 de enero del 2015

Dr. Henry Briones
Docente Responsable
Postgrado de Medicina Interna
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Briones:

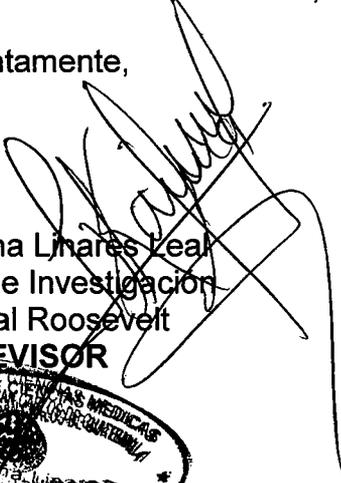
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR del trabajo de tesis titulado:

“ESCALAS PRONOSTICAS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL”.

Realizado por el estudiante **Gerson Merari Mérida Fuentes**, de la Maestría de Medicina Interna, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,


Dra. Karina Linares Leal
Docente de Investigación
Hospital Roosevelt

REVISOR



AGRADECIMIENTOS

A Santiago,

A Daniela,

A Sofía.

INDICE DE CONTENIDOS.

	PAGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	25
IV. MATERIALES Y METODOS	26
V. RESULTADOS	34
VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS	42
VII. BIBLIOGRAFÍA	52
VIII. ANEXOS	56

INDICE DE TABLAS.

	PAGINAS
TABLA NO. 1	39
TABLA NO. 2	39
TABLA NO. 3	44
TABLA NO. 4	45
TABLA NO. 5	46
TABLA NO. 6	46
TABLA NO. 7	46
TABLA NO. 8	47
TABLA NO. 9	47
TABLA NO. 10	48
TABLA NO. 11	59
TABLA NO. 12	59
TABLA NO. 13	60
TABLA NO. 14	60
TABLA NO. 15	61
TABLA NO. 16	61
TABLA NO. 17	62

INDICE DE GRAFICAS.

	PAGINA
GRAFICA NO. 1	34
GRAFICA NO. 2	34
GRAFICA NO. 3	35
GRAFICA NO. 4	35
GRAFICA NO. 5	36
GRAFICA NO. 6	36
GRAFICA NO. 7	37
GRAFICA NO. 8	37
GRAFICA NO. 9	38
GRAFICA NO. 10	38
GRAFICA NO. 11	39
GRAFICA NO. 12	40
GRAFICA NO. 13	40
GRAFICA NO. 14	41
GRAFICA NO. 15	62
GRAFICA NO. 16	63

RESUMEN.

1. Panorama General: En las últimas décadas ha incrementado la incidencia de enfermedades tumorales, constituyendo la segunda causa de mortalidad, luego de enfermedades cardiovasculares y la primera en algunos grupos de edad. El 80% de pacientes desarrollan infecciones durante la quimioterapia, y la neutropenia febril es cada vez más frecuente.

2. Objetivos: Validar una escala para utilizarla como instrumento diagnóstico y de tratamiento en Neutropenia Febril.

3. Metodología: Estudio descriptivo transversal en pacientes con cáncer y Neutropenia Febril del Departamento de Medicina Interna durante febrero-octubre del 2012 que evaluó la sensibilidad y especificidad de las Escalas MASCC vrs Talcott (IC 95%), valores predictivos y negativos; también la asociación entre ambas por tablas de contingencia, coeficiente Phi de Cramer, coeficiente Kappa (IC 95%) y Prueba inferencial ($Z=5\%$) utilizando el programa SPS S Statistics.

4. Resultados: Se observó que ambas escalas presentan alta sensibilidad (ambas 100%; IC 95%, 97.06 a 100), pero MASCC presentó mayor especificidad (72%; IC 95%, 61.6 a 83.5), valor predictivo Positivo de 45% (IC 95%, 28.54 a 63.36) y valor predictivo Negativo de 100% (IC 95%, 99.0 a 100).

5. Conclusión: Las escalas pronósticas, como la MASCC, son herramientas para diagnóstico y tratamiento de Neutropenia Febril identificando pacientes con alto nivel de riesgo.

6. Palabras Clave: Neutropenia Febril, MASCC, Talcott, Infecciones, Quimioterapia.

I. INTRODUCCION.

En las últimas décadas se ha observado un aumento de la incidencia de enfermedades tumorales, constituyendo la segunda causa de mortalidad, luego de enfermedades cardiovasculares, e incluso la primera en algunos grupos de edad ^(1,2). El 80 por ciento de los pacientes desarrollan infecciones durante el tratamiento con quimioterapia, y las infecciones con neutropenia febril son situaciones cada vez más frecuentes ⁽³⁾.

En Estados Unidos se han realizado varios estudios sobre el costo, la efectividad y las implicaciones económicas de dar de alta tempranamente al paciente hospitalizado de bajo riesgo con neutropenia y fiebre. Se estima que el ahorro es hasta de 5.000 dólares por paciente si el alta hospitalaria es temprana y que es aún mayor en los pacientes con tratamiento totalmente ambulatorio. En ese país el ahorro anual puede ser, como mínimo, de 27 millones de dólares ^(4,5).

La aparición de infecciones en pacientes con tratamiento oncológico constituye una complicación en las salas de los departamentos de medicina interna a nivel mundial⁽⁶⁾. Entre los diversos factores que conllevan a dicha complicación se encuentran alteraciones de barreras mecánicas naturales del hospedador a la infección, disminución del número y la función de fagocitos “Profesionales” (en especial neutrofilos), y alteraciones de la inmunidad celular y humoral. Y estas alteraciones pueden ser consecuentes del curso de una neoplasia o del tratamiento de la misma ⁽⁷⁾.

La aparición de fiebre en pacientes neutropenicos debe contemplarse como una urgencia médica causada por la infección y pueden predominar las infecciones bacterianas, por lo que el tratamiento hacia dicha infección debe iniciarse aunque se haga de manera empírica. Aunque actualmente los conocimientos sobre las infecciones en pacientes neutropenicos están evolucionando a medida que se desarrollan nuevos medios diagnósticos y tratamiento antimicrobianos, dirigidos especialmente hacia agentes micóticos ⁽⁷⁾.

Sin embargo, el diagnóstico de dichos procesos infecciosos no es posible en un número importante de pacientes con neutropenia febril, y por ende el tratamiento de dichos pacientes, y las dudas en la terapéutica aparecen por la falta de un diagnóstico

especifico. En esto impera la importancia de validar escalas que sean utilizadas como herramientas para el diagnostico y tratamiento ante tal complicación oncológica ^(7,8).

II. ANTECEDENTES.

Historia.

Bodey en 1981 fue el primero en describir la evolución de 52 pacientes con leucemia hospitalizados por fiebre neutropénica. Observó que las infecciones se presentaban y aumentaban cuando los granulocitos descendían a menos de $1000/\text{mm}^3$, y cuando el recuento disminuía a menos de $500/\text{mm}^3$ aumentaba notoriamente el porcentaje de bacteriemias graves. Además, observó que la neutropenia prolongada durante más de una semana y la acompañada de leucemia en progresión, eran de mal pronóstico. Otro factor pronóstico que resalta Bodey fue el retraso del inicio del tratamiento correcto. De esta forma, la supervivencia en pacientes neutropénicos, con bacteriemia por *P. aeruginosa*, disminuye del 74% al 46% cuando el tratamiento específico se demoró más de 24 horas. Schimpff confirmó estos datos, dentro del estudio que difundió el concepto de doble cobertura para *P. aeruginosa*, que aún impera en muchos protocolos ^(10,11).

En la década de los 80', Pizzo publicó dos brillantes estudios clínicos que perfilaron el estándar actual, al introducirse dos nuevos conceptos: la adición de antifúngicos si la fiebre no cedía, y mantener los antibióticos hasta la recuperación medular, evitando así bacteriemias disruptivas ⁽¹⁰⁾.

En 1989 la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC por sus siglas en inglés) confirmó que el uso de la anfotericina B-deoxicolato, en pacientes con fiebre neutropénica mantenida. Por último, los ensayos de la EORTC concluyeron que los glucopéptidos no son necesarios como terapia inicial, salvo en instituciones con una alta prevalencia de *S. viridans* resistente a penicilina. Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) sugieren el uso de vancomicina en infecciones asociadas a catéteres, colonización por estafilococo meticilino resistente, deterioro cardiovascular, o bacteriemia por un grampositivo mientras no llega el antibiograma ⁽¹⁰⁾.

Definiciones.

Neutropenia.

La neutropenia puede ser definido como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <500 células / mm^3 o RAN <1000 células / mm^3 con un descenso previo de <500 células / mm^3 .
(12)

Fiebre.

La fiebre puede ser definida como una temperatura oral única $\geq 38,3$ °C o 101 °F o una temperatura de ≥ 38 °C o 100.4 °F durante al menos 1 hora. Hay que tener en cuenta que los pacientes neutropénicos pueden tener deterioro clínico en ausencia de fiebre y que el tratamiento concomitante con esteroides puede ocultar la fiebre. (12,13)

Neutropenia Febril.

Situación clínica del paciente cuyo recuento de neutrófilos es de 500 o menos por μL y en el cual se ha demostrado objetivamente una temperatura aislada mayor de 38,5 °C o ésta ha sido de 38 °C en tres tomas hechas en un período de 24 horas, separadas entre sí al menos por 4 horas (5).

Quimioterapia.

La quimioterapia abarca todo medicamento utilizado como antibiótico (antifúngico, en caso de hongos) y antineoplásicos (contra células cancerosas). Pero actualmente se habla de quimioterapia a los medicamentos utilizados para el tratamiento contra el cáncer (14).

La quimioterapia abarca muchos medicamentos que pueden destruir células cancerosas y que a su vez tienen efectos colaterales de gran variedad e intensidad. En general, los medicamentos de la quimioterapia del cáncer destruyen o detiene el crecimiento de las células cancerosas por medio de la intervención de puntos específicos del ciclo celular (14).

Infección.

Una infección refiere a la colonización que especies exteriores realizan en un organismo que en términos médicos se denomina hospedador, siendo estas absolutamente perjudiciales para el desarrollo y la supervivencia del mencionado organismo ⁽¹⁵⁾.

Patogénesis.

Características clínicas de los pacientes neutropénicos.

Por lo menos la mitad de los pacientes neutropénicos febriles tienen una infección documentada u oculta. Por lo menos una quinta parte de los pacientes con recuento de neutrófilos <100 células/mm³ tienen bacteriemia. Los hongos pueden ser la causa de infecciones secundarias en pacientes neutropénicos que han recibido antibióticos de amplio espectro y también puede causar infecciones primarias ⁽¹²⁾.

El principal sitio anatómico de la infección es el tracto gastrointestinal donde puede haber daño de la mucosa por la quimioterapia que permita la invasión de microorganismos, también los daños de la piel por procedimientos invasivos, como los dispositivos intravasculares puede ser puerta de entrada de bacterias. Los sitios más comunes de infección documentadas incluyen sangre (15-20%), tracto gastrointestinal (enterocolitis e infecciones perirectales), el tegumento (piel y tejidos blandos, los sitios de acceso vascular, los sitios de inserción del catéter), y el tracto respiratorio (sinusitis y neumonía) ^(12,16).

La fiebre en el paciente neutropénico no debería ser atribuida a reacciones a hemoderivados, a fármacos o a la propia enfermedad, porque puede postergar el inicio del tratamiento necesario con consecuencias potencialmente desastrosas. Es importante también remarcar que la infección puede ocurrir en un paciente neutropénico sin fiebre, y la ausencia de fiebre no debe retardar el tratamiento si se sospecha infección ⁽¹⁷⁾.

La fiebre también puede estar suprimida o disminuida por agentes inmunosupresores que sean parte del régimen terapéutico, especialmente los corticoides y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, los pacientes con infección usualmente tienen fiebre a pesar del uso de estos agentes ⁽¹⁷⁾.

No todos los pacientes con fiebre y neutropenia tienen el mismo riesgo de morbilidad y mortalidad por infección. La identificación de grupos de riesgo puede permitir modificaciones del tratamiento con el objetivo de disminuir toxicidad, mejorar la calidad de vida y bajar los costos del tratamiento. Muchos estudios han evaluado factores de riesgo de infección en pacientes pediátricos con cáncer neutropénicos. La fiebre mayor de 39°C se asocia con riesgo de bacteriemia. Recuento de células mononucleares mayor de 100 elementos por mm³, radiografía de tórax normal y ausencia de comorbilidades se asocian a bajo riesgo de infecciones bacterianas significativas. Pacientes con más de 100 neutrófilos por mm³, sin signos de sepsis y sin fiebre a las 48 horas de iniciado el tratamiento, tendrían menor riesgo de complicaciones. Hemocultivos negativos, ausencia o mejoría de los signos de infección y recuperación rápida de la neutropenia son también factores de bajo riesgo ⁽¹⁷⁾.

Existen otros estados de inmunosupresión que actualmente se reconocen como factores de riesgo tan importantes como la neutropenia. Pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos que sufren como complicación la enfermedad injerto contra huésped y requieren tratamiento inmunosupresor intenso, son un ejemplo de pacientes no neutropénicos en riesgo de adquirir infecciones bacterianas comunes o infecciones oportunistas. Otros pacientes con cáncer fuertemente inmunocomprometidos son aquellos que reciben altas dosis de corticoides, análogos de las purinas y alemtuzumab ⁽¹⁷⁾.

