

**NEUTROPENIA FEBRIL EN 3 UNIDADES DE HEMATO-ONCOLOGÍA DEL EJE
CAFETERO, COLOMBIA**

DAVID CATAÑO TORO
RM. 666092010

**TRABAJO DE GRADO PRESENTADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

ASESOR METODOLÓGICO
JOSÉ WILLIAM MARTÍNEZ

ASESOR TEMÁTICO
JULIÁN RIVERA DÍAZ

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
PEREIRA 2017**

**NEUTROPENIA FEBRIL EN 3 UNIDADES DE HEMATO-ONCOLOGÍA DEL EJE
CAFETERO, COLOMBIA**

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DAVID CATAÑO TORO

RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA

ASESOR METODOLÓGICO

JOSÉ WILLIAM MARTÍNEZ

MD EPIDEMIÓLOGO, DOCTOR EN EPIDEMIOLOGÍA

ASESOR TEMÁTICO

JULIÁN RIVERA DÍAZ

MD. HEMATÓLOGO – ONCÓLOGO
ONCÓLOGOS DEL OCCIDENTE S.A

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
PEREIRA 2017

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece de manera especial:

Dr. Julián Rivera y al Dr. José William Martínez por su interés y aporte en la realización de esta investigación; motor importante en mis aspiraciones profesionales. Su constante estímulo y sugerencias fueron factor determinante para cultivar el interés por la investigación y terminar de formar mi carácter como médico internista.

Al personal asistencial, administrativo y directivo de Oncólogos del Occidente SA por su amable y oportuna colaboración.

A los colaboradores Kenny Buitrago Toro, Silvana Jiménez Salazar, Vanessa Palacio Guerrero, Jorge Sánchez Duque, Manuel Martínez Muñoz, Juliet López, Daniel Marín Medina, Juan Orozco Hernández, Juan Sosa Urrea que permitieron agilizar todo el proceso de recolección de información y análisis de datos de la presente investigación.

Finalmente, a los pacientes quienes desde su anonimato son la base de este proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE TABLAS.....	6
LISTA DE FIGURAS	7
1. INTRODUCCIÓN	8
2. PROBLEMA DE INVESTIGACION	10
2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
2.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
3. OBJETIVOS	11
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	11
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
4. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	12
4.1. GENERALIDADES DE LOS TRASTORNOS NEOPLÁSICOS	12
4.2. NEUTROPENIA FEBRIL.....	18
4.3. LEUCEMIA.....	25
4.4. SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS.....	32
4.5. LINFOMA.....	35
4.6. MIELOMA MÚLTIPLE	41
5. METODOLOGÍA	45
5.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	45
5.2. DEFINICIONES OPERATIVAS.....	46
5.3. VARIABLES	46
5.4. POBLACIÓN.....	50
5.5. FUENTES DE INFORMACIÓN	51
5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	51
6. ASPECTOS BIOÉTICOS	53
7. RESULTADOS.....	54
8. DISCUSIÓN	64
9. CONCLUSIONES	67

10.	REFERENCIAS	68
11.	ANEXOS.....	83
11.1.	Anexo 1.....	83
11.2.	Anexo 2.....	85

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Patógenos más frecuentemente aislados en pacientes con neutropenia febril.	20
Tabla 2. Índice de comorbilidad de Charlson	21
Tabla 3. Escala MASCC	22
Tabla 4. Clasificación Ann Arbor modificada por Cotswolds	37
Tabla 5. Variables demográficas	46
Tabla 6. Variables clínicas	46-49
Tabla 7. Variables de desenlace	49
Tabla 8. Características clínicas y sociodemográficas	55
Tabla 9. Diagnósticos oncológicos	56
Tabla 10. Esquemas quimioterápicos utilizados	57
Tabla 11. Antibióticos utilizados	58
Tabla 12. Orígenes probables de infección	59
Tabla 13. Modelo de regresión tipo Weibull para explicar la muerte del paciente con neutropenia febril	60

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Esquema general del estudio	54
Figura 2. Supervivencia global de pacientes con NF	63

1. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias abarcan uno de los principales problemas de salud pública dada su alta incidencia, prevalencia, carga de la enfermedad con alteración importante del estilo y calidad de vida del paciente afectado y tasas altas de mortalidad lo que lo hacen un tema importante en el campo de la investigación dado que afecta desde la comunidad pediátrica hasta el adulto mayor.(1, 2)

El paciente oncológico puede presentar gran variedad de complicaciones que conllevan importantes cargas en términos de mortalidad no solamente asociado a la patología neoplásica sino también al tratamiento, especialmente asociado a inmunosupresión. La neutropenia febril (NF) es una común y seria complicación en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, con una alta prevalencia tanto en tumores sólidos como hematológicos. En este tipo de pacientes la fiebre puede ser la única evidencia de un proceso infeccioso que puede ser incipiente o que se encuentra en curso; las características clásicas de eritema, calor y rubor, o síntomas respiratorios, gastrointestinales o urinarios no están presentes en el grueso de los pacientes con neutropenia febril. Esta entidad se encuentra entre el 10%–50% de pacientes con tumores sólidos y alrededor del 80% de los que tienen enfermedades hematológicas malignas durante el primer ciclo de quimioterapia o posterior a ella. Se calcula que hasta el 50% de estos pacientes presentan una infección oculta, y las tasas de mortalidad asociada a cualquier causa ascienden, por neutropenia febril, al 5% en pacientes con tumores sólidos y 11% en algunas patologías hematológicas malignas.(3)

Históricamente la NF ha influido negativamente en la mortalidad de esta población, esto es bien sabido desde los años 60 en donde se determinó la utilidad de la instauración de la terapia antibiótica de amplio espectro de manera precoz, ya que un retraso en su inicio se relaciona con una mortalidad de hasta 70%. Este problema tiene unos altos costos en los servicios de salud con valores que oscilan entre los

\$US13 372 a \$US19 110 por hospitalización o \$US 1100 a \$US 5700 en manejo ambulatorio para pacientes de riesgo bajo.(4)

La “Ley Sandra Ceballos (Ley 1384 de 2010), establece las acciones para la atención del cáncer en Colombia, estableciéndola como una enfermedad prioritaria, de modo que todos los pacientes con este diagnóstico deben tener derecho a todos los servicios que requieran para su prevención detección temprana, tratamiento integral, rehabilitación y cuidado paliativo por parte del estado y del sistema general de seguridad social. El artículo 17 dictamina la investigación sobre cáncer como un tema prioritario en el plan nacional de ciencia y tecnología, el cual debe ser vigilado por todas las entidades clínicas o quirúrgicas relacionadas con cancerología así como por Colciencias.

En Colombia hay estudios que muestran discordancia de las floras bacterianas y perfiles de resistencia con respecto a los reportes internacionales. Así mismo pocos centros de referencia tienen publicado el comportamiento clínico y epidemiológico de este tipo de pacientes en el país siendo importante conocerlo para guiar la terapéutica antimicrobiana, impactando positivamente en la mortalidad del paciente oncológico complicado por infección. (5-8)

2. PROBLEMA DE INVESTIGACION

2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia febril y sus complicaciones son algunos de los escenarios clínicos más importantes y temidos derivados del manejo del paciente oncológico. Esta debe ser considerada y tratada precozmente puesto que uno de cada dos pacientes con neutropenia febril tienen una infección oculta en el contexto de un paciente inmunocomprometido, es decir, debe abordarse como una emergencia médica por la alta morbilidad y mortalidad que conlleva.(9)

Estudios realizados en Colombia muestran discordancia de agentes etiológicos aislados y perfiles de resistencia con respecto a reportes internacionales. Además pocos centros de referencia a nivel nacional conocen y publican estos datos, incluyendo supervivencia, comportamiento clínico y epidemiológico de pacientes con diagnóstico de neutropenia febril.(5, 6)

A la fecha no existen estudios que describan las características demográficas, microbiológicas y clínicas que influyan directamente en el tratamiento y por ende en la supervivencia de los pacientes con neutropenia febril en adultos con malignidad hematológica a nivel local, lo cual hace necesario realizar un estudio de esta población y así poder conocer información regional pudiendo generar recomendaciones que mejoren el proceso de atención.

2.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Las características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas afectan la supervivencia de los pacientes que desarrollan neutropenia febril post quimioterapia en adultos con malignidad hematológica atendidos en 3 centros de referencia del eje cafetero durante el año 2014?

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas que influyen en la supervivencia de los pacientes con neutropenia febril posterior a quimioterapia en adultos con malignidad hematológica atendidos en 3 centros de referencia en las ciudades de Pereira, Armenia, Manizales. Colombia. Durante el 2014.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características socio demográficas de los pacientes que se presentan con neutropenia febril
- Identificar las principales variables microbiológicas de los pacientes que presenten infección asociada (Agente etiológico, sensibilidad por antibiograma)
- Establecer la supervivencia en los pacientes neutropénicos febriles en función de comorbilidades y la severidad de la neutropenia febril.

4. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

4.1. GENERALIDADES DE LOS TRASTORNOS NEOPLÁSICOS

El cáncer es un tópico mayor dentro de la salud pública global. En 2012 se sabía que ocurrían cerca de 14 millones de nuevos casos cada año, esperando que incrementasen a 24 millones en las siguientes dos décadas con un consecuente aumento en las tasas de mortalidad pasando de 8.2 millones a 14.6 millones anuales en el mismo periodo de tiempo a nivel global. Estos incrementos basados en el crecimiento poblacional, aumento de la expectativa de vida, y exposición crónica a carcinógenos.(10, 11) A pesar de estos números ascendentes no todos los tipos de cáncer tienen la misma tendencia ya que algunos de ellos, por ejemplo el cáncer de próstata tiene tendencia a disminuir su incidencia y tasas de mortalidad dado por importantes acciones de salud pública que llevan a diagnósticos precoces por tamización oportuna e instauración rápida de tratamientos en etapas tempranas.(1, 2)

Las neoplasias se pueden desencadenar de cualquier célula del organismo lo que lleva a su heterogeneidad de presentación, sin embargo las células cancerosas tienen características comunes entre ellas que explican su comportamiento basado en 1. Desregulación de la proliferación celular con disminución de o pérdida en la función reguladores de crecimiento celular con el consecuente control aberrante del ciclo celular. 2. Falla en la diferenciación celular muchas permaneciendo en estados inmaduros con propiedades de célula madre. 3. Evasión de la apoptosis por inactivación o mal funcionamiento de p53 permitiendo la expansión y diversificación clonal. 4. Inestabilidad genética por defectos en las vías de reparación del DNA. 5. Alto potencial angiogénico por sobreexpresión de factores proangiogénicos como VEGF, FGF, IL8 o pérdida de reguladores como endostatina, tumstatina o trombospondina. 6. Capacidad de invasión a tejidos vecinos y a distancia a través

de tejido linfático o sanguíneo 7. Evasión y control del sistema inmune 8. Alteraciones del metabolismo celular con alto consumo de energía.(12, 13)

Factores desencadenantes de la enfermedad neoplásica han sido ampliamente estudiados y se ha observado una correlación importante entre algún de ellos y ciertos tipos específicos de cáncer. Cuando un conjunto de factores interactúa sinérgicamente con otros factores ambientales o heredados conducen a la progresión maligna. Se ha documentado que los principales, aunque no los únicos, factores de riesgo son:(10, 14-17)

1. Edad: a pesar de que diversas neoplasias tienen picos de expresión en la infancia se ha observado que si se toman todos ellos la edad media de diagnóstico son los 65 años y a mayor edad mayor probabilidad de desencadenarlo, especialmente debido a la exposición repetida a carcinogénicos.
2. Sedentarismo: Se ha observado que la actividad física disminuye el riesgo a padecer algunos tipos de cáncer a través de la disminución de diversas hormonas sexuales, inflamación y regulando el metabolismo y el sistema inmune.(18)
3. Obesidad: Alteraciones metabólicas, endocrinas e inmunes mediadas por la obesidad aumentan el riesgo de ciertas neoplasias. Así mismo alteraciones en el sistema inmune y un estado de inflamación crónico también juegan un papel, importante.(19)
4. Dieta: se han asociado dietas altas en grasas saturadas como factores que favorecen, mas no producen, la aparición de ciertos tipos de cáncer, así como la ingesta de altas cantidades de fibra en la prevención de otros tipos como el cáncer de colon.
5. Tabaquismo: Altamente ligado al cáncer, especialmente al de pulmón. Debilita el sistema inmune suprimiendo la acción citotóxica de linfocitos T, Natural Killer y macrófagos.

6. Infecciones: se ha observado que ciertas infecciones en la infancia pueden inclusive disminuir el riesgo de ciertos tipos de neoplasias, así como el aumento de otras en infecciones a repetición especialmente debido a inmunodeficiencias. (20)
7. Factores reproductivos: La nuliparidad aumenta la probabilidad de cáncer de mama, ovario y endometrio mientras que el embarazo es un factor protector.
8. Exposición a carcinogénicos: Pesticidas, benceno, arsénico, radiación ultravioleta, polución, estrés pueden tener incidencia en la aparición del cáncer.
9. Factores genéticos: Existe clara asociación entre mutaciones genéticas específicas, polimorfismo genético y aberraciones cromosómicas, que afectan el normal funcionamiento celular, heredadas que aumentan el riesgo de cáncer. Son características que sugieren que una neoplasia tenga alto componente hereditario (21)
 - a. Edad inusualmente temprana de aparición
 - b. Múltiples primarios
 - c. Cáncer bilateral en órganos pares (mama, renal)
 - d. Neoplasias semejantes en familiares cercanos o generaciones sucesivas
 - e. Presentaciones inusuales
 - f. Neoplasias asociadas a defectos del nacimiento (tumor de Wilms y anomalías genitourinarias)
 - g. Poblaciones con etnicidad o localización geográfica cercana (Población Askenazi con variantes BRCA1/BRCA2)

Las manifestaciones clínicas de la neoplasia dependerán de su célula progenitora y órgano afectado pudiendo ser somáticas debido a complicaciones mecánicas, endocrinas, inmunológicas, inmunes e inclusive psiquiátricas. El diagnóstico se basa demostración histológica de la presencia de células cancerosas. (12, 22)

El tratamiento del cáncer es uno de los campos en los que más se ha avanzado en las últimas décadas fundamentado en radioterapia, quimioterapia y cirugía dependiendo del tipo de neoplasia. En cuanto a medicamentos antineoplásicos pueden ser divididos en dos grandes grupos, los convencionales (antimetabolitos, alquilantes, antimitóticos) que fundamentan su acción en la inhibición de la división nuclear, además de la replicación y transcripción del ADN, logrando apoptosis celular y efectividad no solamente contra la célula neoplásica sino también contra células sanas dada su alta reactividad química, llevando principalmente a citopenias por efecto mielosupresor directo. El segundo grupo es la quimioterapia denominada dirigida, (pequeñas moléculas y anticuerpos monoclonales) la cual por su efecto más específico sobre receptores moleculares y celulares en la célula neoplásica tiene menos efectos adversos, aunque no carece de ellos.(23)

Existen situaciones heterogéneas, agrupadas en el concepto de emergencias y complicaciones oncológicas, que no solamente modifican agudamente el pronóstico del paciente oncológico ya diagnosticado, tanto por efectos directos de la célula cancerosa como del inicio del tratamiento, sino que pueden aparecer como primera manifestación de una neoplasia, por lo que requerirán un manejo óptimo oportuno ya que muchas de ellas pueden llevarlo a la muerte, son ellas:(24-26)

1. Síndrome de lisis tumoral: emergencia metabólica resultado de citolisis tumoral masiva, generalmente después de los primeros ciclos de quimioterapia, llevando a liberación a la circulación de todo su contenido con la consecuente aparición de hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipocalcemia que pueden llevar a insuficiencia renal aguda, convulsiones, arritmias cardíacas, acidosis o muerte súbita. Son factores de riesgo tumores grandes, alto grado de proliferación y alta sensibilidad a la quimioterapia lo que hace que los pacientes con neoplasias de origen hematológico sean los más propensos a padecerlas. De la misma forma se han asociado la presencia de leucocitosis (>25.000 leucocitos), lactato deshidrogenasa

elevada, algún grado de insuficiencia renal, deshidratación, alteración de la medula ósea, oliguria e historia de nefrotoxicidad por fármacos como situaciones que aumentan el riesgo de padecerla.

2. Hipercalcemia maligna: emergencia metabólica frecuente en el paciente oncológico y que ocurre en hasta el 30% de todas las malignidades, aunque está más frecuentemente relacionada con cáncer de mama, pulmón y mieloma múltiple. Se diagnostica con concentraciones de calcio sérico > 10 mg/dl, siendo leve (10-12 mg/dl), moderado (12.1-14 mg/dl) y grave (>14 mg/dl). Se presenta secundario principalmente a producción de sustancias similares a paratohormona (hipercalcemia humoral) o aumento de la actividad osteoclástica, elevando el calcio sérico. Clínicamente se manifiesta con síntomas inespecíficos sistémicos neurológicos (debilidad muscular, fatiga, apatía), cardiovascular (arritmia, paro cardíaco), gastrointestinal (náusea, vómito, constipación, anorexia), renal (poliuria, polidipsia), y dermatológico (prurito) y su severidad estará directamente relacionada con la velocidad de la elevación del calcio.
3. Taponamiento cardíaco: Hasta el 34% de pacientes pueden presentar algún grado de afección pericárdica desde derrame hasta taponamiento pericárdico. Los tumores más relacionados con esta complicación son pulmón, mama y esófago. Ligeros incrementos en el volumen del líquido pericárdico pueden conllevar manifestaciones como disnea, taquicardia y dolor torácico hasta paro cardíaco. Pueden llegar a requerir pericardiocentesis, teniendo mal pronóstico después de un primer evento de taponamiento cardíaco de origen neoplásico.
4. Síndrome de vena cava superior: Ocurre como resultado de una compresión mecánica sobre la vena cava superior. Hasta el 80% es causado por neoplasias, aunque causas infecciosas también pueden causarlo. Cáncer de

pulmón y linfoma No Hodgkin son los más asociados. Disnea, edema facial, e ingurgitación venosa del cuello son características de la compresión. Requiere diagnóstico imagenológico previo manejo específico del agente etiológico.

5. Metástasis cerebrales: complicación neurológica más común en pacientes oncológicos, presentándose en hasta el 40% de los pacientes. Melanoma, pulmón y mama son las neoplasias primarias más frecuentemente asociadas a ellas. Cefalea y déficit neurológicos focales deben aumentar la sospecha de su presencia, aunque pueden debutar con otras como convulsiones, alteración del estado de conciencia y coma. Requieren diagnóstico imagenológico y posterior uso de corticoides, radioterapia y cirugía, además del tratamiento específico del primario.
6. Compresión medular de origen metastásico: Diagnosticado en el 5% de pacientes con diagnóstico de cáncer de cualquier origen, pudiendo ser la primera manifestación en casi el 20% de los casos. Mieloma múltiple, linfoma, pulmón, mama y próstata son los más asociados a ello. Dolor lumbar es el primer síntoma en desencadenarse aunque dependiendo del compromiso pueden llevar desde déficit sensitivo y motores hasta parálisis y nivel sensorial. Corticoides y radioterapia son el pilar del manejo.
7. Síndrome de hiperviscosidad: incremento de la viscosidad sanguínea secundario a un aumento de la proporción de proteínas en suero. Puede ser resultado a paraproteinemia secundario a mieloma múltiple o a un exceso de componentes celulares como en el caso de policitemias y leucemias. La triada de sangrado cutáneo o de mucosas, alteraciones visuales y déficit neurológicos focales sugieren la enfermedad. Alteración del estado mental, enfermedad cerebro vascular, falla cardíaca, necrosis tubular aguda y edema pulmonar también se han observado.

8. Hiponatremia: alteración electrolítica común en pacientes hospitalizados asociado especialmente a la edad, uso de medicamentos y neoplasias. En el paciente oncológico se debe especialmente por acción directa de quimioterápicos sobre la hipófisis, desregulando la liberación de ADH o por producción externa de esta como efecto paraneoplásico tumoral. Dependiendo de la velocidad de instauración e los trastornos electrolíticos van a aparecer desde el paciente asintomático hasta alteraciones neurológicas como convulsiones y coma, de las cuales dependerá la velocidad de instauración del tratamiento específico.
9. Infección: especialmente de bacterias y hongos secundaria principalmente al inmunocompromiso derivado tanto de la neoplasia como agentes antitumorales y radioterapia utilizados que y en la cual si no hay tratamientos tempranos pueden llevar al paciente a sepsis y muerte.

4.2. NEUTROPENIA FEBRIL

La fiebre es un síntoma frecuente en los pacientes oncológicos que reciben agentes antineoplásicos. La quimioterapia puede afectar la producción de neutrófilos en la médula ósea disminuyendo su capacidad de respuesta hacia la infección. En algunos casos la fiebre puede ser una señal de neutropenia febril, una complicación potencialmente mortal.(27)

Neutropenia febril se define como la presencia de una sola toma oral de temperatura $> 38.0^{\circ}\text{C}$ por más de 1 hora con un conteo absoluto de neutrófilos (CAN) $<500/\text{mm}^3$ o $<1000/\text{mm}^3$ donde se espera que disminuya a $<500/\text{mm}^3$ en las próximas 48 horas.(28) Neutropenia profunda se describe como un CAN $<100/\text{mm}^3$.(3)

Los pacientes en tratamiento para tumores sólidos presentan tasas de neutropenia de 5-10%, mientras los pacientes con tumores hematológicos tienen una incidencia hasta del 80% y aquellos con trasplante de medula ósea del 70-100%. La mayoría de estos pacientes que desarrollan fiebre no tienen ninguna etiología documentada, solo en el 20-30% se detecta infección y los focos comunes de esta son tracto gastrointestinal, pulmón y piel.(3) Más de la mitad de los pacientes con neutropenia febril desarrollará sepsis y 5-10% desarrollarán choque séptico. La mortalidad en estos pacientes varía entre 2-50%, con tasas más altas en pacientes con múltiples comorbilidades y tumores hematológicos, con respecto a los tumores sólidos.(29) Entre 1978 a 1994 con los múltiples esquemas terapéuticos desarrollados la mortalidad a 30 días ha disminuido del 21% al 7%. Para pacientes con infección por Gram negativos o Gram positivos es del 10% y 6% respectivamente.(30)

A lo largo del tiempo el espectro microbiológico de la neutropenia febril ha variado en gran medida, inicialmente existía un predominio de infección por Gramnegativos y ahora se aíslan con más frecuencia bacterias Gram positivas. Aunque todavía no existe una explicación para dicho cambio, se consideran factores influyentes, la mayor presencia de mucositis que lleva a un aumento en el riesgo de infección por la microbiota oral y los catéteres intravenosos implantables con aumento de riesgo de colonización por bacterias de la piel.(30) Actualmente el *Staphylococcus coagulasa negativo* es la bacteria más comúnmente aislada, seguido por *Enterobacteriaceae*

(*Enterobacter species*, *Escherichia coli* Y *Klebsiella species*) y bacilos Gram negativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas species*) en menor medida.(3) (Tabla 1)

Tabla 1. Patógenos más frecuentemente aislados en pacientes con neutropenia febril

Patógenos Gram positivos más comunes	Patógenos Gram negativos más comunes
Staphylococcus Coagulasa-negativo	Escherichia coli
Staphylococcus aureus, incluyendo metilino-resistente	Klebsiella species
Enterococcus species, incluyendo vancomicino-resistente	Enterobacter species
Streptococcus Viridans	Pseudomonas aeruginosa
Streptococcus pneumoniae	Citrobacter species
Streptococcus pyogenes	Acinetobacter species
	Stenotrophomonas maltophilia

Tomado de: Clin Infect Dis (2011) 52 (4): e56-e93.

El diagnóstico de neutropenia se basa en una adecuada historia clínica identificando si es aguda (días o semanas) o crónica (meses o año) mediante el análisis de hemogramas previos. Determinar si el episodio de neutropenia es secundario al tratamiento antineoplásico u otra condición subyacente. Durante el examen físico es necesario identificar un posible foco de infección (accesos venosos, piel, pulmones, senos paranasales, tracto digestivo, perivaginal/perirectal, urológico, neurológico), buscar linfadenopatías o esplenomegalia y mediante paraclínicos definir si hay otra línea celular afectada.(31, 32) Detectar comorbilidades mayores, tiempo desde la última administración de quimioterapia, historia de infecciones previas, profilaxis antibiótica reciente, medicamentos, estatus de VIH y exposiciones durante viajes, mascotas o tuberculosis que influirán en el pronóstico.(32, 33) Los laboratorios a solicitar incluyen: hemoleucograma completo, función renal, electrolitos, radiografía de tórax si hay síntomas respiratorios, 2 hemocultivos y

urocultivo. Dependiendo de los síntomas, coprocultivo, biopsia o aspirado de piel, cultivos virales en caso de vesículas o lesiones ulceradas.(32, 33)

Las comorbilidades son consideradas entidades clínicas adicionales previas o que pueden ocurrir durante el curso clínico de una enfermedad primaria. Específicamente en el cáncer, las comorbilidades en tenido un rol poco valorado en los ensayos clínicos lo que a menudo ha llevado a un tratamiento deficiente.(34) El índice de comorbilidad de Charlson (ICC) se desarrolló en 1987 ha sido validado en diversos tipos de cánceres. Toma en consideración 19 condiciones médicas y asigna un puntaje diferente a cada una. Cuanto más alta es la puntuación, peor es el resultado.(35) (Tabla 2) Se ha determinado que este índice es un factor predictor de remisión completa en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda. (34)

Tabla 2. Índice de comorbilidad de Charlson

Comorbilidad	Puntaje
Infarto de Miocardio	1
Falla cardiaca	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Úlcera	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes (leve-moderada)	1
Enfermedad pulmonar (moderada a severa)	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Diabetes (severa con daño a órgano blanco)	2
Enfermedad renal (moderada a severa)	2
Tumor sólido (sin metástasis)	2
Enfermedad hepática (moderada a severa)	3
Tumor sólido (con metástasis)	6

Tomado de: Cancer. 2009 jun 1;115(11):2472-81

Se debe evaluar el riesgo del paciente para definir la conducta adecuada. Actualmente la escala más ampliamente utilizada a nivel mundial es el índice de riesgo de la Asociación Multinacional de apoyo para el cuidado en cáncer por sus siglas en inglés (MASCC), el cual ha sido utilizado por más de 10 años con el fin de determinar pacientes de bajo riesgo con puntajes ≥ 21 puntos con un valor predictivo positivo de 91%, especificidad de 68% y sensibilidad del 71%.(36) (Tabla 3)

Tabla 3. Escala MASCC

CARACTERISTICA	PUNTOS
Carga de enfermedad: asintomático o síntomas leves	5
Sin hipotensión	5
Sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido o sin infección fúngica previa	4
Sin deshidratación	3
Carga de enfermedad: síntomas moderados	3
Paciente ambulatorio	3
Edad <60 años	2

Tomado de: Support Care Cancer. 2013 May;21(5):1487-95

Los pacientes se deben clasificar en 2 grupos según el riesgo. Se considera paciente de bajo riesgo al paciente que desarrollo fiebre de forma ambulatoria, no se asocia a comorbilidades agudas, neutropenia severa de corta duración que estaba anticipada ($<100/\text{mm}^3$ por menos de 7 días), adecuado estado general, no hay presencia de falla renal o hepática y tiene un índice de riesgo MASCC ≥ 21 . Se consideran pacientes de alto riesgo si tiene uno de los siguientes factores: fiebre que se desarrolla en el contexto intrahospitalario, inestabilidad o comorbilidad

importante, neutropenia severa de larga duración que estaba anticipada ($<100/\text{mm}^3$ por más de 7 días), insuficiencia renal o hepática, cáncer progresivo/no controlado, neumonía, uso previo de alemtuzumab, mucositis grado 3-4 o índice de riesgo MASCC ≤ 21 , tipo de neoplasia especialmente leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o linfoma de alto grado, régimen de quimioterapia, pacientes con neutropenia profunda y prolongada, dolor abdominal de nueva aparición o cambios neurológicos.(3)(37) Otros factores a considerar para riesgo de morbimortalidad son el conteo absoluto de neutrófilos, conteo absoluto de monocitos, grado de fiebre, bacteriemia, sepsis, hipotensión, infección invasiva por hongos, radiografía de tórax anormal, edad y duración de la neutropenia.(28)

Los pacientes de bajo riesgo pueden recibir manejo antibiótico en casa según sus condiciones sociales, pudiendo recibir terapia oral empírica a base de ciprofloxacina mas amoxicilina clavulanato.(32) Todos los pacientes de alto riesgo deben ser manejados de forma intrahospitalaria. (33)

Las guías recomiendan que los pacientes neutropénicos de alto riesgo reciban antibióticos intravenosos de amplio espectro entre 30-60 minutos desde el inicio de la fiebre. (38) Así mismo todos los pacientes quienes cumplan criterios de neutropenia febril deben ser evaluados para posibles complicaciones e inicio de terapia empírica.(37)