Es importante establecer si el paciente está recibiendo de forma profiláctica o empírica antibióticos, corticoides, agentes inmunosupresores, factores estimulantes de colonias, etcétera. Es preciso un meticuloso 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, sitios de venopunción, tejido periungueal y sitios de acceso a dispositivos intravasculares ⁽¹⁷⁾.

Factores de Riesgo.

Factores predisponen a infecciones en pacientes con cáncer.

Estos pueden abarcar factores asociados al propio cáncer, relacionados con el tratamiento para el cáncer y tratamiento antibiótico previo. En general podemos enumerar los siguientes: ^(8,13)

- Quimioterapia
- Respuesta de anticuerpos reducida
- Numero o función de leucocitos reducidos
- Inmunidad celular alterada
- Defectos cutáneos y mucosos
- Problema ambientales (construcción, mala ventilación, agua contaminada y alimentos sin cocinar)
- Problemas mecánicos y anatómicos
- Infección previa por microorganismo con tendencia a recidivas.
- Dispositivos implantados o intravenosos
- Hipogammaglobulinemia (ej. Leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, esplenectomía)
- Terapia con glucocorticoides

Factores que aumentan el riesgo de infecciones.

Entre estos se consideran dos principales que son los siguientes:

- Recuento de neutrofilos. El riesgo aumenta con recuento de neutrofilos por debajo de 1×10^9 /L, y aumenta más con recuento menor de 0.1×10^9 /L ⁽¹³⁾.
- Duración de la neutropenia. Un recuento por debajo de 0.5×10^9 /L, es decir neutropenia que sea prolongada (intervalo de 10 días) se considera como principal factor de riesgo. La duración de más de 5 semanas se relaciona con infecciones cerca del 100% ⁽¹³⁾.

La mucositis como factor de riesgo.

La disrupción de barreras ha sido implicada numerosas veces como factor de riesgo de bacteriemias y sepsis graves. Es posible que, en ciertos pacientes, la mucositis y el

síndrome febril asociado a neutropenia sean una consecuencia común de una infección vírica, pero no hay muchos datos que sustenten esta hipótesis. Por otra parte, quizá la controversia resida en la dificultad para valorar de forma objetiva el estómago y el colon, que probablemente tengan más importancia que la boca ⁽¹⁰⁾.

Recientemente, un ensayo aleatorio con palifermin (factor de crecimiento de queratinocitos) versus placebo, ha reavivado el interés por el tema de la mucositis, ya que se observó una correlación entre el descenso en la tasa de mucositis de grado 4, y la aparición de neutropenia febril (75 versus 92%, $p < 0.05$), con una tendencia a la disminución en la tasa de bacteriemias ⁽¹⁰⁾.

La inmunosupresión como factor de riesgo

El efecto de la quimioterapia sobre el tejido linfoide es un tema complejo y poco explorado. No obstante, se sabe que el deterioro de la función de los linfocitos T tiene gran repercusión clínica en pacientes con leucemia, debido a la alta prevalencia de reactivaciones víricas. La toxicidad asociada a quimioterapia es el principal factor responsable de este deterioro inmunológico. Este fenómeno también ha sido documentado en pacientes con tumores sólidos sometidos a quimioterapia estándar. Se ha observado una disminución de linfocitos T en pacientes tratadas con CMF como quimioterapia adyuvante ⁽¹⁰⁾.

La fludarabina predispone a ciertas infecciones oportunistas y los taxanos pueden producir linfopenias severas y asociarse a infecciones no neutropénicas, independientemente del uso de esteroides ⁽¹⁰⁾.

Algunas comunicaciones han implicado a *C. albicans* y VHS en la mitad de los casos de mucositis y fiebre neutropénica, aunque una relación causal es especulativa. Por otra parte, también se ha observado el efecto contrario. Algunos trabajos sugieren que irinotecan o la combinación de doxorubicina y paclitaxel alivian la inmunosupresión secundaria a neoplasias de colon o mama, respectivamente. A pesar de todo, persiste la creencia de que la inmunosupresión es un fenómeno transitorio y poco relevante clínicamente, en la neutropenia febril de pacientes con tumores sólidos. No obstante, es posible que el deterioro inmunológico asociado a reactivación vírica, pudiera ser un hecho interesante como hipótesis etiológica en un subgrupo de pacientes, lo que permitiría ofertar un tratamiento individualizado ⁽¹⁰⁾.

Pacientes clínicamente inestables.

Los pacientes con signos de inestabilidad clínica que incluyen hipotensión, polipnea, taquicardia, cambios en el status mental, disminución de la diuresis y disfunción orgánica, deben recibir inicialmente tratamiento con un régimen antibiótico que cubra todos los patógenos posibles que causen sepsis ⁽¹⁷⁾.

La bacteremia que se desarrolla en pacientes con cáncer y neutropenia a partir de la colonización de catéteres endovenosos, puede frecuentemente ser tratada sin la remoción del catéter. Sin embargo, en ciertas infecciones bacterianas, como *Bacillus* spp, o fúngicas, como *Candida* spp, es necesario remover el catéter. Igualmente, los catéteres deben ser removidos en pacientes con infección del túnel, sea por bacterias, micobacterias u hongos ⁽¹⁷⁾.

Bases microbiológicas

Para ofrecer un tratamiento efectivo basado en factores pronósticos, es necesario considerar las bases microbiológicas de la neutropenia febril. Dichos fundamentos son imprescindibles para guiar la elección de antibiótico, y por tanto pueden condicionar que el paciente pueda o no ser tratado fuera del hospital. En este sentido, es de especial relevancia el significado del uso previo de antibióticos como factor de riesgo y pronóstico de las infecciones ⁽¹⁸⁾.

Por ejemplo, el uso previo de betalactámicos con limitada actividad frente a *S. pneumoniae* se asocia a cepas resistentes a penicilina, o *Haemophilus influenzae* productor de betalactamasas; la utilización anterior de quinolonas se asocia a infecciones urinarias por *E. coli* o *P. aeruginosa*, resistentes a ciprofloxacino; el empleo de levofloxacino se ha relacionado con la emergencia de cepas resistentes de *S. pneumoniae*, de *P. aeruginosa* y *S. aureus* resistente a meticilina. Por último, el uso previo de cefalosporinas de 3ª generación se asocia a infecciones por microorganismos gram negativos productores de betalactamasas de espectro ampliado, *E. faecalis*, *S. epidermidis* y *S. pneumoniae* resistente a penicilina (Tabla No.3, Ver Anexos) ⁽¹⁸⁾.

Cultivos

Deben tomarse muestras de todos los exudados y/o secreciones patológicas para estudio directo y cultivo para bacterias y hongos. Deben tomarse al menos dos muestras para hemocultivo en todos los pacientes. Si el paciente tiene un catéter endovenoso, debe tomarse al menos una muestra a través del catéter y otra de sangre periférica. En pacientes con catéteres multilumen debe obtenerse un cultivo de cada lumen. Tiene poco valor clínico la realización de cultivos de muestras obtenidas de zonas donde no hay lesiones. El urocultivo está indicado cuando hay síntomas o signos de infección urinaria, o si el análisis de orina es patológico. En pacientes con síntomas de infección respiratoria viral, pueden ser útiles tests rápidos para antígenos virales en secreciones nasofaríngeas ⁽¹⁷⁾.

La utilidad de los cultivos, en especial de los hemocultivos, en los pacientes con neutropenia febril es incuestionable, independientemente de su bajo rendimiento. Es de gran importancia la identificación microbiológica de las infecciones en los pacientes neutropénicos febriles, así como la vigilancia local de la resistencia en este grupo, para poder adecuar los esquemas empíricos de tratamiento ⁽¹⁹⁾.

Puesto que el consumo de antibióticos es muy frecuente en los enfermos con cáncer, este dato podría ayudar a seleccionar pacientes en los que va a fracasar el tratamiento oral. Dichas consideraciones también se aplican a los pacientes con fiebre neutropénica, que han recibido profilaxis antibiótica. Esta estrategia reduce el número de episodios febriles y la incidencia de infecciones documentadas micro microbiológicamente, pero de forma intrigante, ello no se traduce en una disminución de la mortalidad específica.

Una explicación podría ser la falta de poder estadístico, por el bajo número de fallecimientos en ambos grupos. No obstante, no se puede descartar que los episodios febriles que surgen en el contexto de un tratamiento profiláctico, tengan eventualmente un curso más complicado. En este sentido, se desconoce el rendimiento de los antibióticos de rescate, en pacientes que han recibido profilaxis ^(19,20).

La cuestión se vuelve a suscitar en un ensayo británico publicado recientemente, que aleatoriza a 1565 pacientes en tratamiento con quimioterapia, a recibir de forma profiláctica levofloxacino versus placebo. Efectivamente, se constató una disminución significativa en la tasa de neutropenias febriles y hospitalizaciones. Además se observó

una tendencia a la disminución de hemocultivos positivos (6.2% versus 7.9%) y sepsis graves (8 versus 16 pacientes), en el brazo de levofloxacino. Es interesante destacar que en el subgrupo de pacientes sépticos, el pronóstico fue peor si habían recibido profilaxis previa (4/8 frente a 4/16 fallecimientos), aunque los eventos fueron escasos para arrojar conclusiones definitivas. Por ello, no se puede descartar que la profilaxis tuviera un impacto negativo en el rendimiento del tratamiento de rescate posterior ^(17, 18, 19).

En definitiva, todas las circunstancias capaces de provocar un cambio en la flora bacteriana endógena, como serían el consumo de esteroides y el ingreso reciente (muy frecuentes en los enfermos con cáncer), podrían constituir importantes factores pronósticos a tener en cuenta ⁽¹⁹⁾.

Otro apartado interesante es la valoración del foco infeccioso. Los ensayos clínicos con frecuencia no incluyen un número suficiente de pacientes para hacer un análisis de subgrupos a este respecto. Además, las infecciones en el paciente con neutropenia febril se caracterizan por la escasez de hallazgos clínicos, debido a la incapacidad de generar una respuesta inflamatoria adecuada ^(18, 20).

Por otra parte, en el paciente neutropénico la bacteriemia puede ser resultado de la entrada en el torrente sanguíneo de flora endógena procedente del tracto gastrointestinal, generalmente sin una infección evidente de tejidos ^(17,18).

En caso de existir un foco clínico asociado, éste puede considerarse el resultado de una diseminación hematógena de gérmenes saprófitos, más que el origen primario de la bacteriemia. Debido a ello, algunos estudios sugieren que es el foco infeccioso más que la propia bacteriemia, lo que confiere un mal pronóstico en el paciente neutropénico, ya que constituye un marcador de extensión y agresividad del microorganismo causal. Sin embargo, no hay información de subgrupos referente a infecciones poco extensas (blefaritis, gingivitis, faringitis leves), aunque es posible que su pronóstico sea similar a la fiebre de origen oculto, al no reflejar el resultado de una extensión hematógena ^(18,19, 21).

Algunos ensayos de tratamiento ambulatorio con una alto porcentaje de pacientes con menos de 100 neutrófilos/mm³ han comunicado una tasa inaceptable de pacientes reingresados con bacteriemias graves. Es decir, en una situación en la que no se pueda

garantizar el cumplimiento terapéutico, es posible que la profundidad de la neutropenia sea un dato a tener más en cuenta ^(19,21).

Uno de los principales factores para mejorar la eficacia terapéutica de los tratamientos consiste en el conocimiento de los microorganismos más frecuentes en cada comunidad. Ello permite seleccionar de forma empírica los antibióticos con una mayor tasa de sensibilidad. Desafortunadamente, algunos ensayos con tratamiento ambulatorio no comunican el mapa microbiológico de los lugares donde se llevaron a cabo. Ello limita mucho la extrapolación de resultados a hospitales con un perfil de resistencias diferente ^(18, 19, 20).

Por tanto, los centros que en el futuro ofrezcan tratamientos ambulatorios, deben asegurar que se efectúan análisis epidemiológicos periódicos, y no se puede descartar que en algunos hospitales la única opción terapéutica en un momento determinado sea el tratamiento con antibióticos intravenosos ⁽¹⁹⁾.

Infecciones fúngicas y virales

Infecciones Fúngicas

Aproximadamente 7% de todos los episodios febriles durante neutropenia pueden ser atribuidos a hongos. Es importante mencionar que los hongos son la principal causa de muerte en pacientes febriles con neutropenia refractaria. Estas infecciones son principalmente producidas por mohos y especies no albicans de *Candida*. Las infecciones graves por *Candida* tienen opciones terapéuticas que incluyen Anfotericina B (considerando las menos tóxicas, pero más costosas preparaciones lipídicas), fluconazol o equinocandinas. La respuesta a estos agentes en el paciente neutropénico es subóptima y la recuperación de los neutrófilos es de importancia crítica en el manejo de las infecciones fúngicas sistémicas. En pacientes neutropénicos febriles con fiebre inexplicada y características clínicas sugestivas de micosis sistémica, la mayoría de los médicos prefieren el uso de anfotericina B hasta que la evaluación diagnóstica sea completada. El fluconazol puede ser una alternativa para algunos pacientes con falla renal o que no toleren la anfotericina B, y en quienes no se sospeche infecciones por mohos. Nuevos antifúngicos tales como caspofungina o voriconazol, parecen ofrecer buenas alternativas para el tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes

neutropénicos febriles, aunque estudios adicionales son requeridos para validar su uso en esta población de pacientes ^(18, 21).