Los pacientes de alto riesgo con neutropenia profunda y prolongada deben recibir profilaxis con fluoroquinolonas, tanto levofloxacina como ciprofloxacina se consideran los agentes de elección. Además se recomienda adicionar terapia empírica antifúngica en aquellos pacientes que persisten febriles después de 4-7 días de tratamiento antibiótico adecuado con posaconazol, fluconazol o voriconazol.(3, 32, 39)

El uso de quimioterapia puede producir neutropenia, que en ocasiones puede durar varias semanas. La exposición a antibióticos de amplio espectro aumenta el riesgo de desarrollar infecciones por microorganismos multiresistentes, infecciones que son cada vez más frecuentes en pacientes neutropénicos.(37)

La sociedad americana de enfermedades infecciosas recomienda iniciar terapia antibiótica empírica intrahospitalaria con un agente betalactámico antipseudomona como cefepime, carbapenémicos o piperacilina-tazobactam. Otros antibióticos como aminoglicósidos, fluoroquinolonas y/o vancomicina se recomiendan para el uso de complicaciones o si se sospecha resistencia bacteriana. La vancomicina solo se indica para infecciones relacionadas con catéter, infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía o inestabilidad hemodinámica. El esquema será modificado según los hallazgos microbiológicos y evolución clínica adicionando antifúngico en pacientes de alto riesgo que no responden a pesar de una adecuada terapia antibiótica.(32)

En caso de determinar resistencia bacteriana, se procederá según el microorganismo aislado en el antibiograma. Para *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA) se debe considerar adicionar vancomicina, linezolid o daptomicina. En el enterococo resistente a la vancomicina (VRE) adicionar linezolid o daptomicina. Si se documenta bacterias β -lactamasas de espectro extendido (ESBL), frecuentes entre bacterias gramnegativas se sugiere adicionar carbapenémicos y en los organismos productores de carbapenemasa, incluyendo *Klebsiella Pneumoniae* (KPC) considerar de forma temprana polimixina-colistina o tigeciclina. La duración de tratamiento será guiada según el microorganismo identificado, si este se desconoce hasta la resolución de la neutropenia o según la respuesta clínica del paciente.(3)

A pesar que se recomienda continuar la terapia de amplio espectro hasta la resolución de la neutropenia algunos autores recomiendan que si el paciente está

estable, evolución hacia la mejoría y se han utilizado antibióticos empíricos de forma adecuada se puede des escalar a una fluoroquinolona hasta lograr recuperación medular.(37)

Se recomienda el uso profiláctico de factores estimuladores de colonias en los pacientes que tienen alto riesgo de neutropenia febril, pero no se indica cuando ya se ha establecido el proceso infeccioso.(3) Se recomienda el uso de filgastrin y lipetilgastrim en intervalos de 2 semanas para la reducción de la neutropenia en pacientes con quimioterapia de alto riesgo.(32, 40)

4.3. LEUCEMIA

La hematopoyesis es el proceso por el cual las células madre indiferenciadas y las células troncales hematopoyéticas (CTH) de la médula ósea se dividen y se diferencian en compartimientos (islotos celulares) para formar células propias del torrente sanguíneo. Las células sanguíneas se están renovando constantemente y las proporciones de los diversos tipos se deben mantener equivalentes para mantener una correcta conservación de la homeostasis.(41)

Según el grado de madurez de las células sanguíneas se han distinguido cuatro compartimientos en el estroma medular iniciando por las CTH, las cuales, siendo autorrenovables y multipotenciales, originan los linajes sanguíneos y expresan los antígenos CD3, CD4, CD117 y CD133. A partir de las CTH se origina el segundo compartimiento, las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) quienes pierden la capacidad de auto renovación, pero conservan su multipotencialidad. Las CPH originan las células del tercer compartimiento, denominadas precursoras y finalmente de estas, se derivan las células sanguíneas maduras (cuarto compartimiento). Estas células se agrupan en dos grandes linajes, el mielóide que genera los granulocitos, monocitos, eritrocitos y trombocitos, y el segundo linaje

denominado linfoide que genera los linfocitos B, T, células Natural Killer (NK) y células plasmacitoides dendríticas.(41)

La leucemia se define como un proceso maligno que afecta los precursores hematopoyéticos pluripotenciales, dando lugar a una estirpe de células que no se diferencian y proliferan de forma descontrolada. Estas células inmaduras se denominan blastos, que se acumulan de forma rápida y reemplazan de forma progresiva la médula ósea, disminuyendo todos los procesos de poyesis y llevando consigo a complicaciones propias de cada citopenia. Además, con el tiempo migran a otros tejidos periféricos invadiendo con frecuencia el bazo, ganglios linfáticos y sangre. Según la célula precursora se diferencian los dos tipos principales: leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA).(42)

Leucemia mieloide aguda

Diversos factores genéticos, ambientales y laborales juegan un papel crucial en la patogénesis de la LMA. Es el tipo de leucemia más común en el adulto, con tasas de incidencia de 4,2 por 100.000 habitantes y una edad media de presentación de 65 años. Alcanza en la actualidad tasas de curación del 90% en niños, 70% adultos jóvenes, 60% adultos de edad media y 40% en ancianos.(43) La mortalidad fue 2,8 por 100.000 entre el 2010-2014 y se estiman 21.380 casos nuevos en el 2017 para EEUU.(44) A mayor edad se ha determinado una menor supervivencia debido a la presencia de comorbilidades, mal estado general, citogenética adversa (cariotipos complejos y anomalías de los cromosomas 5 y 7) y un mayor porcentaje de resistencia a fármacos, contribuyendo así a mortalidad temprana.(45)

Se han relacionado varios factores causantes de su patogenia en los que se incluyen aneuploidias cromosómicas como los síndromes de Down, Klinefelter, Patau, Turner, neurofibromatosis y enfermedades hereditarias que afectan la

cromatina como anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia telangiectásica y síndrome de Kostmann. Así mismo la LMA está ligada a radiación y quimioterapia siendo el riesgo de padecerla dos veces mayor en pacientes que han recibido radioterapia y 10 veces más en los que han recibido quimioterapia, la combinación de ambas resulta en un riesgo 17 veces mayor.(45)

Los agentes antineoplásicos más relacionados con LMA son los alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II. Los agentes alquilantes causan mutaciones que promueven la activación de oncogenes como RAS, deleciones cromosómicas y translocaciones desequilibradas de los cromosomas 5 y 7. Los inhibidores de la topoisomerasa II generan la pérdida de una enzima esencial implicada en la replicación del ADN, dando lugar a translocaciones cromosómicas en 11q23 y 21q22. Otras sustancias que pueden estar relacionadas con la LMA son cloranfenicol, fenilbutazona y con menos frecuencia la cloroquina y metoxipsoraleno. Todas estas sustancias pueden presentar manifestaciones 4- 6 años después de que la sustancia está en contacto con el organismo.(45) Las exposiciones a sustancias químicas y otros productos como el benceno, se asocian con una alta incidencia de LMA, al igual que el hábito de fumar, exposición a derivados del petróleo, pinturas, el líquido para embalsamar, óxido de etileno y los plaguicidas.(44, 45)

La LMA es una neoplasia mieloproliferativa basada en compuestos de células mieloides inmaduras (blastos). La detención de la maduración de las células mieloides es el sello distintivo de la enfermedad y en la mayoría de los casos las células leucémicas tienen inmunofenotipos que las distinguen de las células progenitoras mieloides en médula ósea normal. La naturaleza clonal de la LMA se confirma por la presencia de anomalías citogenéticas clonales en la mayoría de los casos.(46)

Los síntomas relacionados con la LMA son consecuencia de la alteración de las diferentes líneas celulares, dando lugar a anemia, infecciones y sangrados. El síntoma más común es fatiga o malestar general crónico secundario a anemia en la mayoría de los casos normocítica normocrómica. La fiebre es común (15- 20%) y se asocia a menudo con sudoración. Las infecciones son resultado de neutropenia secundaria y patología en sí. Las hemorragias se manifiestan como petequias, epistaxis, equimosis o hemorragia severa según el grado de trombocitopenia. Durante la exploración física se podrán detectar alteraciones visuales, trastornos en la dentición, hipertrofia de las encías, edema de papila, esplenomegalia, hepatomegalia, dolores a la palpación dorso lumbar e infiltración o nódulos cutáneos.(46-48)

Los hallazgos cromosómicos al momento del diagnóstico son los factores pronósticos independientes más importantes para curación. Los pacientes con t(15;17) tienen muy buen pronóstico (~85%), favorable para los que tienen t(8;21) e inv(16) (~55%), aquellos sin alteraciones citogenéticas tienen un riesgo intermedio (curación en ~40%). Los sujetos con cariotipo complejo, t(6;9), inv(3) o -7 tienen un pronóstico desfavorable.(47) Previo al tratamiento debe definirse el subtipo de leucemia, valorar funcionalidad renal, pulmonar, cardiovascular y hepática, además de identificar factores pronósticos como marcadores citogenéticos y moleculares.(49)

El tratamiento consiste en dos fases; primero quimioterapia de inducción, que tiene como fin llevar a una remisión completa (RC) y segundo consolidación que tiene como objetivo prolongar la supervivencia. La quimioterapia de inducción (antineoplásica) usada en la mayoría de LMA (excepto en la M3) consiste en una combinación de citarabina (antimetabolito de la fase S de ciclo celular, que una vez fosforilada interviene en la síntesis de DNA) y una antraciclina (inhibidor de la topoisomerasa II). Posterior a la primera fase, se realizan estudios medulares en búsqueda de remisión, los pacientes que no obtienen una remisión completa

después de dos ciclos de inducción deben someterse inmediatamente a un trasplante alogénico de células madre.(50)

Con la pauta mencionada se obtiene una remisión en un 65% a 75% de los pacientes recién diagnosticados. Dos tercios la consiguen después de un solo ciclo y un tercio después de dos ciclos terapéuticos. Alrededor del 50% de los pacientes no alcanzan remisión. Después de lograda la primera RC es necesario realizar un tratamiento posremisión el cual tiene como finalidad eliminar cualquier célula leucémica residual y por consiguiente evitar recaídas y prolongar la supervivencia.(50)

El factor pronóstico más importante después de iniciado el tratamiento es la consecución de remisión completa. Esta se confirma mediante hemograma y biopsia de médula ósea, en la cual los neutrófilos deben ser mayor a 1500/ μ L y el recuento de plaquetas mayor a 100000/ μ L sin blastos circulantes. La riqueza celular de la médula ósea debe ser mayor al 20% y las tres líneas celulares deben presentar signos de maduración, la médula debe tener un porcentaje menor al 5% de blastos y no han de presentarse bastoncillos de Auer. Además su duración debe ser igual o mayor a 4 semanas.(46)

Leucemia linfocítica aguda

La incidencia de LLA fue de 1,7 por 100.000 personas por año, con una prevalencia de 81.837 casos para el 2014. La mortalidad fue de 0,4 por 100.000 personas por año entre el 2010-2014. Es más común en niños, adolescentes y adultos jóvenes, especialmente entre los 15 y 39 años de edad, siendo más común en hispanos y blancos. Las diferencias geográficas en la incidencia de LLA se reflejan en tasas más altas en América del Norte y Europa, y tasas más bajas en las poblaciones de África y Asia.(44, 49) Estadísticas locales indican que la LLA aparece entre las primeras diez causas de cáncer en hombres, afectando en su mayoría a pacientes

jóvenes con una mediana de 18 años para el año 2011 y una prevalencia de 338 pacientes para la fecha mencionada.(51)

La etiología de la LLA aún es en parte desconocida, pero se ha determinado que los factores hereditarios y síndromes de predisposición genética son relevantes para la LLA infantil.(52) Los sobrevivientes de la bomba atómica en Hiroshima y Nagasaki tienen un riesgo relativo total de 9,1 para LLA, mayor entre los expuestos en la infancia, con un pico de incidencia de los 6 a 7 años después de la exposición. La exposición a benceno y el tabaquismo han demostrado un leve aumento en su incidencia y aunque las leucemias agudas secundarias que ocurren después de la exposición a quimioterapia son generalmente mieloides, se han observado casos de LLA.(53)

Las células malignas de la LLA son células precursoras linfoides (linfoblastos), que se han detenido en una fase temprana del desarrollo. Esta detención se debe a una expresión anormal de genes, a menudo como resultado de translocaciones cromosómicas. Los linfoblastos reemplazan los elementos de la médula ósea normal, lo que resulta en una marcada disminución en la producción de células sanguíneas normales, produciendo anemia, trombocitopenia y neutropenia de diversos grados. Los linfoblastos proliferan además de la médula ósea en otros órganos hematopoyéticos, particularmente hígado, bazo y ganglios linfáticos, lo que se evidencia en la aparición de megalias de estos.(53)

Las anomalías moleculares pueden ser agrupadas de acuerdo a la consecuencia funcional de la mutación oncogénica. Una activación constitutiva adquirida de la ABL protein kinasa, por reordenamiento con el gen BCR, es un ejemplo de mutación que confiere una capacidad proliferativa anormal a las células. El gen fusionado es consecuencia de una translocación cromosómica balanceada t(9;22)(q34;q11), que es el la anomalía citogenética más común en adultos con LLA. Recientemente una expresión aberrante del gen NOTCH1 ha sido relacionada

con la aparición de LLA. NOTCH1 codifica un receptor transmembrana que regula el funcionamiento normal de los linfocitos T.(47, 53)

La presentación clínica es variable. Los síntomas generalmente reflejan insuficiencia medular o la infiltración a sitios extramedulares por células inmaduras. Hasta la mitad de los pacientes presentan fiebre, un tercio presentan sangrado al momento del diagnóstico, aunque en menor frecuencia comparado con la LMA.(54) Síntomas como disnea, fatiga, letargo, mareos y angina de pecho pueden aparecer secundarios a anemia. La ocupación y expansión medular por blastos leucémicos puede producir dolor óseo y artralgias, pero la necrosis ósea es mucho menos frecuente en los adultos, en comparación con niños que tienen LLA. Aproximadamente la mitad de los pacientes adultos tienen hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías al momento del diagnóstico. Menos del 10% de los pacientes con LLA tienen alguna afección del sistema nervioso y con poca frecuencia se presentan con síntomas relacionados, tales como cefalea, emesis, rigidez de nuca, alteración del estado mental y anomalías neurológicas focales.(55) Otros sitios de alteración extra medular incluyen testículo, retina y piel, aunque prácticamente cualquier órgano puede ser infiltrado por células blásticas leucémicas.(53)

La base del tratamiento es la poliquimioterapia agresiva. La primera fase es el tratamiento inductivo de la remisión y está diseñado para obtener la remisión completa de la enfermedad. Los agentes clásicamente utilizados como vincristina, corticoesteroides, antracíclicos y la L-asparaginasa, permiten obtener este objetivo en la mayoría de los casos. (52, 53, 55, 56)

Los protocolos actuales de tratamiento agresivo se basan en la utilización coadyudante de ciclofosfamida, arabinocido de citosina y etoposido, para la intensificación de la inducción y prevenir recaídas en formas de riesgo intermedio y elevado de la misma. Esta intensificación es la responsable de una aplasia profunda

y prolongada de aproximadamente tres semanas, que hace necesario un soporte hematológico nutricional, anti-infeccioso y transfusional. (52, 53, 55) La segunda fase es la consolidación de la remisión para evitar el riesgo de recaída medular. Se acompaña de profilaxis meníngea que se considera la tercera parte del tratamiento.(49, 56)

El mantenimiento de la remisión medular y meníngea constituye la última fase del tratamiento de la LLA. Se efectúa con medicamentos orales de las 6mercaptopurinas y metotrexato, reinducciones regulares no aplasiantes e inyecciones intratecales. La duración de esta fase es de dos a tres años.(49, 55) La optimización de la terapia ha mejorado la tasa de respuesta de estos pacientes desde 1950 a la actualidad, con tasas de supervivencia libres de eventos a 5 años para niños de 70 a 83% y una tasa global de curación de ~80%, panorama no tan alentador para los adultos con un 40% aproximadamente. (49)

4.4. SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) se consideran la primera causa de falla medular adquirida en adultos. Están conformados por un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por una hematopoyesis inefectiva y morfología displásica anormal lo que lleva a citopenias y anomalías funcionales de las células sanguíneas. Son trastornos clonales que afectan tanto las células madre/progenitoras como células más diferenciadas de la serie mieloide, eritroide y megacariocítica, células B y T son raramente afectadas en este trastorno.(57)

La incidencia de los SMD en Estados Unidos (EU) no es clara, existiendo reportes divergentes entre 10.000 y 40.000 casos nuevos cada año.(58, 59) Tanto en EU como en Europa Occidental la edad media de diagnóstico es de 70 años y la incidencia aumenta con la edad. En Europa oriental y Asia la media de edad es

menor aun por causas desconocidas. Se presenta más en hombres, pero el subtipo síndrome del 5q es más común en mujeres.(57)

El factor de riesgo más importante es la edad, asociado a la acumulación de errores y mutaciones del DNA que se adquieren con el envejecimiento de forma espontánea. Aproximadamente el 10% de los individuos mayores de 70 años tienen mutaciones clónales en genes asociados con neoplasias mieloides. El 90% de los casos son idiopáticos y el 10 % restante secundarios a exposición a drogas alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa II, radiación ionizante e hidrocarburos volátiles, entre otros.(60-63) En la edad pediátrica se asocia con anemia de Fanconi, Síndrome de Down y neutropenia congénita.(59, 64)

Anemia es la citopenia más común en el SMD y se caracteriza por ser macrocítica o normocítica, sin embargo la mayoría se presentan con múltiples citopenias. Los pacientes manifiestan síntomas propios de estas como fatiga, disnea, disminución de tolerancia al ejercicio, equimosis, sangrado o infecciones. Algunos incluso están asintomáticos al momento del diagnóstico. No solo es importante el recuento celular sino que este se acompaña también de anormalidades funcionales, tanto de neutrófilos, lo que aumenta el riesgo de infección, como de plaquetas aumentando la posibilidad de sangrado.(65, 66)

La evaluación diagnóstica incluye anamnesis, examen físico, hemograma completo, extendido de sangre periférica, aspirado, biopsia de medula ósea y estudios para descartar otras causas como deficiencias nutricionales, efecto adverso de fármacos o toxinas, condiciones autoinmunes, enfermedades congénitas e infección por VIH. El diagnóstico morfológico se realiza al observar las características displasias (maduración eritroidemegaloblástica, células precursoras eritroides binucleadas, anillos sideroblásticos, megacariocitos pequeños con núcleos segmentados) en más del 10% de uno o más linajes en sangre y medula ósea. Además de estudios de citometría de flujo que pueden detectar la expresión de antígenos alterados de

células hematopoyéticas, son importantes estudios de genética molecular en donde se detectan cariotipos específicos que se relacionan con respuesta al tratamiento y pronóstico. (66, 67) (60, 61)

Ocasionalmente los pacientes con SMD se presentan con desregulación inmune, síndromes para neoplásicos u otros trastornos clónales. La presencia de leucocitosis y esplenomegalia es rara y deben hacer sospechar un síndrome de superposición o un diagnóstico alternativo(68).

Para el inicio de la terapia es necesario determinar el riesgo ya que hasta un 30% progresarán a LMA, otros fallecerán a causa de complicaciones derivadas de citopenias o de las comorbilidades asociadas a la edad geriátrica. Para ello se diseñó el sistema de score internacional (IPSS por sus siglas en ingles) que se basa en el cariotipo, número de citopenias y la proporción de blastos medulares, permitiendo definir sobrevida y progresión a LMA, además de guiar la terapia.(69) Sin embargo su uso aun es limitado por lo que se han propuestos otros scores para pronostico como el IPSS revisado.(67, 70)

En pacientes de bajo riesgo, la base del tratamiento continúa siendo el de soporte, que incluye observación, monitorización clínica, apoyo psicosocial, evaluación de la calidad de vida y terapia antibiótica en caso de infecciones. (71, 72)

En pacientes sintomáticos el tratamiento de los SMD incluye azacitidina y decitabina, inhibidores de la ADN metiltransferasa y lenalidomida, un modulador de cereblón y ubiquitina ligasa.(70) La meta de la terapia depende del pronóstico y del perfil de cada paciente. Para los pacientes de bajo riesgo incluyen el control de los síntomas, mejoría de la calidad de vida, mejoría de la hematopoyesis y retraso de la enfermedad. Para los de alto riesgo un aumento en la sobrevida se ha evidenciado con azacitidina. Hasta un 40% requieren transfusiones frecuentes lo que indica mayor falla hematopoyética y en los cuales se deben realizar mediciones

frecuentes de concentraciones de hierro para definir la necesidad de quelación. El sangrado es la segunda complicación más común que puede mejorar con la transfusión plaquetaria, conllevando a un riesgo de aloinmunización cuando estas son repetitivas. Además en el manejo se incluyen agentes recombinantes estimulantes de eritropoyesis, factor estimulante de colonias de granulocitos, trombopoyetina y medicamentos inmunomoduladores.(66) En niños y adultos jóvenes (<40 años) el tratamiento de elección es el trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas, que ofrece la posibilidad de cura, siendo importante realizarlo de forma temprana en pacientes de alto riesgo y diferirse en los de bajo riesgo.(70)

4.5. LINFOMA

Grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas derivadas de células B, Células T y Natural Killer que usualmente se desarrollan en ganglios linfáticos aunque pueden desarrollarse en cualquier órgano del cuerpo. En estados Unidos entre 2009 y 2013 se presentó en 22 de cada 100.000 personas, representando el 5% de todas las malignidades y siendo responsable de un 0.5 % del total de muertes para 2015 según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(73)

De acuerdo a su célula progenitora, tejido de origen, inmunofenotipo y genotipo, así como para efectos prácticos, la OMS dividió y clasificó los linfomas en linfoma Hodgkin (LH) y Linfoma No Hodgkin (LNH),(74) siendo primero de ellos correspondiente al 10% del total de casos y dividiéndose en clásico o no clásico. Por otra parte el LNH puede ser subclasificado en de células B, células T o Natural Killer y todos ellos (tanto los LH como los LNH) pudiendo ser agresivos (alto grado) o indolentes (bajo grado) dependiendo de sus características, especialmente su capacidad de replicación y crecimiento, fundamentado en mutaciones en diferentes etapas de la maduración linfocitaria,(75) siendo esta última característica

especialmente importante ya que se le atribuirá una mejor o peor respuesta frente a terapia quimioterápica.(76, 77)

A pesar de que históricamente se han encontrado asociaciones débiles entre ciertos agentes y la aparición de la enfermedad no se tiene aún un agente etiológico claro que intervenir para prevenir su aparición. Se han relacionado con su génesis agentes ambientales u ocupacionales como herbicidas, plaguicidas, agente naranja, infecciosos bacterianos como *Helicobacter pylori*, *Brriela borgdorferi*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter jejuni*, y virales como la infección por el virus de la hepatitis C, Herpes virus tipo 8, Epstein Barr, citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana, cualquier tipo de inmunosupresión (medicamentosa, trasplante, etc), enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus, sarcoidosis y algunos medicamentos como inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa así como translocaciones cromosómicas especialmente t(14:18). (76-79)

Las manifestaciones clínicas suelen ser diversas dependiendo del sitio de afección, tipo de linfoma y agresividad, que llevarán al paciente a presentar síntomas agudos, subagudos o crónicos no siendo infrecuentes los denominados síntomas B tales como fiebre con temperatura mayor a 38 grados, pérdida de peso inexplicable y sudoración nocturna. Así mismo la presencia de linfadenopatías usualmente indoloras localizadas en región cervical que pueden acompañar sintomatología obstructiva y que pueden llevar a ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, intolerancia al alcohol entre otros. (80, 81)

Para el correcto diagnóstico de los linfomas se requiere biopsia de tejido, la cual podrá ser realizada por medio de aguja fina, biopsia excisional o incisional y que permitirá estudiar la morfología y el patrón infiltrativo tumoral con fines pronósticos y terapéuticos.(76) Dentro de estos patrones celulares se pueden encontrar las células de Hodgkin/Reed Sternberg características aunque no exclusivas del linfoma Hodgkin. (82) complementariamente el uso de tomografía contrastadas o

por emisión de positrones serán útiles para determinar compromiso de otros órganos y extensión de un tumor primario y que conllevaran un valor pronóstico importante al inicio y seguimiento del paciente.(77)

El sistema clasificatorio más aceptado, especialmente con fines pronósticos, es el de Ann Arbor en el cual se podrá determinar si la enfermedad se encuentra en un estadio temprano (limitado) o avanzado asociado a la presencia de síntomas B. También se emplean las denominaciones “X” cuando se trata de una masa de más de 10 cms y “E” Si hay extensión extranodal(76)

Los estadios I-IIa tienen una supervivencia de más del 90% (83) mientras que los estadios IIb-IV presentan una supervivencia entre el 75-90% a los cinco años(84). Los factores pronósticos independientes que confieren menor supervivencia en los pacientes con LH son: albúmina sérica <4 g/dL, hemoglobina <10,5 g/dL, género masculino, estadio 4, edad≥45 años , recuento de glóbulos blancos≥15000/mm³ y recuento linfocitos<600/mm³ (85). Sin embargo, la presencia de síntomas B y de comorbilidades son considerados los mayores predictores de mortalidad. (84) (Tabla 4)

Tabla 4. Clasificación Ann Arbor modificada por Cotswolds

Estadio	Definición
I	Solo un grupo o estructura ganglionar afectada
II	Dos o más grupos o estructuras ganglionares afectadas al mismo lado del diafragma
III	Dos o más grupos o estructuras ganglionares afectadas en lados diferentes del diafragma
IV	Estructuras extralinfaticas afectadas
X	ensanchamiento mediastínico >1/3 medido a nivel de T5-6, o masa >10cm.
E	Afectación de un único sitio extranodal contiguo o próximo a la localización nodal conocida

A	Sin síntomas B
B	Con síntomas B

Adaptado de Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. Primary Care: Clinics in Office Practice 2016;43:661-75.

Linfoma Hodgkin

Neoplasia monoclonal de células B y raramente de célula T que se diferencia de la mayoría de las neoplasias malignas en su especial composición celular dado que en la masa tumoral las células neoplásicas son minoritarias, mientras que el componente mayoritario está constituido por células inflamatorias (86). Las células de Hodgkin-Reed-Sternberg y sus variantes constituyen menos del 1% de la celularidad total y el componente no neoplásico está constituido por linfocitos, histiocitos, eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas, (87) lo cual sugiere que en esta neoplasia la reacción inmunológica específica es una parte importante de la enfermedad. (88)

Representa el 10% de los linfomas y muestra un comportamiento de aparición bimodal con un primer pico en la tercera década de la vida y otra en la sexta década. Los hombres se ven afectados ligeramente más que las mujeres al comparar todos los tipos de LH. Familiares en primer grado de pacientes afectados tienen de 3 a 9 veces más riesgo de presentarlo con lo cual se ha observado que hay un fuerte vínculo genético en su génesis. (89)

El LH s puede dividir en dos grandes grupos, el clásico el cual corresponde al 95% pudiendo ser de 4 tipos dependiendo de variables histológicas no inmunológicas en la célula tumoral. Puede ser esclerosis nodular (70%), celularidad mixta (20%), predominio linfocítico (5%) y depleción linfocitaria (<1%). El otro grupo es el no clásico el cual su único exponente es el de predominio linfoide nodular (5%)(90)

La selección del tratamiento dependerá del estadio clasificatorio de Ann Arbor modificado por Cotswolds, pronóstico, edad y comorbilidades. Aquellos pacientes en estadios tempranos I, II con pronóstico favorable (no más de dos sitios afectados por tumor, no extensión nodal, no masa mediastinal superior a 1/3 del diámetro torácico máximo, velocidad de sedimentación globular menor a 50 sin síntomas B o menor a 30 con síntomas B) se favorecen de ciclos más cortos (dos a cuatro ciclos de quimioterapia) y volúmenes de radioterapia menores en contraste con aquellos con pronóstico desfavorable. Estadios III y IV requieren más ciclos de quimioterapia (cuatro a seis) y mayores volúmenes de radioterapia.(83, 84, 91)

Los esquemas más utilizados son el ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) o BEACOPP (bleomicina, etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona). En caso de requerir quimioterapia de rescate por linfoma refractario o recaída se utiliza ICE (ifosfamida, Carboplatino y etoposido) o DHAP (dexametasona, altas dosis de ara-C y cisplatino) seguido de altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre.(84, 91, 92)

Linfoma No Hodgkin

Grupo heterogéneo de neoplasias del sistema inmune que abarca el 90%(76) de los linfomas y el 90% de ellos derivan de células B, dejando el 10% restante a aquellos derivados de células T y Natural killer. Las dos entidades más importantes de esta categoría son el linfoma difuso de células grandes B y el linfoma folicular que corresponden al 65%. (77)

Su incidencia aumenta con la edad especialmente en mayores de 45 años para hombres y 35 años para mujeres, siendo más frecuente su presencia en hombres de raza blanca sin embargo el linfoma primario de la glándula tiroides es predominante en mujeres. La población urbana se ve más afectada que la rural. (93)