Virus

Ciertos virus pueden causar fiebre agudamente en pacientes inmunocomprometidos, particularmente el virus sincitial respiratorio, adenovirus, parainfluenza y citomegalovirus. La infección sistémica debida a citomegalovirus es una causa poco común de fiebre en pacientes neutropénicos febriles, con excepción de aquellos que están sometidos a trasplante de médula ósea ^(18, 20).

Exámenes complementarios.

Los exámenes de laboratorio iniciales deben incluir un cuadro hemático completo y análisis de orina. Se pueden determinar los niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico para planear la terapia de soporte y monitorizar la posible presencia de toxicidad por los medicamentos ⁽¹⁶⁾.

Se deben solicitar dos hemocultivos periféricos tomados con un intervalo de 30 minutos. Si el paciente tiene un catéter central se recomienda, además de los cultivos periféricos, tomar una o más muestras de la luz para cultivos. Algunas autoridades creen que cultivar sólo la muestra de sangre obtenida de la luz del catéter es adecuado ^(16, 20).

Si se observa supuración o inflamación en el sitio de entrada del catéter, el fluido debe ser examinado con tinción de Gram y con cultivo para bacterias y hongos. Si estas lesiones persisten, se deben hacer tinciones y cultivos para micobacterias no tuberculosas ⁽¹⁶⁾.

La orina se debe cultivar si hay signos o síntomas de infección urinaria, si hay una sonda vesical colocada o si el uroanálisis es anormal. El análisis del líquido cefalorraquídeo no se recomienda en forma rutinaria, pero se debe realizar si hay sospecha clínica de infección del sistema nervioso central y el conteo de plaquetas es normal. Una radiografía de tórax de base es útil en pacientes neutropénicos cuando posteriormente desarrollan síntomas respiratorios o se evidencia un infiltrado. No es costo-efectiva tomada en forma rutinaria ^(16,20).

Se han propuesto otros exámenes más complejos en la evaluación inicial del paciente neutropénico con fiebre. En un estudio realizado en Grecia por Hitoglou-Hatzi y colaboradores se describió la utilidad de la adenosín deaminasa y la procalcitonina para la discriminación entre los pacientes con neutropenia y fiebre que estaban cursando con una infección microbiana de los que no lo hacían. En este estudio también se describió la utilidad de la proteína C reactiva como marcador significativo para diferenciar entre los pacientes con neutropenia febril e infección de los no infectados ^(16,17, 21, 22).

Definición del riesgo en la neutropenia febril.

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. En la última década, se han comunicado las primeras experiencias en este sentido, pero en general, no se puede descartar que los pacientes reclutados no hayan sido expuestos a un exceso de riesgo innecesario. Se trata de estudios de tratamiento ambulatorio con escaso tamaño muestral, con criterios de inclusión y esquemas de antibióticos poco comparables, lo que dificulta un análisis crítico correcto, y las elevadas tasas de reingresos y complicaciones pueden resultar inaceptables, en pacientes que en teoría tenían bajo riesgo. En los últimos años se han propuesto diferentes modelos para predecir el riesgo de complicaciones en pacientes con cáncer y episodios de fiebre y neutropenia, los cuales se utilizan diversos sistemas pronósticos para la estratificación de los episodios, principalmente los de Talcott y MASCC.

Sistema Talcott.

El primero de ellos fue el presentado por Talcott y colaboradores en 1998, de forma prospectiva en EEUU y posteriormente se testó en una población de 30 pacientes con neutropenia febril que tras 2 días en el hospital eran dados de alta para proseguir tratamiento ambulante, y según el cual la población de pacientes con episodios de neutropenia febril se divide en cuatro grupos, de mayor a menor riesgo de presentar complicaciones, según el estado de su neoplasia y la presencia de otras enfermedades. Los pacientes de los tres primeros grupos tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones importantes y requieren tratamiento hospitalario. El grupo I está formado por los pacientes hospitalizados para el tratamiento contra el cáncer. El grupo II lo constituyen los pacientes no hospitalizados cuya enfermedad neoplásica está en remisión o no está

progresando pero que tienen síntomas de una comorbilidad, dolor, náuseas, deshidratación, etc. El grupo III incluye los pacientes no hospitalizados, sin comorbilidades, pero cuya enfermedad neoplásica aún no está controlada. Y el grupo IV lo forman los pacientes con fiebre y neutropenia en quienes se espera tener pocas complicaciones, como lo señalan Viscoli y colaboradores y Santolaya y colaboradores (Tabla No.4, Ver Anexos) ^(5,22).

Críticas al sistema de Talcott

La alta tasa de complicaciones graves del grupo I (34%) se debe a la inclusión de pacientes con leucemia que pasan toda la aplasia medular en el hospital, y por tanto es probable que sufran no una, sino varias complicaciones asumidas como parte ineludible del protocolo de quimioterapia, en contraste con la evolución habitual de los enfermos con tumores sólidos ⁽¹⁰⁾.

Respecto al grupo II, en su propia definición lleva implícito un criterio de ingreso y cuidado máximo, por lo cual su utilidad se ve limitada. El grupo III, abarca a pacientes con leucemia que no han entrado en remisión completa tras un ciclo de quimioterapia. En pacientes con tumores sólidos es difícil demostrar una progresión intra-tratamiento, y de hecho Talcott clasificó a los enfermos en este estrato utilizando técnicas diagnósticas solicitadas con posterioridad al ingreso por fiebre neutropénica, y ni siquiera está claro qué criterio de progresión se empleó ⁽¹⁰⁾.

Por último, el grupo IV abarca a individuos que seguían un régimen ambulatorio de quimioterapia, y aparentemente no tenían otro problema salvo la fiebre y un hemograma con neutropenia de grado 4, lo cual abarca a la mayoría de los pacientes. El significado biológico de este estrato reside en que si un paciente sigue estable a pesar de no haber sido tratado, es poco probable, que tras comenzar los antibióticos atraviese complicaciones ⁽¹⁰⁾.

Probablemente, el mérito de los estudios de Talcott reside en haber sugerido que la fiebre neutropénica no es un síndrome homogéneo, y por tanto requiere un tratamiento individualizado. En su estudio, el principal factor que predijo un curso clínico sin complicaciones tras los antibióticos, fue no tenerlas ya antes de los mismos ⁽¹⁰⁾.

Sistema MASCC

En el año 2000, Klastersky y colaboradores publicaron el modelo de predicción de riesgo de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), en donde reclutaron un total de 1,359 pacientes, y de los primeros 756 obtuvieron dicho sistema, que posteriormente fue validado en los 383 pacientes restantes ^(5, 10).

En este estudio multicéntrico, prospectivo que incluyó al menos a un 50% de pacientes con neoplasias hematológicas y fue de carácter internacional (realizado en 15 países), y tras la búsqueda de variables que influyeran en la aparición de complicaciones en pacientes con neutropenia febril en pacientes mayores de 16 años y en tratamiento con quimioterapia, se realizó el análisis multivariante quedando así 8 variables como factores de riesgo independiente ^(5,10).

Problemas del sistema MASCC

Hay que destacar que el punto de corte establecido en 21 puntos, surgió bajo la premisa de una asignación arbitraria, que concedía una importancia similar a todos los valores predictivos en lista. No obstante, en la práctica asistencial, las consecuencias de tratar ambulatoriamente a pacientes inestables (falso positivo) pueden ser catastróficas, mientras que ingresar a un exceso de enfermos estables es asumible ⁽¹⁰⁾.

En efecto, si se utiliza como punto de corte 22 puntos, aumenta la tasa de error en la clasificación del 30 al 45%, por una pérdida de especificidad, pero el VPP, que es lo que de verdad importa, asciende del 94 al 97%. Consideraciones estadísticas aparte, al estudio MASCC se le puede criticar que soslaya el valor del tratamiento de soporte. No sin razón, los hematólogos se quejan de que su aplicación estricta desemboca en errores como estratificar de bajo riesgo y por tanto, apto para continuar tratamiento conservador en el ámbito domiciliario, a un paciente sometido a trasplante con soporte de progenitores hematopoyéticos. Por el contrario, las bajas cifras de mortalidad del trasplante autólogo son debidas al seguimientos casi intensivo. De esta forma, el sistema MASCC no reconoce la multiplicidad de problemas que atraviesa en su evolución un paciente con un tumor, con las barreras mucosas alteradas y con un síndrome mielotóxico global. La anemia o la trombocitopenia no tienen cabida como predictores de complicaciones, porque el abordaje hospitalario las impide. Si los pacientes no tienen más problemas es porque se les transfunde, se les hidrata, se corrigen alteraciones

analíticas leves y todo ello sólo es posible realizarlo dentro de una infraestructura hospitalaria ^(5,10).

En el estudio MASCC, algunas variables útiles pueden haber quedado eclipsadas, por la enorme fuerza estadística de otras variables como la 2 y la 5, que son complicaciones ya establecidas, dentro de un sistema pronóstico de las mismas ⁽¹⁰⁾.

Otro aspecto de preocupación lo constituye la introducción de parámetros subjetivos, como son las variables 1 y sus sub categorías, referentes a la carga de enfermedad. Ello abre la puerta a la introducción de sesgos, pero además hay que considerar que el control de síntomas forma parte del tratamiento del cáncer, y por tanto es posible que algunos pacientes adscritos al apartado 6 de MASCC deban ser ingresados ^(5,10).

El antecedente de infección fúngica (apartado 4) sólo es un factor de riesgo en el paciente hematológico. Por todo ello, el sistema MASCC puede no ser muy útil en pacientes con tumores sólidos ⁽⁵⁾.

En cuanto a los pacientes de alto riesgo, MASCC se limita a advertir al oncólogo exactamente lo que ya sabía: si el paciente llegó a urgencias con hipotensión o fallo renal, entonces tiene más posibilidades de seguir teniendo complicaciones que si faltan estos datos. En este sentido hay que tener clara la diferencia entre predecir el curso clínico de un paciente o simplemente confirmarlo ⁽¹⁰⁾.

Comparado con el de Talcott, el modelo MASCC presentó mayor sensibilidad, menor error de categorización y similar valor predictivo positivo⁽⁵⁾. A la luz de la evidencia médica actual se recomienda el uso del modelo MASCC como escala validada para clasificar el riesgo de complicaciones de los pacientes con neutropenia febril. Por su simplicidad y porque permite identificar en primera instancia con alta sensibilidad a los pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones médicas serias, este sistema de clasificación es útil en la práctica médica diaria ⁽⁵⁾.

Dado que el puntaje que se le asigna a la primera característica (“Dolencias del enfermo”) es 5 ó 3, es decir, que son excluyentes, el puntaje máximo en este sistema es 26; un resultado de 21 o más identifica el grupo de bajo riesgo. Su principal ventaja es el alto valor predictivo positivo: en el estudio original, el 6% de los pacientes identificados como de bajo riesgo tuvieron una complicación importante y el 1% murieron; en

contraste, los pacientes considerados como de alto riesgo tuvieron una tasa de complicaciones del 39% y el 14% murieron.

En agosto de 2004 se publicó una validación prospectiva del método MASCC realizada entre noviembre de 2000 y julio de 2002, en la que se incluyeron 80 episodios de neutropenia febril; 58 pacientes fueron clasificados como de bajo riesgo y 22, como de alto riesgo. De los 58 de bajo riesgo, 57 se recuperaron sin complicaciones. Uno de ellos desarrolló una infección fúngica pero se recuperó completamente; en comparación, 11 de los 22 pacientes de alto riesgo (50%) desarrollaron complicaciones médicas graves, cuatro ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, cuatro adquirieron infecciones virales o fúngicas y tres sufrieron hipotensión grave. Ninguno de los pacientes de bajo riesgo murió. En contraste, ocho (36,4%) de los 22 pacientes de alto riesgo murieron durante el episodio de neutropenia febril, seis de ellos como consecuencia de sepsis y dos por cánceres de progresión rápida no controlados. En esta validación hubo una mejora en los valores estadísticos frente al estudio original: valor predictivo positivo 98,3%, valor predictivo negativo 86,4%, sensibilidad y especificidad ambas de 95%, circunstancia infrecuente que los autores atribuyeron en parte a la mayor proporción de enfermos con neoplasia sólida incluidos en el estudio. Estos datos confirmaron el pronóstico favorable de la neutropenia febril en pacientes con tumores sólidos ^(5,10).

Terapia antibiótica empírica

Las bacterias conforman el 85 -90% de los patógenos asociados con fiebre en pacientes inmunosuprimidos. La administración empírica de antibióticos es necesaria en pacientes neutropénicos febriles, porque actualmente no existen pruebas diagnósticas disponibles lo suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar o excluir la causa microbiana de la fiebre. En general, el manejo del paciente neutropénico, se realiza a base de antibióticos contra un conjunto de potenciales patógenos a los que el paciente resulta vulnerable en el período de inmunosupresión. Cuando estos pacientes desarrollan fiebre, un régimen antibacteriano de amplio espectro debe ser iniciado rápidamente de forma intravenosa y a las dosis terapéuticas máximas ^(23, 24, 25).

Una amplia variedad de bacterias granpositivas y gramnegativas pueden ser responsables de estas infecciones. Y a pesar de que los organismos grampositivos predominan en la mayoría de los centros como agentes causales de infección en

pacientes con cáncer, la mayoría de estos microorganismos no causan infecciones que comprometan inmediatamente la vida del paciente ^(16, 18, 24, 25).

La principal razón para una evaluación rápida y para el uso de antibioticoterapia empírica en el paciente inmunocomprometido con infección bacteriana es el riesgo de infecciones por bacterias gramnegativas, pues éstas tienden a ser más virulentas. Recientes series muestran que los microorganismos más frecuentes en pacientes con cáncer incluyen organismos gram-positivos (Ej., estafilococos coagulasa negativa, enterococos, *Staphylococcus aureus*). Sin embargo, variaciones geográficas de la flora microbiana existen, con muchos centros reportando un incremento en la incidencia de bacteremias por gram -negativos. Hoy, patógenos como *Stenotrophomonas maltophilia* han emergido en algunos hospitales oncológicos como la causa más frecuente de infección por gramnegativos en pacientes neutropénicos, con una alta mortalidad asociada a ésta infección; sin dejar de lado que patógenos tradicionalmente descritos en neutropenia febril como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, son también frecuentes en pacientes con cáncer ^(16, 18, 23, 24, 25).

El tratamiento empírico de amplio espectro tradicionalmente puede necesitar la combinación de dos o más antibióticos. Aunque existen aún controversias en relación al uso de terapia combinada versus monoterapia en pacientes neutropénicos febriles. La terapia combinada continúa siendo una alternativa de primera línea en el manejo de pacientes neutropénicos febriles. Diferentes combinaciones de antibióticos usados en neutropenia febril incluyen aminoglucósidos más betalactámicos antipseudomona, o regímenes de betalactámicos dobles. Ninguna combinación particular ha demostrado ser claramente superior a otra. El régimen a escoger depende de muchos factores entre los que destacan, los patrones de sensibilidad institucional, la experiencia institucional e individual, los parámetros clínicos y los costos. También, ciertas circunstancias como alergia a drogas o disfunción de órganos (Ej.: renal, hepático), pueden limitar el uso de algunos antibióticos ^(16, 18, 25).

El desarrollo de cefalosporinas de tercera generación y cuarta generación (Ceftazidima, Cefepime o Cefpirome), así como los carbapenems (Imipenen/Cilastatina o Meropenen), ofrecen alternativas efectivas como monoterapia en pacientes neutropénicos febriles, con bajas tasas de mortalidad. Muchos de estos antibióticos usados como monoterapia

proveen altos niveles bactericidas, con mínima toxicidad, no requiriendo el monitoreo de niveles séricos. Tienen un amplio rango de actividad, aunque con inadecuada cobertura contra grampositivos, particularmente las viejas cefalosporinas ^(16, 18, 23, 24, 25).

Terapia Secuencial Antibiótica (TSA) en pacientes con neutropenia febril.

Los episodios febriles en los pacientes con enfermedades neoplásicas, especialmente cuando se sobreañade una condición de neutropenia por distintas circunstancias, clásicamente se han manejado con antibioterapia de amplio espectro, muchas veces combinada y, en general, por vía parenteral. Esto es en parte debido a que, hasta los últimos años, no disponíamos de antibióticos con espectro adecuado y buena disponibilidad por vía oral que nos permitiera utilizar esta vía de administración para el tratamiento de la neutropenia febril tanto en tratamiento de inicio como en forma de terapia secuencial. Por otro lado, las especiales circunstancias de estos pacientes si los consideramos de forma global (riesgo de sepsis grave, mucositis, probabilidad de infecciones mixtas, riesgo mantenido en el tiempo de reinfecciones) han condicionado que inicialmente no se hayan considerado como candidatos a ser incluidos en la evaluación de programas de TSA. Sin embargo, en unos primeros estudios publicados por Friedfield y Kern en 1999 se apuntaba la existencia de un subgrupo de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo en el cual la evaluación randomizada de las pautas intravenosas estándar frente a antibióticos con un perfil adecuado por vía oral demostraba equivalencia en cuanto a eficacia clínica ⁽²⁶⁾.

Ventajas e inconvenientes de la Terapia Secuencial Antibiótica (TSA) en neutropenia febril.

Las ventajas e inconvenientes descritas para la TSA en otros grupos de pacientes tratados en estas guías son perfectamente aplicables a los pacientes con neutropenia febril. Entre las ventajas destacaríamos la disminución de los efectos secundarios de la antibioterapia parenteral, en especial de la flebitis y la sepsis de catéter, la disminución de los días de hospitalización y de los costes asociados y, finalmente, la satisfacción de los pacientes por el incremento de su calidad de vida ⁽²⁶⁾.

Antibióticos disponibles para ser utilizados por vía oral en neutropenia febril.

Son varias las pautas por vía oral que se han comparado con las terapias intravenosas estándar en este grupo de pacientes (Tabla No. 7, Ver anexos). En general, se han

utilizado antibióticos a dosis altas con buena biodisponibilidad oral, con un espectro ajustado a los patógenos frecuentes en estos pacientes (incluyendo Grampositivos y Gramnegativos) y con buena tolerancia. Las nuevas quinolonas como moxifloxacino están todavía en fase de evaluación pero se perfilan como muy adecuadas para esta indicación por su farmacocinética favorable y su mayor actividad frente a grampositivos. El aumento creciente de resistencias antibióticas entre microorganismos relevantes en las infecciones de estos pacientes, como estreptococos y E. coli, aconsejan la utilización empírica de una combinación de dos antibióticos. La asociación de amoxicilina/clavulánico con una quinolona parece especialmente adecuada ⁽²⁶⁾.

Evaluación de la respuesta y duración del tratamiento

Los pacientes neutropénicos febriles deben ser evaluados diariamente por profesionales experimentados. La respuesta al tratamiento se evalúa por la defervescencia de la fiebre, la mejoría o estabilidad de los síntomas y signos de infección, la estabilidad hemodinámica y la negativización de los cultivos. Al menos de dos a tres días de tratamiento antibiótico son usualmente requeridos para determinar la eficacia de un régimen inicial. Sin embargo, las condiciones de algunos pacientes pueden deteriorarse en menos de tres días, por lo que se necesita una reevaluación del paciente y del régimen empírico ⁽¹⁰⁾.

La duración del tratamiento antimicrobiano estará dada por el sitio de la infección, el organismo causante, la condición clínica del paciente y la recuperación de los neutrófilos. Se recomienda continuar con los antibióticos hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea mayor de 500 elementos/mcL, en casos de fiebre de origen desconocido. Los pacientes con infecciones documentadas (sitio o patógeno) deben recibir antibióticos hasta que el RAN sea mayor de 500 elementos/mcL, pero también cumplir el número de días apropiado para cada sitio específico de infección. Se recomienda 7 a 14 días para la mayoría de las infecciones no complicadas (piel, bacteriemias). Mayor duración (10-21 días) del tratamiento es habitualmente indicado para infecciones pulmonares y de senos faciales ^(10, 26, 27).

La persistencia de la fiebre después de tres a cinco días de terapia antimicrobiana sin que se pueda identificar el sitio de infección o el microorganismo, sugiere: una infección no bacteriana, una infección bacteriana resistente a los antibióticos usados, la

emergencia de una infección secundaria, inadecuados niveles séricos y tisulares del antibiótico, o infección en sitios avasculares (por ejemplo abscesos o catéteres). Las posibilidades de manejo son las siguientes ⁽²⁶⁾:

- Continuar el tratamiento con los antibióticos iniciales.
- Cambiar o añadir antibióticos.
- Añadir fármacos antifúngicos, como anfotericina B, con o sin cambio de los antibióticos.

Las razones para modificar el tratamiento antibiótico empírico inicial incluyen ⁽¹⁰⁾:

- Deterioro de signos vitales, como la presión arterial, ventilación.
- Desarrollo de nuevos focos clínicos de infección o progresión de los ya existentes en presencia de neutropenia continúa.
- Persistencia de un patógeno a pesar de la terapia antimicrobiana.
- Patógeno resistente in vitro identificado en el cultivo inicial y en ausencia de mejoría clínica.
- Aislamiento de nuevo patógeno durante la terapia.
- Presencia de nuevos episodios febriles.
- Fiebre inexplicada por más de cinco días.
- Efectos secundarios atribuidos a la terapia empírica.

La terapia antibiótica debe ser continuada por un mínimo de siete días o hasta que se demuestre erradicación del germen en los cultivos, hasta que todos los sitios de infección estén resueltos y el paciente esté libre de síntomas y signos. Si el organismo no es aislado, la terapia antibiótica (monoterapia o terapia combinada) debe ser continuada por un mínimo de siete días, pudiéndose requerir terapias más prolongadas si la neutropenia persiste ^(26, 28, 29).

Los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo no pueden manejarse fuera del hospital. Otras citopenias y complicaciones directamente relacionadas con la quimioterapia intensiva requieren hospitalización. Sin embargo, esto no impide la búsqueda de opciones menos costosas y orientadas a la monoterapia, en sustitución de las clásicas combinaciones de antibióticos ^(27, 28).

En neutropenia febril de alto riesgo, un enfoque interesante es iniciar la administración endovenosa con una quinolona y cambiar a la vía oral en cuanto se presente evidencia de recuperación (disminución de la fiebre y ascenso en la cuenta de neutrófilos). La estancia hospitalaria del episodio puede reducirse en 50% ⁽²⁹⁾.

Es imprescindible que cada hospital defina su flora y vigile constantemente brotes eventuales de resistencia bacteriológica in vitro y, sobre todo, in vivo. Este último factor es particularmente necesario en relación con cepas resistentes de E. coli, luego del uso de quinolonas ⁽²⁹⁾.

Fundamento del tratamiento empírico antifúngico.

Las infecciones invasivas por hongos son difíciles de diagnosticar y se asocian a una alta mortalidad. Estudios randomizados han demostrado la efectividad del tratamiento empírico antifúngico sobre todo en aquellos pacientes neutropénicos que, tras 7 días de tratamiento antibiótico empírico, persisten febriles o presentan recurrencia de la fiebre ⁽²⁰⁾.

Primera elección: anfotericina B o caspofungina. La anfotericina B convencional (1-1,5 mg/kg/día) aún se usa en algunos centros. Entre las anfotericinas lipídicas se recomienda la anfotericina liposomal (3 mg/kg/día). Si el paciente no ha recibido profilaxis antifúngica y ha permanecido en habitación con filtros HEPA (high-efficiency particulate air), se puede utilizar fluconazol salvo sospecha de aspergilosis. Mantener el antifúngico mientras dure la neutropenia ⁽²⁰⁾.

Profilaxis antibiótica

El trimetoprim-sulfametoxazol se recomienda en todos los pacientes con riesgo de padecer infecciones por *Pneumocystis jiroveci*. independientemente de si presentan neutropenia. Sin embargo, no existe consenso en recomendar el uso rutinario de trimetoprim-sulfametoxazol o quinolonas en todos los pacientes con neutropenia febril. El poco consenso se debe al temor de la resistencia generada por los antibióticos. En casos especiales, pacientes con cuadros de neutropenia seria y prolongada, puede considerarse una quinolona más penicilina o trimetoprim-sulfametoxazol por periodos críticos ⁽¹⁶⁾.

El uso rutinario de fluconazol o itraconazol para todos los casos de neutopenia no se recomienda. Sin embargo, en ciertas circunstancias en las que la frecuencia de infección debida a *Candida albicans* es alta, no así las infecciones por otras candidas o *Aspergillus* sp., algunos clínicos podrían considerar administrar profilaxis antimicótica ⁽¹⁶⁾.

La conclusión en la profilaxis antibiótica y antimicótica, es que la preocupación por un incremento en la resistencia, sumada al hecho de que su presencia no ha demostrado una reducción en la mortalidad, ha llevado a recomendar la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol sólo para la neumonía por *P. jiroveci* ^(16, 29).

III. OBJETIVOS.

3.1 OBJETIVO GENERAL

- 3.1.1 Validar una escala que sea utilizada como instrumento diagnóstico y de tratamiento ante casos de Neutropenia Febril en pacientes que consulten al departamento de medicina interna del Hospital Roosevelt durante el año 2012

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 3.2.1 Describir las escalas pronósticas que existen para pacientes con Neutropenia Febril.
- 3.2.2 Utilizar las escalas pronósticas para pacientes en los que se sospeche Neutropenia Febril.
- 3.2.3 Identificar Factores de riesgo que predispongan a los pacientes con Diagnóstico de Neutropenia Febril.
- 3.2.4 Describir el tratamiento empírico más efectivo en pacientes con Neutropenia Febril

IV. MATERIALES Y METODOS.

4.1 Tipo y diseño de investigación:

El diseño de la investigación es carácter cuantitativo, descriptivo transversal el cual selecciona una serie de cuestiones, variables, comparaciones, búsqueda de patrones y tendencias, recolectando de esta manera información sobre cada una de ellas para así describir lo que se investiga.

4.2 Unidad de análisis.

- Unidad Primaria de Muestreo: Pacientes adultos que se encuentren ingresados en las salas de Emergencia (Urgencia de hombres y mujeres, área de transición y área de shock), unidad de cuidados intensivos de adultos, área de observación y área de encamamiento (Medicina A, B, C, D, E) del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.
- Unidad de Análisis: Datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos registrados en el instrumento de recolección de datos diseñado para el efecto
- Unidad de Información: Pacientes Adultos que se encuentren ingresados en las salas de Emergencia (Urgencia de hombres y mujeres, área de transición y área de shock), unidad de cuidados intensivos de adultos, área de observación y área de encamamiento (Medicina A, B, C, D, E) y Fichas clínicas de los mismos del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt

4.3 Población y Muestra

4.3.1 Población.

Pacientes adultos del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt que tengan diagnóstico de algún tipo de Neoplasia y cáncer, o que este con tratamiento con quimioterapia.