- Linfoma difuso de células grandes B: Es el subtipo histológico más común dentro de los LNH y abarca más del 25%. Proviene de una célula B madura y puede aparecer de novo o secundario a otras patologías linfoides como la leucemia linfocítica crónica de célula B, linfoma linfoplasmocítico, linfoma folicular, linfoma MALT (Tejido linfoide asociado a mucosas) y linfoma esplénico de zona marginal lo que empeora el pronóstico.(77, 94, 95) Su tratamiento se basa dependiendo de su extensión en ciclos de quimioterapia asociada o no a radioterapia, el esquema quimioterápico más utilizado es el CHOP-R (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, rituximab). (77)

- Linfoma folicular: es el segundo LNH más común, abarcando un 20% de los LNH (96).Este resulta de la transformación maligna de centrocitos o centroblastos en los centros germinales de los ganglios linfáticos (85). Se caracteriza por la translocación t(14;18)(q32;q21) en casi el 90% de los casos, la cual genera la expresión de BCL-2 ayudada por el amplificador de la cadena pesada de inmunoglobulinas, lo que lleva a la supresión de la apoptosis (97, 98) Se estadifica según la organización mundial de la salud en tres estadios dependiendo del número de células tumorales transformadas lo que modifica el tipo de tratamiento y pronóstico dado que los de bajo grado alcanzan adecuada sobrevida a 15 años. La terapia más utilizada varía en cuestión de la necesidad de rápida remisión por síntomas que amenazan la vida o masas tumorales grandes en los cuales se utiliza CHOP-R + bendamustina o rituximab como monoterapia con rituximab para linfomas de bajo grado con tasas de sobrevida a tres años de 97%. (77)

- Linfoma de zona marginal: Se dividen en tres tipos, 1. Linfoma MALT 2. Linfomas de zona marginal nodal 3. Linfoma de zona marginal esplénicos, siendo el primero de ellos el más frecuente localizado usualmente en la mucosa gástrica asociado a Helicobacter pylori el cual al ser erradico puede controlar el proceso neoplásico, siendo menos frecuente que ocurra al existir translocaciones cromosómicas t(11;18)

además de aumentar la probabilidad de recaídas. También afectar la tiroides, conjuntiva o la órbita ocular, pulmones, mamas o glándulas salivares.(97) Es útil la radioterapia o quimioterapia si son agresivos. Para los otros dos tipos son útiles la quimioterapia, anticuerpos monoclonales o manejos similares a linfomas foliculares de bajo grado.(77)

4.6. MIELOMA MÚLTIPLE

Los trastornos de células plasmáticas son un grupo heterogéneo de patologías hematológicas caracterizadas por la detección de paraproteínas monoclonales en suero, orina, espacio intramedular y raramente en otros tejidos. Dentro de estas se incluyen el mieloma múltiple, la gamapatía monoclonal de significado incierto, macroglobulinemia de Waldenstrom, amiloidosis y el síndrome de POEMS (polineuropatía, Organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal y alteraciones cutáneas). (99)

El mieloma múltiple (MM) es el responsable del 1% de todas las neoplasias y el 10-13% de neoplasias hematológicas que afecta personas en la séptima década de la vida aunque hasta el 10% son menores de 50 años con una ligera predilección por el género masculino y mayor en la raza negra con una alta incidencia y un riesgo de hasta cuatro veces más en familiares de primer grado.(99-101)

El MM se caracteriza por proliferación clonal anormal de células plasmáticas malignas en el microambiente de la medula ósea, proteínas monoclonales en orina o suero y disfunción orgánica. Su origen deriva de una proliferación de células plasmáticas monoclonales premalignas derivadas de centros posgerminales de células B producto de translocaciones cromosómicas en genes del 4 y el 14 que llevan a anormalidades cariotípicas, sobre activación de NRAS y KRAS e inhibición

de quinasas dependientes de ciclinas, promoviendo crecimiento tumoral, evasión de la apoptosis, migración y resistencia a fármacos. (101)

Son síntomas del MM anemia normocítica normocrómica (75%), dolor óseo usualmente lumbar y torácico aunque puede afectar cualquier parte (60%), insuficiencia renal (50%), hipercalcemia (30%), astenia o fatiga (30%), pérdida de peso (25%), neuropatía (5%), hepato/esplenomegalia (5%), linfadenopatías (1%) y fiebre de bajo grado (1%).(99)

El tipo de paraproteína producida puede ser de múltiples tipos, pudiendo detectarse IgG 55%, IgA 25%, Kappa o lambda de cadena liviana 20%, IgD 2%, IgM 1%, biclonal 2%, no secretora 5%. Junto con la detección por electroforesis de proteínas con inmunofijación de la paraproteína monoclonal es importante el aspirado de médula ósea y biopsia asociado con imágenes por resonancia magnética para determinar extensión de la enfermedad.(99, 102)

Criterios diagnósticos para MM(99, 101)

Células plasmáticas clonales en aspirado de médula ósea superiores a 1% ó presencia de plasmocitoma en hueso o tejido blando más uno de los siguientes:

1. Hipercalcemia: calcio sérico mayor de 11 mg/dl
2. Insuficiencia renal
3. Anemia (secundaria a infiltración de la médula ósea y compromiso renal)
4. Lesiones óseas osteolíticas en radiografía simple, tomografía o PET

Se cree el MM evoluciona más comúnmente de una gamapatía monoclonal de significado incierto que pasa a MM latente y posteriormente sintomático (cuando hay disfunción orgánica relacionada con la actividad del mieloma).(101)

Una vez realizado requiere estratificación con fines pronósticos por medio del sistema de estratificación internacional revisado con tasas de supervivencia a 5 años de 82%, 62%, 40% respectivamente(99, 101):

SEI-R I: β -2 microglobulina sérica menor de 3.5 mg/dl y albumina sérica mayor de 3.5 g/dl y LDH normal sin anormalidades cromosómicas

SEI-R II: no clasificable en estadio I ni III

SEI-R : β -2 microglobulina sérica mayor o igual a 5.5 mg/dl y LDH por encima de lo normal y/o anormalidades cromosómicas detectadas por FISH (del17p, t(4;14), t(14;16))

Son factores de mal pronóstico edad avanzada, mal estado general al momento del diagnóstico, creatinina sérica elevada, calcio sérico elevado, hemoglobina y plaquetas disminuidas, alto compromiso de la médula ósea en la biopsia, MM no IgG y células plasmáticas circulantes en sangre periférica.(99)

El tratamiento del MM latente o asintomático se basa en la observación mientras que el sintomático se basa en un inhibidor de proteosoma como bortezomib, un inmunomodulador como lenalidomida y dexametasona teniendo presente el trasplante autólogo de células madre. Otros esquemas han incluido talidomida y melfalan siendo el objetivo respuestas moleculares e inmunofenotípicas que lleven a respuestas completas con menos del 5% de células plasmáticas al aspirado de médula ósea sin evidencia de proteínas monoclonales ni plasmocitomas. También pueden presentarse respuestas parciales cuando hay una reducción de por lo menos del 50% en las proteínas monoclonales y una reducción de por lo menos del 50% en plasmocitomas o se determina enfermedad progresiva cuando hay un incremento del 25% en los valores base antes de iniciar el tratamiento. (99, 101) Con los tratamientos actuales, así como la posibilidad de trasplantes autólogo de células madre se alcanzan tasas de supervivencia a 5 años superiores al 50%, porcentaje el cual es inversamente proporcional a la edad.(103)

Pacientes con MM latente deben ser estratificados para determinar su riesgo de llegar a MM sintomático y determinar si estos se benefician de terapia quimioterápica. Determinar si son de alto riesgo se realiza mediante la clasificación de la Clínica Mayo en la cual si el paciente presenta 1. Proteína M elevada > 3 g/dl 2. Niveles elevados de células plasmáticas en medula ósea > 10% 3. Ratio de cadenas livianas libres alterado <0.123 o >8 tiene un riesgo de 76% a 5 años, requiriendo terapia farmacológica y no observación.(104)

5. METODOLOGÍA

5.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio de corte transversal que evaluó la probabilidad de supervivencia de los pacientes neutropénicos febriles.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neoplasia hematológica que recibieron quimioterapia durante el 2014 en Oncólogos de Occidente de Pereira, Armenia y Manizales (Colombia). Se seleccionaron aquellos pacientes que presentaron diagnóstico de Neutropenia Febril durante su hospitalización; se valoró la presencia de NF previas; la NF estudiada fue la última del año que estuviera dentro de 30 días posteriores al tratamiento con cualquier esquema de quimioterapia. Se siguió a los pacientes desde el momento de inicio de la hospitalización hasta su egreso. Oncólogos de Occidente es una institución privada de referencia en el manejo de enfermedades hemato-oncologicas.de la región.

Oncólogos del occidente es una institución prestadora de servicios de salud orientada a el diagnóstico y tratamiento de pacientes oncológicos, cuenta con 60 camas hospitalarias en 3 sedes en Pereira, Armenia y Manizales Colombia.

Tiene protocolo de manejo para neutropenia febril adaptado de las guías IDSA 2011, su equipo consta de Hemato-Oncologos, neumólogo, Intensivistas y comité de infecciones. Se declara que no se cuenta con servicio formal de enfermedades infecciosas.

A los pacientes no se les practica profilaxis antibiótica, anti fúngica o antiviral ya que no está protocolizado en el algoritmo de manejo.

5.2. DEFINICIONES OPERATIVAS

La Neutropenia febril según las guías IDSA y NCCN se establece mediante la presencia de dos parámetros fundamentales, el primero es la presencia de un conteo absoluto de neutrófilos menor a $500/\text{mm}^3$; el segundo es temperatura oral mayor a $38,5^\circ\text{C}$ en un solo momento en ausencia de causas ambientales obvias o mayor a $38,3^\circ\text{C}$ por al menos una hora (3, 105). El Índice de comorbilidades de Charlson define diversas condiciones clínicas que predicen la mortalidad al año y a los diez años (35). El sistema de puntuación MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index) es la escala más utilizada en las guías internacionales, la cual determina la necesidad de manejo hospitalario con terapia endovenosa asociada al riesgo de complicaciones; puntuaciones menores a 21 se asocian a un alto riesgo, mientras que, puntuaciones mayores o iguales a 21 establecen un bajo riesgo (106). Foco infeccioso reportado en la historia clínica luego de confirmación por laboratorio o imagenología.

5.3. VARIABLES

Tabla 5. Variables demográficas

VARIABLE	DEFINICIÓN	NIVEL OPERATIVO	TIPO
Sexo	Fenotipo de características sexuales secundarias.	Hombre: 0 Mujer: 1	Cualitativa nominal
Edad	Número en años de vida al momento del ingreso, obtenido a partir de la fecha de nacimiento.	Años cumplidos	Cuantitativa de razón

Tabla 6. Variables clínicas

VARIABLE	DEFINICIÓN	NIVEL OPERATIVO	TIPO
----------	------------	-----------------	------

Índice de comorbilidad de Charlson (ver tabla 2)	Instrumento pronóstico de comorbilidades que estiman un riesgo de mortalidad en un paciente hospitalizado o que será llevado a procedimientos quirúrgicos.	0-2 3-4 5-6 7-8 >8	Cualitativa nominal
Índice MASCC Ver tabla	Índice clasificatorio para determinar gravedad de neutropenia	≤ 21 > 21	Cualitativa nominal
Cuadro hemático inicial	VARIABLES ESPECÍFICAS DEL HEMOGRAMA A ANALIZAR AL INGRESO	Hemoglobina Neutrófilos Plaquetas	Cuantitativa continua
Cuadro hemático durante la neutropenia	VARIABLES ESPECÍFICAS DEL HEMOGRAMA A ANALIZAR AL DIAGNÓSTICO DE LA NF	Hemoglobina Neutrófilos Plaquetas	Cuantitativa continua
Antecedente de NF	Numero de episodios de NF antes de la última hospitalización	0 – 5	Cuantitativa discreta
Hemocultivo	Resultado de paraclínico serico	Positivo o negativo	Cualitativa ordinal
Urocultivo	Resultado de paraclínico urinario	Positivo o negativo	Cualitativa ordinal
Ingreso Unidad de Cuidado Intensivo	Necesidad de ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo	Ingreso Unidad de Cuidado Intensivo	Necesidad de ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo

fecha de ingreso a la institución	Fecha de ingreso a la institución	dd-mm-aaaa	Cuantitativa discreta
fecha de egreso de la institución	Fecha de egreso de la institución	dd-mm-aaaa	Cuantitativa discreta
Días de estancia hospitalaria	Tiempo en días del egreso hospitalario desde la fecha de ingreso	Número de días	Cuantitativa de razón
Diagnostico Oncológico	Diagnostico Hematológico	Leucemia Mieloide Aguda Leucemia Linfoblástica Aguda Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) Leucemia de Células Vellosas Sarcoma Mieloide Mieloma Múltiple Linfoma Hodgkin Linfoma No Hodgkin Síndrome Mielodisplásico	Cualitativa nominal
radioterapia	Historia de uso de radioterapia	Si o No	Cualitativa ordinal
quimioterapia	Esquema de quimioterapia	Nombre del medicamento Grupo a la que pertenece el medicamento	Cualitativa nominal
Antibióticos usados en tratamiento empírico	Nombre y grupo del antibiótico usado para el tratamiento del paciente sin resultado del hemocultivo	Nombre del antibiótico Grupo a la que pertenece el antibiótico	Cualitativa nominal

Tipo de patógeno aislado en los hemocultivos	Microorganismo reportado en los cultivos recolectados	Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae Klebsiella pneumoniae ssp ozaenae Citrobacter koseri Enterobacter cloacae Enterococcus faecium Serratia marcescens Staphylococcus aureus	<i>Cualitativa nominal</i>
		Si No	Cualitativa nominal
Foco clínico probable	Foco clínico o paraclínico sin recolección bacteriológica por sistemas	Piel y tejidos blandos Orofaringe Pulmonar Vías urinarias Vías biliares Sin foco evidente	Cualitativa nominal
Estimulantes de colonias	Uso de filgrastim o pegfilgrastim	Si No	Cualitativa nominal

Tabla 7. Variables de desenlace

VARIABLE	DEFINICIÓN	NIVEL OPERATIVO	TIPO
Muerte	Cese global de las funciones sistémicas, perdida irreversible de todas las funciones cerebrales durante la estancia hospitalaria	Si No dd-mm-aa	Cualitativa nominal

Se efectuó la identificación y susceptibilidad antimicrobiana usando los paneles Phoenix ID/AST. Se empleó la prueba de sensibilidad antimicrobiana AST Phoenix

que está basada en la microdilución en caldo donde el sistema utiliza un indicador redox para la detección del microorganismo en presencia de un agente antimicrobiano.

5.4. POBLACIÓN

5.4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Registros de pacientes quienes estuvieron hospitalizados en las tres sedes hospitalarias de Oncólogos de Occidente de Pereira, Manizales y Armenia (Colombia) durante el año 2014 con diagnóstico de tumores hematológicos.

5.4.2. MUESTRA

El tamaño de la muestra estará determinado por la población que se encuentra en el periodo de tiempo fijado.

5.4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con historia clínica completa, con diagnóstico de tumores hematológicos, en manejo con quimioterapia previo a al desarrollo de la NF. Se siguieron a los pacientes desde el momento de inicio de la hospitalización hasta su egreso.

5.4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Ninguno.

5.5. FUENTES DE INFORMACIÓN

El sistema de información de Oncólogos de Occidente proporcionó la identificación de pacientes que recibieron manejo con quimioterapia por tumores hematológicos durante el 2014. Con las cédulas de los pacientes se buscó en el Sistema de Historias Clínicas Oncológicas (SAHICO) los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión al estudio. Seleccionados los pacientes, se realizó un proceso de confirmación de casos mediante los reportes de temperatura de la historia clínica y los resultados del cuadro hemático y posteriormente se digitó la información clínica y epidemiológica en una base de datos de Excel 2013. Todos los pacientes que durante su estancia hospitalaria presentaran fiebre mayor a 38° o un recuento de neutrófilos menor de 1500 son sistemáticamente cultivados para establecer un foco infeccioso, los resultados de los cultivos incluyen datos adicionales como: la fecha de toma de la muestra, la fuente de la muestra, el agente, las concentraciones inhibitorias mínimas y define los puntos de corte para resistencia bacteriana según las guías CLSI 2015. Los reportes microbiológicos de los cultivos fueron analizados mediante WHONET 5,6 y anexados a la base de datos.

5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron las medianas y rango intercuartílico (RIQ) de las variables continuas y discretas. Las variables nominales se analizaron a través de frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. Se realizaron análisis bivariados mediante la prueba de hipótesis Log Rank Test para identificar variables con valores de p inferiores a 0,20 según la metodología descrita por D. Kleinbaum (107) y S. Greenland (108). Se evaluó el comportamiento de los Hazard en el tiempo encontrando una distribución tipo Weibull, por lo cual se

realizó un análisis multivariado a través de una regresión Weibull (109). Se ajustaron confusores usando la regresión de la distribución, posteriormente se estableció un modelo multivariado que generó el mejor modelo para la explicación de la muerte de los pacientes neutropénicos febriles. Se estableció significancia estadística con un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se hicieron con el software STATA versión 14,2

6. ASPECTOS BIOÉTICOS

La presente investigación se realizó por medio de estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo en los cuales no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada o no intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en ella directa o indirectamente, y con base en el artículo 11 de la resolución N° 008430 de 1993 del ministerio de la protección social se clasifica como una investigación sin riesgo.(110)

Como investigadores en formación y personas que en un futuro nos desempeñaremos en el área de la salud somos conscientes de la importancia de los principios bioéticos por lo cual todos y cada uno fueron respetados durante el transcurso de la investigación.

1. Autonomía: con el permiso de la IPS se tomó la información que esta nos brindó para su análisis con fines científicos, además no se divulgaron ni se divulgarán los nombres ni cualquier otro tipo de información personal sobre los pacientes que hicieron parte de la investigación.

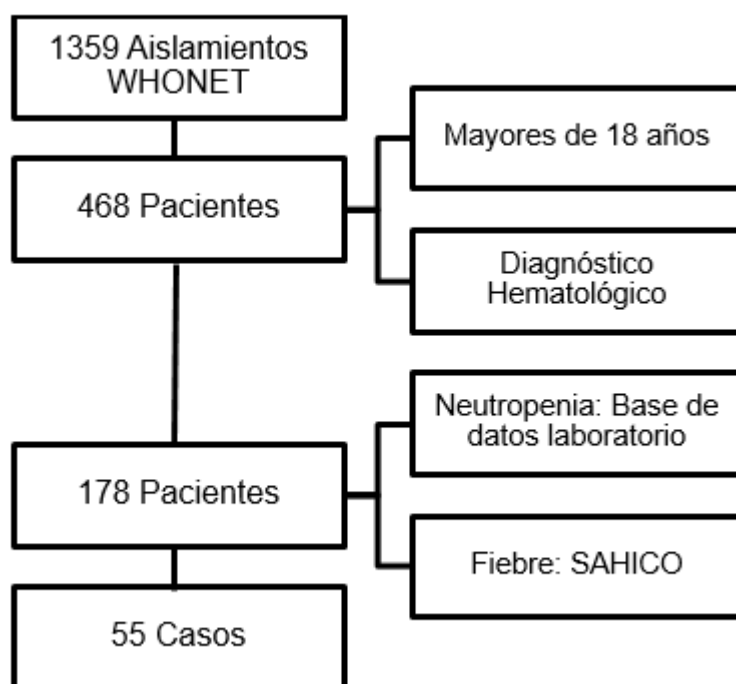
2. Beneficencia: la investigación tuvo resultados inmediatos que no beneficiarán a los pacientes objeto de la investigación sino a futuros pacientes, nos permitió evaluar la evolución de las alternativas terapéuticas de acuerdo al desenlace de los pacientes y así determinar en un futuro decisiones adecuadas.

3. No maleficencia: ningún paciente se vió afectado de manera negativa por esta investigación.

7. RESULTADOS

Entre el 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2014 se atendieron 1359 pacientes oncológicos en las unidades de hospitalización de Oncólogos de Occidente de Pereira, Armenia y Manizales quienes se llevaron a recolección microbiológica, de los cuales 468 cumplían el criterio de ser mayor de 18 años y tener el diagnóstico de neoplasia hematológica. Aquellos que presentaron fiebre y neutropenia se incluyeron en el estudio para un total de 55 casos a analizar. Figura 1.

Figura 1. Esquema general del estudio.



De los pacientes ingresados en el estudio el 51% (n=28) fueron de sexo femenino y el 49% (n=27) fueron de sexo masculino. La mediana de edad fue de 48 años, clasificado según la OMS como adulto joven (≤ 44 años) 47% (n=26), adulto medio (45-64 años) 31% (n=17) y adulto mayor (≥ 65 años) 22% (n=12).

El índice de comorbilidad de Charlson agrupó a la población, encontrando que el 70.9% (n=39) tenía un puntaje de 2, el 9.1% (n=5) un puntaje de 3, el 14.6% (n=8) un puntaje entre 4-5 y el 5.4% (n=3) un puntaje entre 6-10. En general se determinó una mediana de 2. Las comorbilidades más frecuentes fueron: antecedente de enfermedad coronaria 3.57% (n=2), falla cardíaca 5,36% (n=3), Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 5,36% (n=3), diabetes 5,36% (n=3) y VIH 3.57% (n=2)

El índice de MASCC clasificó a los pacientes en bajo riesgo de muerte y complicaciones con un puntaje ≥ 21 en 54%(n=30) de los casos y alto riesgo para el restante 46%, grupo en el cual ocurrieron 6 decesos.

El número total de episodios de neutropenia febril presentados por los pacientes incluidos en este estudio fue de 104, con una mediana de duración de 4 días (RIC 1-9). El 30,9% (n=17) de los pacientes presentó algún grado de neutropenia asociada a quimioterapia previa al momento del ingreso. El 51% (n=28) de los episodios de neutropenia febril cumplían con criterio de neutropenia profunda al momento del diagnóstico.

El 20% (n=11) de los pacientes con NF estuvieron hospitalizados durante siete o más días, de los cuales 2 fallecieron y hasta un 16% (n=9) del total de pacientes requirieron ingreso a UCI de los cuales 3 fallecieron; La mortalidad de pacientes con neutropenia profunda que estuvo 7 o más días hospitalizado fue de 18% (n=18) y la mortalidad de todos los episodios fue del 9,7%(n=10). (Tabla 8)

Tabla 8. Características clínicas y sociodemográficas, n= 55

Variable	n (%)
Edad, mediana (RIC)*	48 (31-63)
Edad en rangos, n (%)	
≤44	26 (47)
45-64	17 (31)
>64	12 (22)
Sexo masculino, n (%)	27 (49)
Índice de Charlson, mediana (RIC)	2 (2-4)
MASCC, mediana (RIC)	21 (17-23)
Días de neutropenia febril, mediana (RIC)	4 (1-9)
Número de neutropenias febriles, mediana (RIC)	2 (1-3)
1	27 (49)
≥2	28 (51)
Hemoglobina, mediana (RIC)	
Inicial	10,1 (8,9-11,5)
Neutropenia febril	8,8 (8-9,7)
Neutrófilos, mediana (RIC)	
Inicial	3.200 (750-5010)
Neutropenia febril	93(23-300)
Plaquetas, mediana (RIC)	
Inicial	137.000 (53.000-256.000)
Neutropenia febril	61.000 (19.000-137.000)
Hemocultivos positivos, n (%)	12 (21,4)
Ingreso a UCI, n (%)	9 (16)
Estancia hospitalaria en días, mediana-media (RIC)	26-27 (18 – 34)
Letalidad, n (%)	10 (18)
Letalidad de todos los episodios, n (%)	10 (9,7%)

*RIC: Rango Intercuartílico

Los diagnósticos oncológicos más frecuentes fueron LNH 29%, LMA 24%, LLA 20%, LPA 5%, MM 5%. El grupo de otros corresponde a linfoma Burkitt, síndrome Mielodisplásico, leucemia de células vellosas, linfoma linfoblástico, leucemia mielomonocítica y sarcoma mieloide que corresponden a un 17%. (Tabla 9).

Tabla 9. Diagnósticos oncológicos

Patología	n (%)
Linfoma no Hodgkin	16 (29)
Leucemia mieloide aguda	13 (24)
Leucemia linfoblástica aguda	11 (20)
Leucemia promielocítica aguda	3 (5)
Mieloma múltiple	3 (5)
Otros	9 (17)

El 50,1% (n=28) de los pacientes recibió algún citostático inhibidor de mitosis, el 49,1% (n=27) agentes alquilantes, 47,3% (n=26) antibióticos antitumorales, 38,2% (n=21) antimetabolitos y el 36,4% (n=20) corticoesteroides. Los esquemas de quimioterapia más usados fueron el HYPER-CVAD, azacitidina, idarrubicina y RCHOP en el 19% (n=11), 12% (n=7), 10% (n=6) y 10% (n=6) respectivamente. Los agentes citostáticos de mayor prescripción fueron Ciclofosfamida 41,8% (n=23), Vincristina 40% (n=22), Doxorubicina 36,4%, Citarabina 30,9% (n=17), (n=20), Rituximab 23,6% (n=13) y Metotrexate 20% (n=11). Los corticoides de mayor prescripción fueron Dexametasona en un 21,8% (n=12) y Prednisona 14,6% (n=8). Además 16,4% (n=9) de pacientes recibieron radioterapia, de los cuales fallecieron 9,1% (n=5) y 40% (n=22) recibió factor estimulante de colonias falleciendo el 10,9% (n=6). (Tabla 10)

Tabla 10. Esquemas quimioterápicos utilizados

Quimioterapia administrada	n (%)
HYPER-CVAD	11 (19)
Azacitidina	7 (12)
Idarrubicina	6 (10,3)
RCHOP	6 (10,3)
AIDA (ATRA+IDA)	3 (5,2)
Clofarabine	2 (3,4)
Decitabina	2 (3,4)
LLA CCG 1961 RA	2 (3,4)
RCVP	2 (3,4)
Rgemox	2 (3,4)
Rice	2 (3,4)
7 x 3	1 (1,7)
Bendamustine + retuximab	1 (1,7)
Bortezomib + dexametasona	1 (1,7)
CAV	1 (1,7)
Cladribine	1 (1,7)
Clorambucilo	1 (1,7)
Cybord	1 (1,7)
Daunorrubicina citarabina	1 (1,7)
Doxorubicina liposomal + carboplatino	1 (1,7)
Ifosfamida + doxorubicina	1 (1,7)
Metotrexate	1 (1,7)
PEB	1 (1,7)
TAC	1 (1,7)

El 69% (n=38) de los pacientes presentaron un foco infeccioso probable siendo los principales focos identificados: bacteriemia, vías respiratorias, vías urinarias, piel y tejidos blandos. El 100% (n=55) de los pacientes recibió manejo antibiótico, de estos el 27,3% (n=15) recibió antibiótico en monoterapia, 40% (n=22) recibió dos antibióticos, y el 32,7% (n=18) recibió tres o más antibióticos. Los antibióticos de mayor prescripción fueron: Piperacilina tazobactam 60% (n=33), vancomicina 43,6% (n=24), meropenem 29% (n=16) y amikacina 18,2% (n=10); adicionalmente, tres pacientes recibieron antifúngicos por coinfección por hongos en los que se incluyeron fluconazol, caspofungina, voriconazol y anfotericina B. (Tabla 11)

Tabla 11. Antibióticos utilizados

Antibióticos	n	%
Anfotericina B	3	5,45
Amikacina	9	16,36
Ampicilina Sulbactam	7	12,73
Caspofungina	1	1,82
Cefepime	5	9,09
Clindamicina	2	3,64
Doripenem	1	1,82
Fluconazol	9	16,36
Linezolid	2	3,64
Meropenem	14	25,45
Metronidazol	6	10,91
Nistatina	5	9,09
Oxacilina	1	1,82
Piperacilina tazobactam	29	52,73
Polimixina	2	3,64
Tinidazol	1	1,82
Trimetropin sulfa	6	10,91
Vancomicina	22	40,00
Voriconazol	5	9,09

Análisis microbiológico

Se aislaron 12 gérmenes de los cuales el 75% (n=9) fueron por Gram negativos mientras que el 25% (n=3) fueron por Gram positivos; En cuanto a la susceptibilidad bacteriana de los pacientes con neutropenia febril estudiados, se encontró que el 55,5% (n=5) de las especies Gram negativas era sensible a ciprofloxacina, se documentó resistencia para este antibiótico en las dos cepas de *Klebsiella* y una de las cepas de *Pseudomona aeruginosa*; la cepa de *Enterobacter cloacae* presentó resistencia intermedia; El 33,3% (n=3) de los gérmenes Gram negativos presentaron resistencia a Piperacilina-Tazobactam. El principal mecanismo de resistencia encontrado en Gram negativos fueron β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en una cepa de *Klebsiella pneumoniae* y un *Enterobacter cloacae*. Se aislaron tres cocos Gram positivos, *Staphylococcus aureus* con resistencia a la Meticilina, *Enterococcus faecium* resistente a la ampicilina y *Enterococcus faecalis* con patrón natural. *Fusarium spp* y *Acremonium* considerados posibles contaminantes por características clínicas.