4.3.2 Selección de los sujetos a estudio.

La selección de los sujetos de estudio se realizará de la siguiente manera:

Se escogerán a todo paciente con diagnóstico de algún tipo de neoplasia, cáncer o que se encuentre en tratamiento con quimioterapia, que presente Neutropenia y Fiebre ya sea como motivo de consulta, por el cual fue ingresado, o que se encuentre ingresado y dentro del hospital desarrolle Neutropenia y Fiebre.

4.3.3 Universo de Pacientes.

Se incluirán a todos los pacientes que se presenten en el periodo de enero a octubre del año 2012, con el diagnóstico de cáncer de cualquier tipo que tengan tratamiento quimioterapéutico.

4.4 Procedimientos.

Durante el periodo de enero a octubre del año 2012 se procederá a realizar la búsqueda de pacientes que llenen las características que los incluya en nuestro estudio, así también se revisará la ficha clínica de cada uno. Se informará a cada paciente de la realización del estudio y las características del mismo, de manera que ellos sepan el procedimiento que se llevarán a cabo. Luego de esto se procederá a realizar las preguntas de la entrevista, y posterior a ello se revisará la ficha clínica de los pacientes en búsqueda de datos como conteo de neutrófilo, temperatura documentada al ingreso, foco infeccioso aparente, que criterios Talcott y MACSS cumple dicho paciente, el puntaje que se le asigna a cada uno y el tratamiento antibiótico que se prescribe en ese momento. Posteriormente a ello se realizará la tabulación de datos y se creará una matriz de datos con el objetivo de poder realizar análisis estadístico por medio de programas como EPI INFO.

4.5 Selección de los sujetos a estudio

4.5.1 Criterios de inclusión.

Se incluirá a todo paciente adulto del Departamento de Medicina interna que curse con el diagnóstico de cáncer con tratamiento de quimioterapia y que presente fiebre y neutropenia posterior a dicho tratamiento.

4.5.2 Criterios de exclusión.

No se contempla ningún criterio de exclusión.

4.6 Variables

Variab les	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidad de Medida
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació.	Dato de la edad anotado en la ficha clínica del paciente.	Cuantitativa discreta	Razón	Años
Cáncer	Crecimiento anormal de un tejido nuevo, benigno o maligno	Tipo de Cáncer del cual padezca el paciente	Cualitativa politómica	Nominal	Tipo de neoplasia
Quimioterapia	Termino que indica el empleo de productos químicos para destruir selectivamente las células cancerosas dañando su capacidad de replicación celular	Fármacos que se estén administrando como tratamiento para controlar el crecimiento de tejido neoplásico.	Cualitativa politómica	Nominal	Fármacos utilizados
Neutropenia	recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <500 células / mm ³ o RAN <1000 células / mm ³ con un descenso previo de <500 células / mm ³	Conteo de neutrófilos obtenidos en hematología, en sangre venosa, realizada a un paciente	Cuantitativa discreta	Razón	Conteo de neutrofilos
Fiebre	temperatura oral única ≥ 38,3 °C o 101 °F o una temperatura de	Dato sobre la temperatura obtenido en el expediente	Cuantitativa Continua	Intervalo	Grados Celsius

	≥ 38 °C o 100.4 °F durante al menos 1 hora*				
Neutropenia Febril	Situación clínica del paciente cuyo recuento de neutrófilos es de 500 o menos por μL y en el cual se ha demostrado objetivamente una temperatura aislada mayor de 38,5 °C o ésta ha sido de 38 °C en tres tomas hechas en un período de 24 horas, separadas entre sí al menos por 4 horas ⁽⁵⁾	Datos sobre el conteo de neutrófilos obtenidos en hematología y sobre temperatura obtenido en el expediente	Cuantitativa discreta	Razón e intervalo	Grados Celsius y conteo de neutrófilos
Infección	Invasión del organismo por microorganismos patógenos que se reproducen y multiplican, causando un estado morbosos por lesión celular local, secreción de una toxina o al provocar una reacción antígeno-anticuerpo en el huésped.	Detección de foco infeccioso durante la evaluación clínica documentando signos y síntomas consistentes en Fiebre, hipotermia, taquicardia, taquipnea, estado mental alterado, edema importante; Variables inflamatorias como leucocitosis, leucopenia y además cultivos positivos	Cualitativa	Nominal	Tipo de infección
Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un periodo de	Conteo de defunciones causadas por cancer	cuantitativa	Razon	Conteo de defunciones en un tiempo determinado

	tiempo determinados en relacion con el total de la población				
Escala MASCC	Sistema de puntuación para riesgo de complicaciones en pacientes neutropénicos febriles, basado en el modelo predictivo Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC).	El máximo valor en este sistema es 26, y un score de <21 predice un riesgo <5% para complicaciones severas y una muy baja mortalidad (<1%) en pacientes neutropénicos febriles.	Cualitativa	Nominal	Apartado de sobre características de paciente que estén incluidas en la escala MASCC en Boletas de datos
Escala Talcott	Sistema de puntuación para riesgo de complicaciones en pacientes neutropénicos febriles, basado en el modelo de Talcott y colaboradores	Grupo I tiene complicaciones del 34% con mortalidad del 16. Grupo II tiene complicaciones del 55% con mortalidad del 12% Grupo III tiene complicaciones del 31% con mortalidad del 18. Grupo IV tiene complicaciones del 2% con Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Apartado de sobre características de paciente que estén incluidas en la escala Talcott en boleta de datos

* Referimos al lector a la página 13 en donde se define esta variable.

4.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos.

4.7.1 Entrevista:

Los términos exactos y las secuencia de los apartados se determinan por adelantado; se hace la misma secuencia y en el mismo orden a todos los expedientes de los pacientes. Los usuarios contestan la misma encuesta, lo que disminuye los sesgos de información, permitiendo examinar la instrumentación usada en la evaluación, facilitando la organización y el análisis de información.

4.7.2 Procedimiento

Se hará una pesquisa y se identificará a pacientes hemato- oncológicos que hayan cumplido con tratamiento quimioterapeutico o que estén en ese momento cumpliendo dicho tratamiento, ya sea que ingresen o estén internos en el departamento de medicina interna del hospital Roosevelt, los cuales refieran fiebre las cual se constatará en la ficha clínica del paciente, y en los cuales se constate luego de la realización de una hematología que curse con neutropenia se obtendrán los datos de la ficha clínica del paciente por medio de la boleta de recolección de datos. A estos pacientes luego de la identificación de los problemas señalados, se les clasificará según el sistema MASCC o Talcott las cuales se describen en anexos. Se identificara algún foco infeccioso evidente y se describirá. Además se obtendrá información sobre el tratamiento antibiótico que se implemente en ese momento y si se realiza o no algún medio de cultivo.

4.7.3 Instrumento

Se realizara una entrevista que lleve un orden determinado el cual inicie con datos generales como genero del paciente y edad. Luego continuara con datos sobre el tipo de neoplasia o cáncer que presente el paciente y el tratamiento quimioterapéutico que tenga en ese momento o que haya cumplido. Posterior a ello la cuesta tendrá un apartado para describir si existe un foco infección aparente, luego proseguirá un apartado que llene los criterios de la escala MASCC y Talcott por igual para clasificar a los pacientes. También existirá un apartado que abarcará el tratamiento

antibiótico que se prescriba a cada paciente y si se realiza o no algún medio de cultivo (Instrumento de Recolección de datos #1, Ver anexos).

4.8 Plan de procesamiento y análisis de datos.

Una vez que se ha recogido los datos del estudio, se procede al análisis cuantitativo de los mismos. El análisis consistirá en tabular los datos por medio de herramientas computarizadas como Excel para poder determinar la frecuencia de los diferentes apartados de la encuesta. Posteriormente a ello utilizara un programa que ayudara a la elaboración de análisis y estructuración de los resultados como lo es EPI INFO.

4.9 Alcances y limites de investigación.

4.9.1 Alcances.

Con este estudio podríamos iniciar un registro sobre este tipo de problemas en pacientes hemato-oncologicos que presenten esta situación patológica. También podríamos utilizar una escala pronostica en pacientes con este contexto clínico, proveyendo así el inicio de la estructuración de un protocolo que sea utilizado en nuestro hospital y a través de la misma optimizar los recursos que se tengan para tratar a este tipo de pacientes. Además se podría identificar factores de riesgo que luego se puedan tomar en cuenta en estos pacientes.

4.9.2 Limites

- ✓ Geográfico: Zona 11, ciudad capital de Guatemala
- ✓ Institucional: salas de emergencia (urgencia de hombres y mujeres, área de shock y área de transición), unidad de cuidados intensivos de adultos, área de observación y salas de encamamiento del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.
- ✓ Personal: pacientes del departamento de medicina interna del hospital Roosevelt.
- ✓ Temporal: años 2012
- ✓ Temático: Escalas pronosticas utilizadas como instrumento en el diagnostico y tratamiento en casos de Neutropenia Febril.

4.10 Recursos

4.10.1 Humanos: Mi persona como investigador, también la participación del Dr. Noé Castro de la unidad de Hematología del hospital Roosevelt como Asesor y la Dr. Karina Linarez como revisora.

4.10.2 Físicos: Libros de medicina, hojas de papel bond.

4.10.3 Materiales y Económicos:

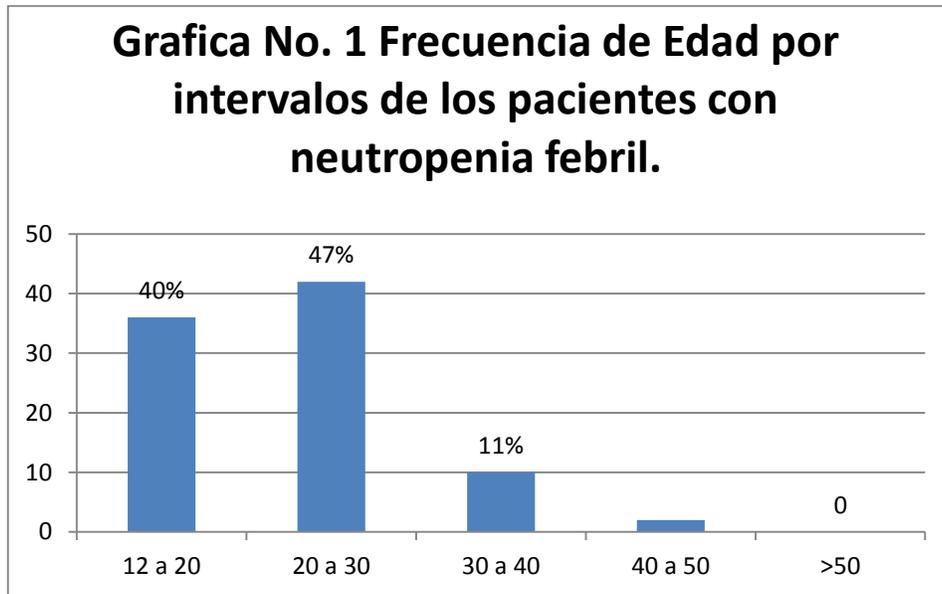
impresora e internet	Q. 1,000.00
Fotocopias	Q. 200.00
Útiles de oficina	Q. 100.00
Impresiones	Q. 300.00
Gasolina	Q. 300.00
Otros	Q. 200.00
TOTAL	Q. 2,100.00

4.11 Cronograma

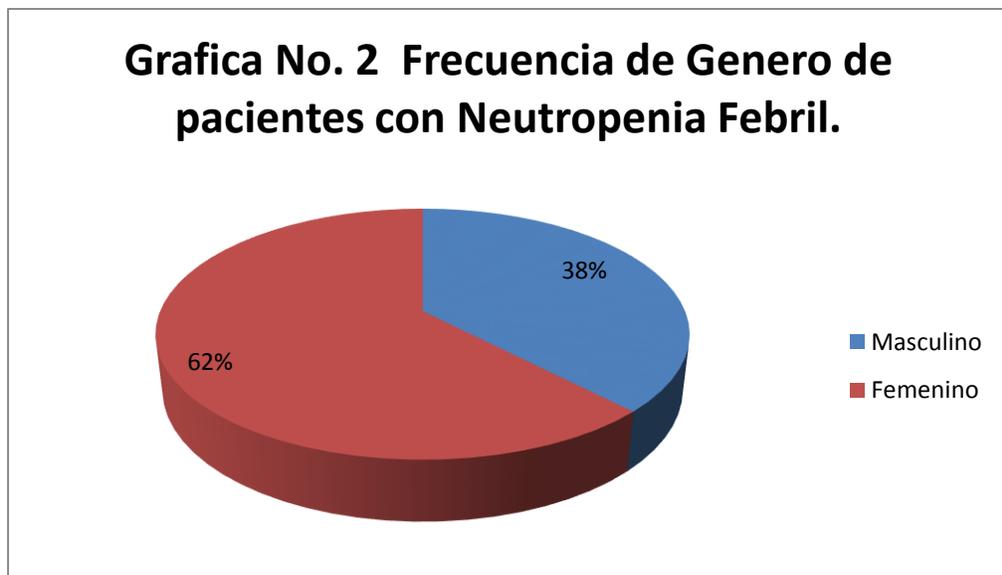
No.	Actividad	Mes
1	Presentación de Tema a estudiar	Febrero-Marzo 2011
2	Presentación de marco teórico y referencias bibliográficas	Abril-Mayo 2011
3	Planteamiento del problema, justificación, objetivos y complemento de marco teórico	Junio 2011
4	Marco Metodológico	Julio 2011
5	Presentación de protocolo	Agosto 2011