Tabla 12. Orígenes probables de infección

Tabla 3. Orígenes probables de infección	n (%)
IMD Y IMD (SB)*	12 (21,8)
<i>Klebsiella pneumoniae spp pneumoniae</i>	3 (5,4)
<i>Pseudomona aeruginosa*</i>	2 (3,6)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (1,8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1,8)

<i>Enterococcus faecium</i>	1 (1,8)
<i>Klebsiella pneumoniae spp ozaenae</i>	1 (1,8)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,8)
FOD	17 (30,9)
ICD	25 (47,7)
Orofaríngeo	4 (7,2)
Pulmonar	9 (16,4)
Vías urinarias	6 (10,9)
Vías biliares	1 (1,8)
Piel y tejidos blandos	6 (10,9)

IMC: infección microbiológicamente documentada

IMC(SB) IMC sin bacteriemia pero con foco cultivado definido

FOD: fiebre de origen desconocido

ICD: Infección clínicamente documentada

*Aislamiento de vías urinarias

Análisis multivariado

Dentro del análisis multivariado, se identificaron como factores de riesgo para mortalidad en los pacientes estudiados las siguientes variables: número de neutropenias febriles, mayor tiempo de duración de la neutropenia febril, índice de Charlson y el antecedente de ingreso a UCI. Como factores protectores se identificaron: El uso de Piperacilina-Tazobactam y el Índice de MASCC. (Tabla 13)

Tabla 13. Modelo de regresión tipo Weibull para explicar la muerte del paciente con neutropenia febril

Variable	HR	Z score	Valor de p	IC 95%
Piperacilina-Tazobactam	0,103	-2,19	0,029	0,01 - 0,78
Índice de MASCC	0,625	-3,03	0,002	0,46 - 0,84
Número de neutropenias febriles	2,725	2,36	0,018	1,18 - 6,26
Días de duración de la neutropenia febril	1,13	3,37	0,001	1,05 - 1,21
Índice de Charlson	1,48	2,98	0,003	1,14 - 1,91
Antecedente de ingreso a UCI	50.55	2,89	0,004	3,54 - 721,05
Constante	0.000	-2,44	0,015	1,17 - 0,22

Análisis de supervivencia

Se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, el cual se observa en la **Figura 2**. El análisis de supervivencia estableció como puntos críticos los días 21, 32 y 48. Hacia el día 21 se evidencia mayor cantidad de aplasia secundaria a esquemas de quimioterapia que podría condicionar mayor letalidad, en los días 32 y 48 posiblemente la mortalidad aumenta por la carga de la enfermedad asociado a la duración de la neutropenia y el riesgo de infección que esta conlleva. La letalidad por diagnóstico oncológico fue: Mieloma múltiple (66,7%), Linfoma Burkitt (50%), Leucemia linfoblástica (18,2%), Leucemia mieloide aguda (15,4%), Linfoma no-hodking (13,3%).

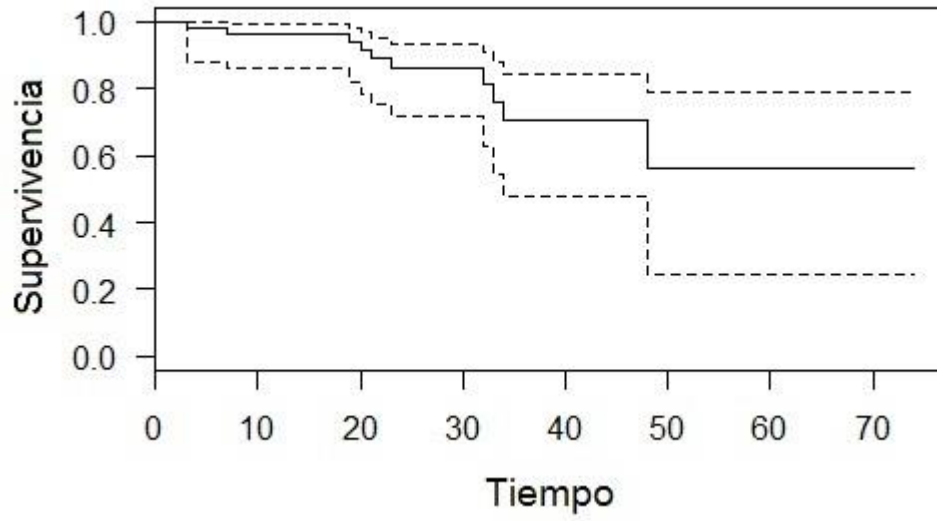


Figura 2. Supervivencia global de pacientes con NF

8. DISCUSIÓN

Nuestro estudio evaluó la supervivencia y variables clínico-demográficas de una población adulta con diagnóstico de neoplasia hematológica que desarrollaron neutropenia febril a lo largo del año 2014 y recibieron manejo en las tres unidades de hospitalización de Oncólogos de occidente. Se determinó una media de hospitalización de 27 días (RIC: 18-34) comparado con otros estudios donde la media de hospitalización fue de 25 días (RIC: 6-69) (111) y 36,6 días (RIC: 2-159) (112). De los diagnósticos oncológicos la mayor carga de letalidad la tienen las leucemias agudas, por su pobre respuesta a esquemas poli quimioterapéuticos que generan muchas reacciones adversas sistémicas. Los esquemas de tratamiento utilizados en nuestra población presentan una alta variabilidad asociada a al diagnóstico, de estos el 85,5% (n=47) son de alto riesgo de aplasia, en los cuales no se encontró asociación estadísticamente con la mortalidad. El 25,45% (n=14) presentó aplasia basal de las tres líneas al momento del ingreso.

En concordancia con otros estudios los diagnósticos hematológicos más frecuentes fueron linfoma, LMA, LLA.(113, 114). El índice MASCC de bajo riesgo (≥ 21) en nuestro estudio fue de 54% similar a otros estudios donde encontraron un bajo riesgo en 68,5%.(115). El índice de comorbilidad de Charlson mide la carga de enfermedad basal de paciente, las patologías más relevantes en nuestro estudio fueron: antecedente de enfermedad coronaria 3,57%, falla cardiaca 5,36%, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 5,36%, diabetes 5,36% y VIH 3,57%. Comparado con otros estudios donde las patologías más importantes incluyeron Hipertension Arterial 13,4%, Diabetes Mellitus 10,2% antecedente de enfermedad coronaria 4,8%% y Enfermedad Renal Crónica 2,7%.(116)

La positividad de los cultivos se incrementó en cinco veces cuando había foco clínico infeccioso, en ausencia de foco fue del 6%, cuando el foco había sido identificado la positividad fue del 29% similar a lo reportado en otros estudios (112,

117-119), razón por la cual estos pacientes requieren una buena valoración clínica. Durante la presente infección se encontró que los focos de infección más prevalentes eran piel y tejidos blandos 10,9%, orofaríngeo 7.2%, vías respiratorias 16,4%, vías urinarias 10,9%, vías biliares 1,8% y sin foco evidente 30,9%. Comparado con otros estudios nacionales donde piel y tejidos blandos representaba 11,8%, vías respiratorias 4,9%, vías urinarias 8,9% y gastrointestinal 5,9%.(120) Con hallazgos muy diferentes en otros países latinoamericanos donde el foco gastrointestinal fue 31,8%, orofaríngeo 30,3%, vías respiratorias 16,9%, piel y tejidos blandos 16,9% y vías urinarias 1,1%(121)

El 75% de los microorganismos aislados en este estudio fueron Gram negativos, mientras que el 25% fue por Gram positivos, similar a los reportes de otros estudios donde el 61,5% (48/78) fue por Gram negativos y el 34,6% (27/78) Gram positivos (117); 56% de positividad para Gram negativos y 41% para Gram positivos (118). El principal mecanismo de resistencia encontrado en Gram negativos fueron β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) al igual que en otros estudios (117). Los gérmenes de mayor aislamiento fueron *Klebsiella pneumoniae* (5,4%) y *Pseudomona aeruginosa* (3,6%), comparado con otros estudios que reportan *Pseudomona aeruginosa* (4,1%), *Staphylococcus aureus* (3,73%), *Klebsiella pneumoniae* (2,6%) y *Escherichia coli* (2,6%) (117); *Enterococcus faecium* (5,7%) y *Escherichia coli* (5,7%) (111); *Escherichia coli* (9%) y *Klebsiella pneumoniae* (2%) (112). En contraste con estudios latinoamericanos que reportan *Staphylococcus epidermidis* 54,1% seguido por *E. coli* 11,5% que tampoco fue encontrado en los aislamientos de nuestra investigación.(122)

La mortalidad de pacientes con neutropenia profunda que estuvo 7 o más días hospitalizado fue de 18% y la mortalidad de todos los episodios fue del 9,7%, similar a los encontrado en otros estudios con una mortalidad del 13,5%(114) y 18% la cual aumentaba significativamente si se documentaba la presencia de bacteriemia.(116)

La Piperacilina-tazobactam es un medicamento con respaldo científico en el manejo inicial del paciente con neutropenia febril (118); las escalas de Charlson y de MASCC son útiles para establecer un pronóstico en los pacientes con NF (123-125).

La piperacilina tazobactam y el índice MASCC se comportaron como factor protector y reducen el riesgo de muerte en el paciente neutropénico febril cuando se ajusta por el número y días de neutropenia febril. El índice de Charlson y el antecedente de exposición a la UCI, es decir, independiente del nivel de severidad de la neutropenia febril, las comorbilidades y la severidad del cuadro clínico el proceso diagnóstico y terapéutico es adecuado en el manejo de la neutropenia febril. Pero se requiere de evaluaciones de marcadores genéticos de resistencia para poder establecer en forma precoz cuando los agentes van a empezar a tener resistencia para poder cumplir el protocolo de rotación de antibióticos como sugiere la Organización Mundial de la salud en la política de control de resistencia. La supervivencia además pudo identificar que el mayor peligro se presenta los días 30 y 50. Pasado este tiempo el paciente tiene una alta probabilidad de supervivencia.(2-4)

9. CONCLUSIONES

- Este estudio tiene limitaciones, ya que la diversidad de patologías estudiadas permite un amplio abanico de posibilidades terapéuticas en el contexto quimioterapéutico y antibiótico. Por lo que es difícil encontrar estudios que comparen los mismos esquemas de manejo.
- El tipo de estudio que por sus características retrospectivas generan importantes limitantes además de posibles sesgos de selección y medida.
- Si bien este estudio se refiere sólo a la experiencia de una sola institución, demuestra la importancia de la vigilancia de los episodios de NF para definir conductas locales. No es posible generalizar, pero los hallazgos de este estudio pueden ser orientadores para centros que atiendan pacientes oncológicos con neutropenia febril.
- A pesar de que no se usó quimioprofilaxis la mortalidad encontrada fue similar a otros centros donde está esta protocolizada.
- La neutropenia febril es una condición esperada y temida, que requiere exhaustiva vigilancia clínica y tratamiento precoz y oportuno
- En el presente estudio se documentó que el uso de piperacilina-tazobactam como monoterapia es un factor protector en términos de mortalidad, sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones descritas no es posible hacer recomendaciones generales y se requieren estudios con metodologías diferentes encaminados a establecer protocolos locales.
- El uso de escalas pronósticas validadas en el paciente oncológico debe guiar al clínico a tener mayor precaución con este tipo de pacientes ya que la mortalidad es mayor.

10.REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
2. Meyskens Jr FL, Mukhtar H, Rock CL, Cuzick J, Kensler TW, Yang CS, et al. Cancer Prevention: Obstacles, Challenges, and the Road Ahead. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;108(2):djv309.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(4):e56-e93.
4. Michels MSL, Barron RL, Reynolds MW, Tomic KS, Yu J, Lyman GH. Costs associated with febrile neutropenia in the US. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(9):809-23.
5. Puentes GA, Quiroga C, Álvarez CA, Támara JR, Ruiz Á. Características demográficas, morbilidad y mortalidad de los pacientes adultos con neutropenia febril tratados con cefepima. *Revista chilena de infectología*. 2012;29(3):322-8.
6. Muñoz Maya OG, Rodelo Vélez AM, Carvajal JJ, González JM, Jaimes Barragán FA. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. *Iatreia*. 2008;21(1-S):pág. S-9.
7. Cortés J, Cuervo S, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancerol*. 2003;7(4):5-11.
8. Cortés JA, Cuervo S, Gómez CA, Bermúdez D, Martínez T, Arroyo P. Neutropenia febril en el trópico: una descripción de los hallazgos clínicos y

microbiológicos y el impacto de la terapia inapropiada que utilizan en un centro de referencia oncológica en Colombia. *Biomédica*. 2012;33(1):70-7.

9. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;30:51-9.

10. Stewart BW, Bray F, Forman D, Ohgaki H, Straif K, Ullrich A, et al. Cancer prevention as part of precision medicine: 'plenty to be done'. *Carcinogenesis*. 2015;37(1):2-9.

11. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2016;25(1):16-27.

12. Clark JW, Longo DL. Biología de la célula cancerosa. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison Principios de Medicina Interna*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.

13. Mehlen P, Puisieux A. Metastasis: a question of life or death. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6(6):449-58.

14. zur Hausen H, de Villiers E-M, editors. Cancer "causation" by infections—individual contributions and synergistic networks. *Seminars in oncology*; 2014: Elsevier.

15. Croswell JM, Brawley OW, Kramer BS. Prevención y detección oportuna del cáncer. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison Principios de Medicina Interna*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.

16. Singh SK, Dorak MT. Cancer Immunoprevention and Public Health. *Frontiers in Public Health*. 2017;5.

17. Cramer DW, Finn OJ. Epidemiologic perspective on immune-surveillance in cancer. *Current opinion in immunology*. 2011;23(2):265-71.
18. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(3):205-11.
19. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *The oncologist*. 2010;15(6):556-65.
20. Roman E, Simpson J, Ansell P, Kinsey S, Mitchell CD, McKinney PA, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *American journal of epidemiology*. 2007;165(5):496-504.
21. Board PCGE. *Cancer Genetics Risk Assessment and Counseling (PDQ®)*. 2016.
22. Caruso R, GiuliaNanni M, Riba MB, Sabato S, Grassi L. Depressive Spectrum Disorders in Cancer: Diagnostic Issues and Intervention. A Critical Review. *Current Psychiatry Reports*. 2017;19(6):33.
23. Guichard N, Guillarme D, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Antineoplastic drugs and their analysis: a state of the art review. *Analyst*. 2017.
24. Pi J, Kang Y, Smith M, Earl M, Norigian Z, McBride A. A review in the treatment of oncologic emergencies. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;22(4):625-38.
25. Wagner J, Arora S. Oncologic metabolic emergencies. *Emergency medicine clinics of North America*. 2014;32(3):509-25.
26. Khan UA, Shanholtz CB, McCurdy MT. Oncologic mechanical emergencies. *Emergency medicine clinics of North America*. 2014;32(3):495-508.