V. RESULTADOS.

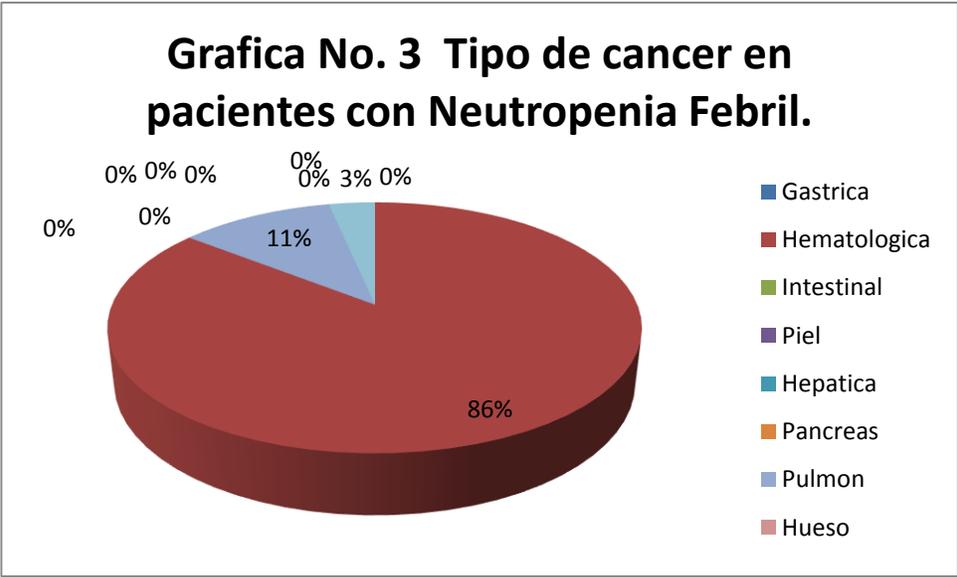
El estudio incluyo 90 pacientes en los cuales se utilizo el instrumento de recolección de datos, en el periodo respectivo, para la recolección de los mismo, tomando en cuenta los criterios de inclusión y de exclusión, y los términos de la deficion de caso de Neutropenia febril, arrojando los siguientes resultados:



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

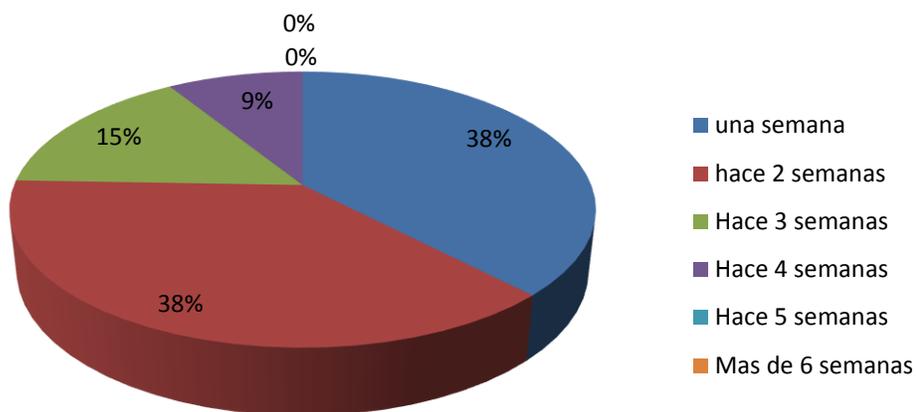


Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL



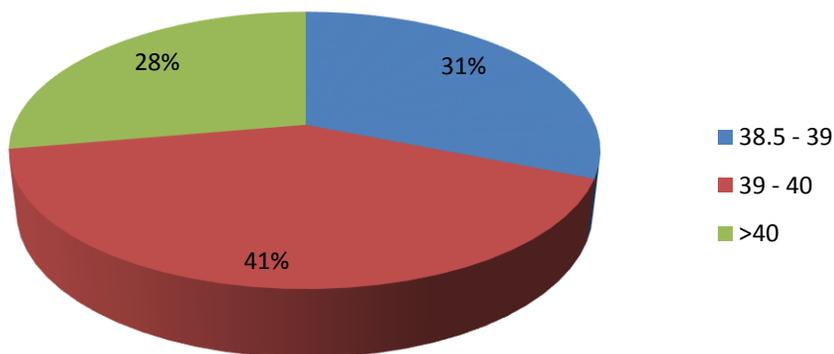
Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Grafica No.5 Ultima Sesion de Quimioterapia en pacientes con Neutropenia Febril



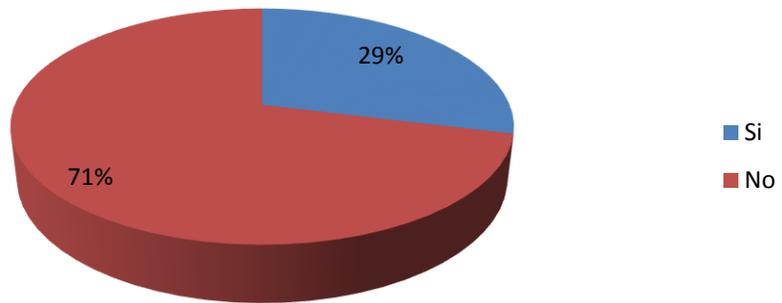
Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Grafica No. 6 Frecuencia de Fiebre en pacientes con Neutropenia Febril.



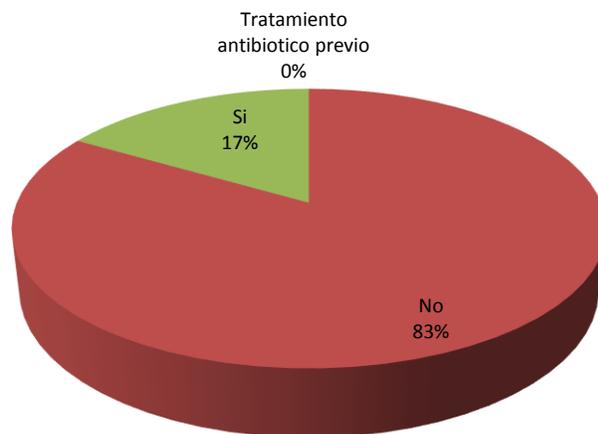
Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Grafica No. 7 Frecuencia de Foco Infeccioso identificado en pacientes con Neutropenia Febril.



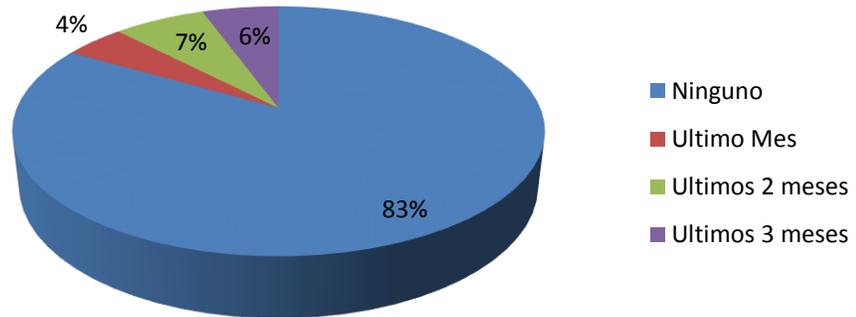
Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Grafica No 8. Tratamiento Antibiotico Previo.



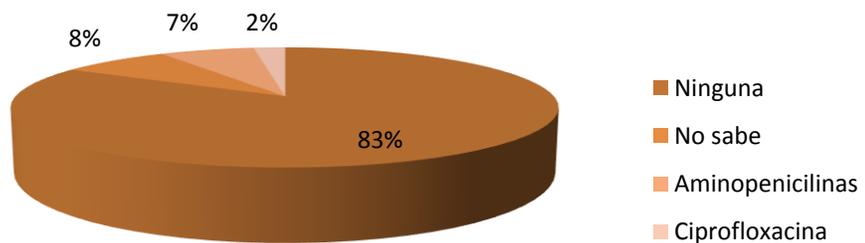
Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Grafica No.9 Fecha del ultimo tratamiento.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Grafica No.10 Antibiotico recibidos como tratamiento.



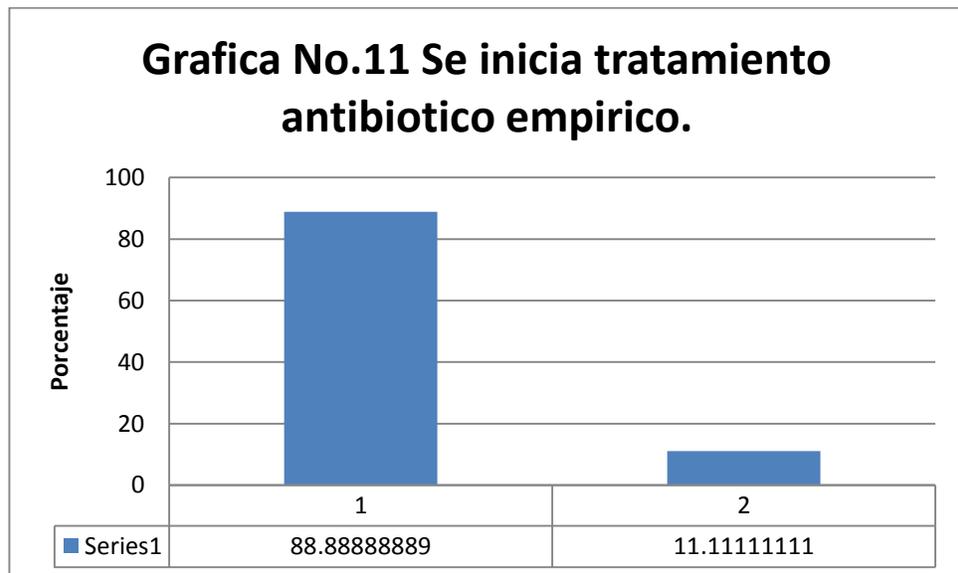
Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Tabla No. 1		
MASCC	Casos	%
≥ 21 (bajo riesgo)	53	58.9
Moderado	22	24.4
< 21 (alto riesgo)	15	16.7

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

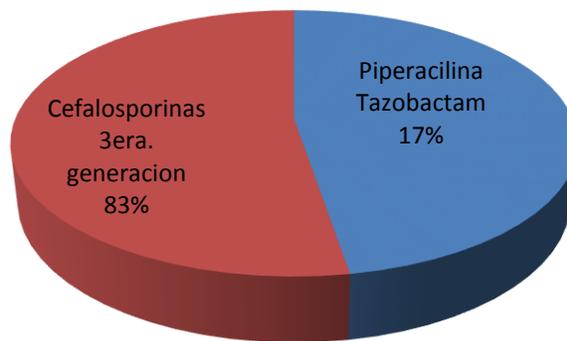
Tabla No. 2		
Talcott	Casos	%
I	34	37.8
II	18	20.0
III	24	26.7
IV	14	15.6

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

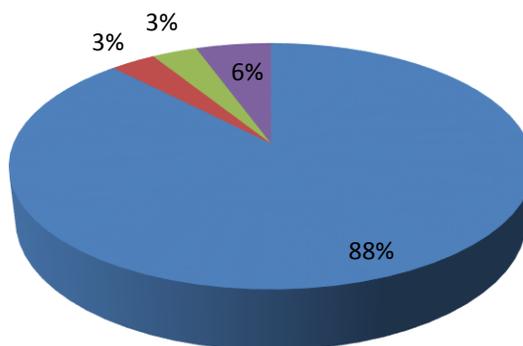
Grafica No. 12 Que antibiotico se prescribe.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

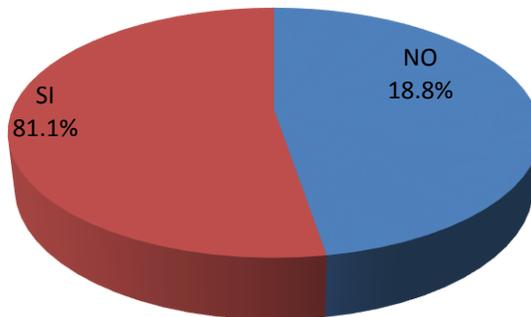
Grafica No. 13 Cultivos realizados.

■ Hemocultivo ■ Urocultivo ■ Coprocultivo ■ Cultivo de secrecion.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Grafica No. 14 Evolucion de pacientes, MEJORIA.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

VI. DISCUSION Y ANALISIS.

En cuanto a la variable edad observamos que entre los intervalos de 12-20 años se encuentran 36 pacientes (40%), entre el intervalo de 20-30 años 42 pacientes (46.6%), en el intervalo de 30-40 años 10 pacientes (11.1) y en el intervalo de 40-50 años 2 pacientes (2.2%) para un total de 90 pacientes.

Respecto al Género, 56 (62.2%) casos se presentaron en pacientes femeninas y 34 (37.7%) pacientes masculinos.

En cuanto al tipo de cáncer o neoplasia que afecta a los sujetos estudiados, se presentó una frecuencia de 77 pacientes en el tipo hematológica (85.5%), 10 pacientes en el tipo pulmonar (11.1%) y 3 pacientes para las neoplasias de mama (3.33); las de tipo gástrica, intestinal, piel, hepática, páncreas, hueso, sistema nervioso central y ojos no presentaron ningún caso de neutropenia febril.

Al evaluar los datos y observar el comportamiento de los mismos con respecto a la frecuencia de casos observada en pacientes que contaban con tratamiento quimioterápico actual, se observa que el 62.2% de los casos estaba cumpliendo con tratamiento versus el 37.7% que no recibía tratamiento, además se observa que el 75.4% de los casos recibía tratamiento en las últimas dos semanas y solamente el 24.3% de los casos se dieron luego de > 3 semanas.

En cuanto a la definición de NF, del total de casos observamos que el 31.1% se encontraba en rango de 38.5-39 °C, el 41.1% de los casos entre el rango de 39-40°C y el 27.7% se encontraba en >40°C.

El 83% de los pacientes no había recibido ningún tipo de antibiótico versus 17% que sí había utilizado antibióticos. De estos últimos (15 casos) el 2% había utilizado ciprofloxacina, el 7% aminopenicilinas y el 8% de los pacientes refería no saber qué tipo de antibiótico había tomado. Así también la exposición a algún tipo de tratamiento el 4% en el último mes, el 7% en los últimos 2 meses y el 6% en los últimos 3 meses.

En cuanto a la escala MASCC, la cual incluye en tres categorías su clasificación, en riesgo bajo (> 21), moderado riesgo (clasificados dentro del rango de >21 y <21) y alto

riesgo (<21). Las dos categorías de vital importancia son los extremos de la muestras, >21 y <21, ya que el manejo es de vital importancia en las mismas, por lo que tomamos de bajo riesgo y de alto riesgo respectivamente.

En la Tabla No.3 se realiza un primer acercamiento a la evaluación de la asociación y relaciones entre las categorías de ambas escalas. Se observa que el 100% de los pacientes categorizados de alto riesgo en la escala MASCC están clasificados como grado I para Talcott. Se observa también que para una clasificación de bajo riesgo de Mascc corresponde un 43.4% de los pacientes de grado III y un 28.3% para grado IV pero un 26.4% para grado II, lo cual indica que la escala Talcott tiene menor capacidad predictora para individuos de bajo riesgo de mortalidad en relación a la escala MASCC. Sin embargo un 28.3% de personas de bajo riesgo según MASCC categorizadas como grado I y II lo cual afecta la concordancia, Tabla No.4, indica que la magnitud de la asociación es fuerte con coeficiente Phi 0.714.

En la Tabla No. 5 se observa el valor del coeficiente Kappa, es cual es aceptable, lo cual indica que hay buena concordancia entre ambas mediciones, sin embargo el intervalo de confianza es un poco amplio, lo cual indica que la precisión del cálculo del coeficiente fue baja y se necesitaría mayor muestra para tener una mejor estimación del parámetro. Así mismo en relación al coeficiente kappa se observa que existe significancia estadística, Tabla No. 6

En las Tablas No. 7 y 8 se observa que ambas escalas tienen alta sensibilidad, pero la escala MASCC presenta mayor especificidad con respecto a Talcott. Así también se observa la relación entre la evolución del paciente y cada una de las escalas, Tablas No. 9 y 10, observando que escala MASCC tiene mayor índice de concordancia con Phi de 0.578 y es estadísticamente significativa, lo contrario en el caso de la escala Talcott.

Del 88% de los pacientes a los cuales se les inicia tratamiento antibiótico, 83% de los casos se le inicia tratamiento con cefalosporinas de tercera generación y el 17% de los casos se le inicia tratamiento con Piperacilina tazobactam. Además del tratamiento instaurado se determino que el 88% de los casos se les realiza hemocultivos, el 3% urocultivos, 3% coprocultivos y 6% cultivos de secreción.

En cuanto a la evolución de los pacientes se observó que el 81.1% de los pacientes y el 18.8 de los pacientes presentó defunción.

Tabla No.3
Asociación y relación preliminar entre escala MASCC y Talcott.

			Mascc			
			Bajo	Moderado	Alto	Total
Talcott	IV	Número de casos	15	0	0	15
		% de fila	100%	0%	0%	100%
		% de columna	28%	0%	0%	16.70%
	III	Número de casos	23	0	0	23
		% de fila	100%	0%	0%	100%
		% de columna	43%	0%	0%	26%
	II	Número de Casos	14	4	0	18
		% de fila	78%	22%	0%	100%
		% de columna	26%	18%	0%	20%
	I	Número de Casos	1	18	15	34
		% de fila	3%	53%	44%	100%
		% de columna	2%	82%	100%	38%
Total	Número de Casos	53	22	15	90	
	% de fila	59%	24%	17%	100%	
	% de columna	100%	100%	100%	100%	

Fuente: Base de datos recolectada durante el estudio.

Tabla No. 4
Reducción de categorías y evaluación de asociación/relación entre escala MASCC y Talcott.

		MASCC			
			Alto riesgo	Bajo/Moderado riesgo	Total
Talcott	I y II	Número de Casos	37	15	52
		% de fila	71.2	28.8	100
		% de columna	100	28.3	57.8
	III y IV	Número de Casos	0	38	38
		% de fila	0	100	100
		% de columna	0	71.7	42.4
Total	Número de Casos	37	53	90	
	% de fila	41.1	58.9	100	
	% de columna	100	100	100	

Fuente: Base de datos recolectada durante el estudio.

Tabla No. 5
Coeficiente Kappa.

Kappa	EE	IC (95.0%)
0.6756	0.0723	0.5339 - 0.8174

Fuente: Base de datos recolectada durante el estudio.

Tabla No. 6
Valor Z y Valor P

Significancia	
Estadístico Z	Valor p
6.776	0.0000

Fuente: Base de datos recolectada durante el estudio.

Tabla No.7
Pruebas de referencia Escala MASCC.

	Valor	IC (95%)
Sensibilidad (%)	100.00	97.06 100.00
Especificidad (%)	72.60	61.69 83.52
Valor predictivo + (%)	45.95	28.54 63.36
Valor predictivo – (%)	100	99.06 100.00

Fuente: Base de datos recolectada durante el estudio.

Tabla No. 8
Pruebas de Referencia Escala Talcott.

	Valor	IC (95%)
Sensibilidad (%)	100.00	97.06 100.00
Especificidad (%)	52.05	39.91 64.20
Valor predictivo + (%)	32.69	18.98 46.40
Valor predictivo – (%)	100	98.68 100.00

Fuente: Base de datos recolectada durante el estudio.

Tabla No. 9
Sensibilidad y Especificidad de Escala MASCC con relación a evolución del paciente.

		Pronostico			
			Mejora	Fallece	Total
MASCC	Bajo	Observado	53		53
		% fila	100	0.0	100
	Alto	Observado	20	17	37
		% fila	54.1	45.9	100
	Total	Observado	73	17	90
		% fila	81.1	18.9	100%
4.27 E-08 p-value y .578 Phi coefficient					

Fuente: Base de datos recolectada durante el estudio.

Tabla No.10
Sensibilidad y Especificidad de Escala MASCC con relación a evolución del paciente.

		Pronostico			
			Mejora	Fallece	Total
Talcott	I y II	Observed	35	17	52
		% of row	67.3	32.7	100
	III y IV	Observed	38		38
		% of row	100.0	0.0	100.0
	Total	Observed	73	17	90
		% of row	81.1	18.9	100%
0.0001 p-value y .413 Phi coefficient					

Fuente: Base de datos recolectada durante el estudio.

Discusión.

Según los datos obtenidos podemos observar que la mayor cantidad de casos de NF, con respecto al grupo etareo, se sitúa en los veinte y treinta años (87% de casos), observando mayor afección de los más jóvenes y adultos mayores.

Se observo que la mayor frecuencia de casos corresponde a las féminas, (62% de casos), siendo así el más afectado por casos de NF.

El 85% de los casos se presentó en neoplasias Hematológicas, seguidos por una gran diferencia por las de tipo pulmonares y de mama. Este dato en conjunto con los datos del grupo etareo corresponde a las características epidemiológicas de este tipo de enfermedades, las cuales afectan con mayor frecuencia a pacientes ubicados entre los veinte y treinta años. Además se evidencia que los casos de NF se presentan más en neoplasias líquidas o tipo hematológico, en comparación con neoplasias sólidas.

También se logró evidenciar que la incidencia NF concuerda con la literatura que la describe como una complicación del tratamiento quimioterápico, así también su apareamiento de manera temprana luego de dicho tratamiento.

A pesar de tener la respuesta inmunológica comprometida por el tratamiento quimioterápico (62.2%) todos los casos presentaron Fiebre y en cuanto a este rubro cabe mencionar que en el 71.1% no se observó que existiera foco infeccioso evidente durante la detección de NF. En cuanto a tratamiento antibiótico empírico, es importante determinar si fueron automedicados o medicados deliberadamente y de este modo existir alguna resistencia antibiótica, y así orientar el tratamiento antibiótico específico ante Neutropenia Febril.

La clasificación MASCC llena una lista de características que el paciente tiene al momento de presentarse neutropénico y lo relaciona con situaciones clínicas que puedan valorar el riesgo de las mismas. Podemos notar que el 58.9 % de pacientes que se encuentra en bajo riesgo, estos son pacientes que podrían presentar signos y síntomas constitucionales, ya sea debutando con la enfermedad, por el resto de situaciones clínicas que valora dicha tabla no puede incluirlas en un inicio de la enfermedad por lo que el mayor número de pacientes se encuentra en esta categoría. En el otro extremo podemos ubicar al 16.7 % de pacientes que presentaron un alto riesgo ya que estos ya han estado expuestos a tratamiento quimioterápicos y ambientes hospitalarios que los hace más vulnerables, o a que la neoplasia de base sea de carácter pulmonar que eleve el puntaje de dicha escala.

6.1 CONCLUSIONES.

- 6.1.1 La escala MASCC clasifico al 17% de los pacientes en alto riesgo, 22% en moderado riesgo y al 53% de bajo riesgo; mostrando asi que esta escala presenta mayor especificidad (72%; IC 95%, 61.6 a 83.5), sensibilidad (100%, IC 95%, 97.06 a 100), valor predictivo positivo de 45% (IC 95%, 28.54 a 63.36) y valor predictivo negativo de 100% (IC 95%, 99 a 100). Por lo que la escala MASCC es la que mas información clínica utiliza para determinar y clasificar al paciente con Neutropenia Febril, y de esta manera determinar si se debe utilizar tratamiento antibiótico ambulatorio o intrahospitalario, siendo asi una herramienta útil para pacientes con Neutropenia Febril.
- 6.1.2 La escala Talcott clasifico al 38% de los pacientes en el grupo I, 20% en el grupo II, 26% en el grupo III y 17% en el grupo IV; mostrando así menor especificidad (52%; IC 95%, 39.91 a 64.20), Sensibilidad (100%; IC 95%, 97.06 a 100), Valor predictivo de 32.6% (IC 95%, 18.98 a 46.40) y Valor predictivo negativo de 100% (IC 95%, 98.68 a 100). Por lo que dicha escala al no identificar situaciones clínicas que expongan al pacientes, no determina el inicio de tratamiento o intervención médica en casos de Neutropenia Febril.
- 6.1.3 La escala MASCC y Talcott presentaron ambas alta sensibilidad, pero MASCC presento mayor especificidad, valor predictivo positivo y negativo, siendo asi una herramienta para diagnostico y tratamiento de Neutropenia Febril identificando paciente con alto riesgo.
- 6.1.4 Entre los factores de riesgo para paciente con diagnostico de Neutropenia Febril se encuentra la duración de la neutropenia febril, Leucemia en tratamiento, presencia de comorbilidades asociadas, edad del paciente y la presencia de foco infeccioso documentado.
- 6.1.5 El tratamiento empírico más utilizado fueron las Cefalosporinas de tercera generación y aminogluocosidos, lo cual asemeja a lo que recomienda las guias de manejo de Neutropenia Febril.

6.2 RECOMENDACIONES.

- 6.2.1 Recomendamos la utilización de rutina de la escala MASCC como escala de pronóstico y como herramienta para determinar dar tratamiento antibiótico ambulatorio o intrahospitalario en casos de Neutropenia Febril.

- 6.2.2 Recomendamos utilizar como tratamiento empírico ante casos de Neutropenia Febril como lo es cefalosporinas de tercera generación y aminoglicosidos.

VII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.

1. Lopez Hernandez MA, Herrera Alvarez W, Sibaja Nieto L, Álvarez Vera JL. Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Amikacina-ceftriaxona o fluoroquinolonas orales. Med Int Mex 2010;26(3):219-225
2. Prada G. Neutropenia Febril. Guías para manejo de urgencias. Colombia. 2008;6 (Supl 1): 1517-1521
3. Rubio I., Ferreiro J., Perez T. Infecciones en el paciente oncológico. Neutropenia Febril. Servicio de Oncología Médica/Hospital de Cruces, Barakaldo. España 2004; 101:53-58
4. Viscoli C., Varnier O., Machetti M. Infection in patients with febrile neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. Infectious Disease Unit, University Of Genova/National Institute For Cancer Research. Italia. 2005; 40 Supl 4: S240-5
5. Londoño GA. Tratamiento ambulatorio del paciente con neutropenia febril. Revista Iatreia de Medellín. Colombia. 2008;21 (1): 63-74.
6. Pizarro S.C., Merino M. C. Neutropenia febril post tratamiento quimioterápico en pacientes hematológicos. [Monografía en línea] Chile: Hospital de Viña del Mar; 2002. [accesado 17 abril 2011] Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=340249&indexSearch=ID>
7. Lance WG. Complicaciones infecciosas En: Casciato DA, Territo MC Editores. MANUAL DE ONCOLOGIA CLINICA. 6 edición España 2009: Wolters Kluwer/lippincott Williams & Wilkins. 791 Pag.
8. Baum SE, Gates RH. INFECCIONES TRAS LA QUIMIOTERAPIA En: Gates RH Editores. SECRETOS DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS. 2da. Edición España 2004: Elsevier. 533 Pag.

9. Clark OAC, Lyman G, Castro AA, Clark LGO, Djulbegovic B. Factores estimuladores de colonias para la neutropenia febril inducida por quimioterapia. La biblioteca Cochrane Plus. Estados Unidos. 2008;2 (supl 1):2-3
10. 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 médica del Hospital universitario "Virgen de la Arriaxaca" El Palmar (Murcia). España 2006; 29 (5):206-218.
11. Batle M y Lloveras N. Manejo del paciente con neutropenia de bajo riesgo y fiebre. Infecciones en pacientes neutropenicos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23 (supl.5): 30-34
12. Kannangara S. Management Of Febrile Neutropenia. Community Oncology Estados Unidos. 2006;3 (supl. 9): 585-591
13. Poznansky M.C., Vianello F. FEBRILE NETUROPENIA En: Chabner BA, Lynch Jr. TJ, Longo DL Editores. HARRISON'S MANUAL OF ONCOLOGY. 2 edición Estados Unidos De America 2008: McGraw-Hill. 127-135 Pag.
14. Tutormedico.com [Sede Web]. España: tutormedico.com; 2008 [Actualizado Marzo 2011/10 de marzo 2011]. Disponible en: <http://www.tuotromedico.com/temas/quimioterapia.htm>
15. Definicionabc.com [Sede Web]. España: Tutormedico.com; 2009 [actualizado Marzo 2011/10 de marzo 2011]. Disponible en: <http://www.definicionabc.com/salud/infeccion.php>
16. Lopez P y Lopez E. Neutropenia Febril en Pediatría. Asociación Colombiana de infectología. Colombia. 2008;12 (supl 1): 290-297.
17. Durfort y Alvarez G. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. Archivos de pediatría centro hospitalario Pereira Rossell. Uruguay 2009;80 (1):37-41
18. Torres H.A. Neutropenia Febril: una revisión del tema [Revista en línea] Mayo 2008 [accesado en Marzo 2011] Vol.1, No.1:13 paginas. Disponible

en:<http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeDieciseis/Articulos/Infectologia/ArchivosPDF/articuloinfectologia.pdf>

19. Figuera Esparza M, Carballo M, Silva M, Figueredo A, Avilán J. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas. Rev Esp Quimioterap Caracas. 2006;19 (supl. 3): 247-25.
20. Manterola A, Romero P, Martinez E, Villafranca E, Arias F, Dominguez MA, Martinez M. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. An. Sist. Sanit. Navar. 2004;27 (supl. 3): 33-43
21. Jarque I. ¿Azoles: Profilácticos o Terapéuticos? Profilaxis y tratamiento de la infecciones fungicas en el paciente onco-heatologico. Rev Esp Quimioterap España. 2004;17 (supl.1): 94-97
22. Arencibia NA, Garcia PT, Gonzalez OA, Nordet CI, Menendez AV, Dominguez TM, Nuñez QA. Aplicación de un modelo pronostico para predecir la evolución de la neutropenia febril en niños con leucemias agudas. Rev Cub Hem, Inm y Med Trans. 2009; 25(supl. 2): 45-58
23. Rabagliati BR, Fuentes LG, 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 Chil Infect 2009;26 (2): 106-113
24. Garcia AX y Miro O. Fiebre durante el tratamiento con quimioterapia. Secc Urg Med, Area Urg Hosp Clin Esp. 2006;1620 (1):22-28
25. Prada G. Neutropenia Febril. Guías para manejo de urgencias. Colombia. 2008;6 (Supl 1): 1517-1521
26. Carratalá FJ, Navas EE, San Juan R, Soriano F, Rodriguez CV. Guía de recomendaciones en la Terapia Secuencial Antibiotica (TSA). Guías Clínicas SEIMS. España. 2006;3 (Supl 2):10-13

27. Gomez RC, Rivero M, Krupitzki H, Novillo A, Lapadula MM, Recondo G, Milberg M. Factores de mal pronóstico en pacientes internados con neutropenia al inicio del episodio febril. *Medicina (Buenos Aires)*. 2006;66 (Supl.5): 385-391
28. Perez NP y Menendez SG. Infecciones en el paciente neutropenico con cáncer. *Revista panameña de Infectología*. Panama. 2006;8 (3): 24-34
29. Lopez HMA, Alvarado IM, Jimenez ARM, Gonzales ACM. La gatifloxacina como monoterapia ¿Es utili en el tratamiento de la neutropenia febril de pacientes con leucemia aguda?. *Medicina interna de Mexico*. Mexico 2005;21 (Supl 3):181-182

VIII. ANEXOS.

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS. ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL ENCUESTA

1. Edad: _____
2. Registro: _____
3. Género: F _____ M _____
4. Fecha: _____
5. Motivo de consulta: _____
6. Tipo de cáncer que padece (subraye)

Gástrica	SNC
Renal	Hematológica
Hepática	Intestinal
Páncreas	Piel
Pulmón	Ojos
Hueso	Genito-urinario
Otro: _____	
7. Tratamiento quimioterapéutico

Si	No
Cual? _____	
8. Última sesión de quimioterapia _____
9. Temperatura _____
10. Hematología

Células Blancas _____	°C o ésta ha sido de 38 °C en tres tomas hechas en un período de 24 horas, separadas entre sí al menos por 4 horas
Neutrófilos _____	
Linfocitos _____	
Hb _____	
Ht _____	
Plaquetas _____	

Neutropenia Febril: Recuento de neutrófilos es de 500 o menos por μL y temperatura aislada mayor de 38,5

11. Foco infeccioso aparente

Si No

Cual _____

12. Tratamiento antibiótico previo

Si No

Si la respuesta es sí

13. ¿Cuál es fecha del último tratamiento?

Si la respuesta de la pregunta anterior es negativa pasar a la pregunta 15

14. ¿Cuáles fármacos antibióticos ha estado recibiendo como tratamiento?

15. ¿Cuáles de los siguientes criterios cumple el paciente?

Criterio	punteo
Dolencias del enfermo	
Sin síntomas o con síntomas leves	
Síntomas moderados	
Ausencia de hipotensión (presión arterial sistólica mayor de 90 mm Hg)	
Sin EPOC	
Tumor solido o hematológico sin infección fúngica invasiva	
Sin deshidratación	
Estado ambulatorio previo	
Edad menor de 60 años	

Característica	pts
Dolencias del enfermo	
Sin síntomas o con síntomas leves	5
Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión (presión arterial sistólica mayor de 90 mm Hg)	5
Sin EPOC	4
Tumor solido o hematológico sin infección fúngica invasiva	4
Sin deshidratación	3
Estado ambulatorio previo	3
Edad menor de 60 años	2

16. ¿Cuál de los siguientes criterios cumple el paciente?

Grupo	Criterio	
I	Hospitalizados para tratamiento contra el cáncer	
II	No hospitalizados pero con comorbilidades	
III	No hospitalizados pero con neoplasia aun no controlada	
IV	Con fiebre y neutropenia pero se esperan pocas complicaciones	

17. ¿Se prescribe tratamiento antibiótico a paciente?

Si No

Si la respuesta de la pregunta anterior es sí, contestar la siguiente, si no continuar a pregunta No. 18

18. ¿Cuál antibiótico se prescribe de manera empírica?

19. ¿Se realiza algún tipo de cultivo? Si la respuesta es sí, ¿Qué cultivo se realiza?

20. ¿Qué clasificación le dio al paciente según escala de MASCC (Subraye)?

≤ 21 Bajo Riesgo

21-25 Moderado riesgo

≥ 26 Alto Riesgo

21. ¿Qué clasificación le dio al paciente según escala de Talcott?

I = 18% de mortalidad

II = 15% de mortalidad

III = 12% de mortalidad

IV = 0% de mortalidad

22. ¿Cuál fue la evolución del paciente?

Mejora Defunción

23. ¿Se utilizó factor estimulador de colonias en este paciente?

SI NO

24. Fecha de ingreso: _____

25. Fecha de Egreso: _____

26. Días de Estancia Hospitalaria: _____

27. Mortalidad: _____

Tabla No.11
TABLAS DE TABULACION DE DATOS DE INSTRUMENTO DE RECOLECCION
DE DATOS.
ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL
ENCUESTA

Edad	Frecuencia	%
12-20	36	40
20-30	42	47
30-40	10	11
40-50	2	2
>50	0	0
Total	90	

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Tabla No.12
TABLAS DE TABULACION DE DATOS DE INSTRUMENTO DE RECOLECCION
DE DATOS.
ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL
ENCUESTA

Genero	Frecuencia	%
Masculino	34	38
Femenino	56	62

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Tabla No.13
TABLAS DE TABULACION DE DATOS DE INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.
ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL ENCUESTA

Tipo de Cáncer	Frecuencia	%
Gástrica	0	0
Hematológica	77	85.5
Intestinal	0	0
Piel	0	0
Hepática	0	0
Páncreas	0	0
Pulmón	10	11.1
Hueso	0	0
SNC	0	0
Ojos	0	0
Mama	3	3.33

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Tabla No.14
TABLAS DE TABULACION DE DATOS DE INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.
ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL ENCUESTA

Tratamiento Quimioterapéutico actual	Frecuencia	%
Si	56	62.2
No	34	37.7

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Tabla No.15
TABLAS DE TABULACION DE DATOS DE INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.
ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL ENCUESTA

Última sesión de Quimioterapia	Frecuencia	%
Ultima semana	34	37.7
Hace 2 semanas	34	37.7
Hace 3 semanas	14	15.5
Hace 4 semanas	8	8.8
Hace 5 semanas	0	0
Más de 6 semanas	0	0
Total	90	100

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Tabla No.16
TABLAS DE TABULACION DE DATOS DE INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.
ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL ENCUESTA

Temperatura	Frecuencia	%
38.5 – 39	28	31.1
39- 40	37	41.1
>40	25	27.7

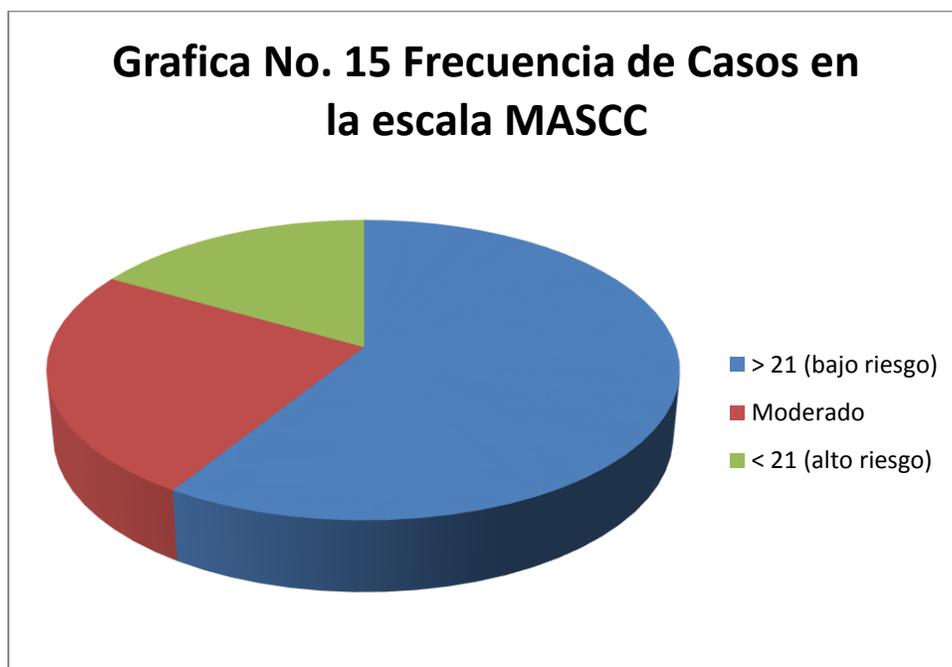
Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Tabla No.17
TABLAS DE TABULACION DE DATOS DE INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.
ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL
ENCUESTA

Foco Infeccioso	Frecuencia	%
Si	26	28.8
No	64	71.1

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

GRAFICA No. 15
FRECUENCIA DE CASOS EN ESCALA MASCC.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

GRAFICA No. 16
FRECUENCIAS DE CASOS CLASIFICACION TALCOTT



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos, ESCALAS PRONOSTICAS DE NEUTROPENIA FEBRIL

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada "ESCALAS PRONOSTICAS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL" para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.