27. Krzyzanowska M, Walker-Dilks C, Morris A, Gupta R, Halligan R, Kouroukis C, et al. Approach to evaluation of fever in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2016;51:35-45.
28. Oberoi S, Das A, Trehan A, Ray P, Bansal D. Can complications in febrile neutropenia be predicted? Report from a developing country. *Supportive Care in Cancer*. 2017:1-6.
29. Thursky KA, Worth LJ. Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved? *Current opinion in infectious diseases*. 2015;28(6):505-13.
30. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(Supplement 4):S240-S5.
31. Dale DC. How I diagnose and treat neutropenia. *Current opinion in hematology*. 2016;23(1):1-4.
32. Wang XJ, Chan A. Optimizing Symptoms and Management of Febrile Neutropenia among Cancer Patients: Current Status and Future Directions. *Current oncology reports*. 2017;19(3):20.
33. Network NCC. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and treatment of cancer-related infections: Version 1*. 2013. 2014.
34. Harb AJ, Tan W, Wilding GE, Ford L, Sait SN, Block AW, et al. Treating octogenarian and nonagenarian acute myeloid leukemia patients—predictive prognostic models. *Cancer*. 2009;115(11):2472-81.
35. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.

36. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Supportive care in cancer*. 2013;21(5):1487-95.
37. Kroll AL, Corrigan PA, Patel S, Hawks KG. Evaluation of empiric antibiotic de-escalation in febrile neutropenia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;22(5):696-701.
38. Kyriacou DN, Jovanovic B, Frankfurt O. Timing of initial antibiotic treatment for febrile neutropenia in the emergency department: the need for evidence-based guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2014;12(11):1569-73.
39. Boğa C, Bolaman Z, Çağırğan S, Karadoğan İ, Özcan MA, Özkalemkaş F, et al. Recommendations for Risk Categorization and Prophylaxis of Invasive Fungal Diseases in Hematological Malignancies: A Critical Review of Evidence and Expert Opinion (TEO-4). *Turkish Journal of Hematology*. 2015;32(2):100.
40. Holubec L, Polivka J, Lisnerova L, Kubikova T, Safanda M. The Effectiveness of Febrile Neutropenia Prophylaxis with Lippegfilgrastim in Routine Clinical Practice. *In Vivo*. 2017;31(3):303-6.
41. Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R, Montesinos JJ, Flores-Guzmán P, Chávez-González A. Laboratorio de Hematopoyesis y Células Troncales, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
42. Goldman L, Ausiello DA, Schafer AI. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna + ExpertConsult. 2016. España: Elsevier Health Sciences Spain. 25. [1239-46]. Available from: <https://www-clinicalkey-es.ezproxy.utp.edu.co/#!/content/book/3-s2.0-B978849113033800183X?scrollTo=%23hl0000242>.

43. Rose-Inman H, Kuehl D. Acute leukemia. *Emergency medicine clinics of North America*. 2014;32(3):579-96.
44. SEER Cancer Statistics Review 1975-2014 [Internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2017. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
45. Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Wolters Kluwer Health; 2013. p. 1577-615.
46. Marcucci G, Bloomfield CD. Leucemia mieloide aguda. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison Principios de Medicina Interna*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
47. Pui C-H, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(15):1535-48.
48. Gore JM. Acute leukemias. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2014;27(5):47-8.
49. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(2):166-78.
50. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(12):1136-52.
51. Martínez JW, Moreno GA, Londoño de Los Ríos PA. Tendencia en el reporte de casos de cáncer en Oncólogos del Occidente, Pereira, Colombia. 2012.
52. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(16):1541-52.
53. García L, Cabrero M, del Cañizo C. Leucemias agudas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016;12(21):1201-12.

54. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(10):894-901.
55. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2015;82(9):817-24.
56. Freireich EJ, Wiernik PH, Steensma DP. The leukemias: a half-century of discovery. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(31):3463-9.
57. Steensma DP, editor *Myelodysplastic syndromes*. Mayo Clinic Proceedings; 2015: Elsevier.
58. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood*. 2011;117(26):7121-5.
59. Ma X. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *The American Journal of Medicine*. 2012;125(7):S2-S5.
60. de Síndromes Mielodisplásicos GE. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. 2012.
61. López Arrieta JM, De Paz R, Altés A, del Cañizo C. Síndrome mielodisplásico en el paciente mayor: valoración geriátrica integral y recomendaciones terapéuticas. *Medicina Clínica*. 2012;138(3):119. e1-. e9.
62. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2015;518(7540):552-5.
63. Cabañas-Perianes V, Salido-Fiérrez E, García-Candel F, Jiménez JM. Síndromes mielodisplásicos. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012;11(21):1280-8.

64. List AF SA, Doll DC. . Myelodysplastic Syndromes. In: (Ed) GJ, editor. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th edition ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
65. Foucar K, Langdon RM, Armitage JO, Olson DB, Carroll TJ. Myelodysplastic syndromes. A clinical and pathologic analysis of 109 cases. *Cancer*. 1985;56(3):553-61.
66. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(19):1872-85.
67. Gratzinger D, Greenberg PL. Update on Myelodysplastic Syndromes Classification and Prognosis. *Surgical pathology clinics*. 2013;6(4):693-728.
68. Steensma DP. Dysplasia has a differential diagnosis: distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors. *Current hematologic malignancy reports*. 2012;7(4):310-20.
69. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(19):1872-85.
70. Dao K-HT. Myelodysplastic Syndromes: Updates and Nuances. *Medical Clinics of North America*. 2017;101(2):333-50.
71. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *The Lancet*. 2014;383(9936):2239-52.
72. Wadleigh M, Tefferi A. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria. *International journal of hematology*. 2010;91(2):174-9.
73. Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015 [Internet]. 2016.

74. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
75. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(15):1417-29.
76. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2016;43(4):661-75.
77. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2017.
78. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Møller H, Olsen JH, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(18):1321-30.
79. Chang CM, Wang SS, Dave BJ, Jain S, Vasef MA, Weisenburger DD, et al. Risk factors for non-Hodgkin lymphoma subtypes defined by histology and t (14; 18) in a population-based case-control study. *International journal of cancer*. 2011;129(4):938-47.
80. Murrieta G, Villalobos P, García C. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. *An Radiol Mex*. 2009;1:81-97.
81. de Jesús Guerra-Soto A, Reboloso-Zúñiga E, González-Sánchez AG, Rubio-Jurado B, Nava A. Linfoma no Hodgkin. Conceptos Generales. *El Residente*. 2013;8(1):23-34.
82. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(1):15-27.

83. Armitage JO. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(7):653-62.
84. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *The Lancet*. 2012;380(9844):836-47.
85. Word ZH, Matasar MJ, Word ZH, Matasar MJ. Advances in the diagnosis and management of lymphoma. *Blood & Lymphatic Cancer: Targets & Therapy*. 2012;2.
86. Méndez JRL, Cervera Ceballos E, Corrales Alfaro C, Balbuena Martínez M, Barbosa Ibarra AA, Espinoza Zamora JR, et al. Linfoma de Hodgkin, oncogénia. *Cancerología* 2011;6 6.
87. Stone MJ. Thomas Hodgkin: medical immortal and uncompromising idealist. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2005;18(4):368.
88. Menendez B. Linfoma Hodgkin. *Revista Española de Patología*. 2004;37(2):129-38.
89. Thomas R, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology*. 2002;13(suppl_4):147-52.
90. Hjalgrim H. On the aetiology of Hodgkin lymphoma: Statens Serum Institut; 2011.
91. Glimelius I, Diepstra A. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. *Journal of Internal Medicine*. 2016.
92. Word ZH, Matasar M. Advances in the diagnosis and management of lymphoma. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*. 2012;2:29-55.
93. Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Annals of hematology*. 2005;84(1):1-12.

94. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-76.
95. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, Dawson KL, Hainsworth J, Flowers CR, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood*. 2015:blood-2015-01-621375.
96. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2012;380(9844):848-57.
97. Cashen AF, Van Tine B. *The Washington Manual of Hematology and Oncology Subspecialty Consult*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
98. Nogai H, Dörken B, Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(14):1803-11.
99. Castillo JJ. Plasma Cell Disorders. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2016;43(4):677-91.
100. Schinasi LH, Brown EE, Camp NJ, Wang SS, Hofmann JN, Chiu BC, et al. Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers: Results from the International Multiple Myeloma Consortium. *British journal of haematology*. 2016;175(1):87-101.
101. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(11):1046-60.
102. Pratt G, Morris T. Review of the NICE guidelines for multiple myeloma. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2016.
103. Kazandjian D, editor *Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy*. *Seminars in Oncology*; 2016: Elsevier.

104. Ahn IE, Mailankody S, editors. Controversies in multiple myeloma: Evidence-based update. Seminars in Oncology; 2016: Elsevier.
105. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and treatment of cancer-related infections. V. 2.2009. Available online at www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf (Accessed 16 Decemeber 2010). 2009.
106. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(16):3038-51.
107. Kleinbaum DG, Kupper LL, Nizam A, Rosenberg ES. Applied regression analysis and other multivariable methods: Nelson Education; 2013.
108. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
109. Cox C, Chu H, Schneider MF, Munoz A. Parametric survival analysis and taxonomy of hazard functions for the generalized gamma distribution. *Statistics in medicine*. 2007;26(23):4352-74.
110. Republica de Colombia Mds. RESOLUCION N° 008430 de 1993. 4 de Octubre de 1993.
111. Schwab K, Hahn-Ast C, Heinz W, Germing U, Egerer G, Glasmacher A, et al. Tigecycline in febrile neutropenic patients with haematological malignancies: a retrospective case documentation in four university hospitals. *Infection*. 2014;42(1):97-104.
112. Vehreschild MJ, Hamprecht A, Peterson L, Schubert S, Häntschel M, Peter S, et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-

producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;dku305.

113. Jacob L, Lakshmaiah K, Govindbabu K, Suresh T, Lokanatha D, Sinha M, et al. Clinical and microbiological profile of febrile neutropenia in solid tumors and hematological malignancies at a tertiary cancer care center in South India. *Indian journal of cancer*. 2014;51(4):464.

114. Demirel A, Tabak F, Ar MC, Mete B, Öngören Ş, Yemişen M, et al. Secondary infections in febrile neutropenia in hematological malignancies: more than another febrile neutropenic episode. *Turkish Journal of Hematology*. 2015;32(3):243.

115. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *Journal of Infection*. 2014;69(5):417-23.

116. Başaran NÇ, Karaağaoğlu E, Haşçelik G, Tanrıöver MD, Akova M. Prospective evaluation of infection episodes in cancer patients in a tertiary care academic center: microbiological features and risk factors for mortality. *Turkish Journal of Hematology*. 2016;33(4):311.

117. Mandal PK, Maji SK, Dolai TK, De R, Dutta S, Saha S, et al. Micro-organisms Associated with Febrile Neutropenia in Patients with Haematological Malignancies in a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2015;31(1):46-50.

118. Aynioglu A, Mutlu B, Hacıhanefioglu A. A comparison of the efficacy of piperacillin-tazobactam and cefoperazone-sulbactam therapies in the empirical treatment of patients with febrile neutropenia. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29(2):69-75.

119. Esparza MF, Carballo M, Silva M, Figueredo A, Avilán J. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas. *Rev Esp Quimioterap.* 2006;19(3):247-51.
120. Madrid C, Díaz L, Combariza J, Gálvez K, Olaya V, Ramírez I, et al. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Revista chilena de infectología.* 2013;30(2):195-201.
121. Rabagliati R, Fuentes G, Orellana E, Oporto J, Domínguez I, Benítez R, 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. *Revista chilena de infectología.* 2009;26(2):106-13.
122. Gaytán-Martínez J, Ávila-Morán M, Mata-Marín JA, Mateos-García E, Fuentes-Allen JL, Vela-Ojeda J, et al. Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia. *Gaceta Méd México.* 2011;147:325-32.
123. Innes H, Marshall E. Outpatient therapy for febrile neutropenia. *Current opinion in oncology.* 2007;19(4):294-8.
124. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: A critical review and update. *Advances in hematology.* 2014;2014.
125. Trejo-Ayala R, Ramos-Peñafiel C, Santoyo-Sánchez A, Rozen-Fuller E, Olarte-Carrillo I, Collazo-Jaloma J, et al. Palliative prognostic index and Charlson comorbidity index as predictors of mortality in acute lymphoblastic leukaemia patients who are candidates for palliative care. *Revista Médica del Hospital General de México.* 2016.

11. ANEXOS

11.1. Anexo 1

Pereira, 24 de Julio de 2015

Señores Oncólogos de Occidente

Yo David Cataño Toro, medico egresado de la Universidad Tecnológica de Pereira, residente de II año del Postgrado de Medicina Interna de la misma universidad, en conjunto con el semillero de investigación en cáncer de reciente formación, deseamos realizar la investigación titulada SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL EN 3 UNIDADES DE HEMATO-ONCOLOGÍA DEL EJE CAFETERO, COLOMBIA. Debido a la alta mortalidad descrita en aquellos pacientes que desarrollan neutropenia febril secundario a quimioterapia y a la ausencia de documentación para la población local.

La información disponible indica que la neutropenia febril es una complicación infecciosa secundaria a la quimioterapia, la cual es considerada una emergencia médica por su alta morbilidad y mortalidad, además en Colombia, los estudios que describen el comportamiento de la neutropenia febril son muy limitados, lo cual nos expone argumentos concretos de la importancia de investigar esta complicación del manejo con quimioterapia.

Por lo anterior se solicita la autorización para hacer uso de las historias clínicas de los pacientes que se encontraron en manejo mediante quimioterapia por diagnóstico

de CA durante el año 2014, solo con fines investigativos, de modo que se cumplirán los aspectos regidos por el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, publicadas en la Revista Colombiana de Psiquiatría en 1996 por el Ministerio de Salud.

Se anexa el proyecto de investigación.

Gracias por la atención prestada, estaremos atentos a una pronta respuesta.

David Cataño Toro
Médico, Residente de Medicina Interna
Universidad Tecnológica de Pereira

11.2. Anexo 2

Pereira, 24 de Julio de 2015

Señores Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira

Yo David Cataño Toro, medico egresado de la Universidad Tecnológica de Pereira, residente de II año del Postgrado de Medicina Interna de la misma universidad, en conjunto con el semillero de investigación en cáncer de reciente formación, deseamos realizar la investigación titulada SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL EN 3 UNIDADES DE HEMATO-ONCOLOGÍA DEL EJE CAFETERO, COLOMBIA, debido a la alta mortalidad descrita en aquellos pacientes que desarrollan neutropenia febril secundario a quimioterapia y a la ausencia de documentación para la población local.

La información disponible indica que la neutropenia febril es una complicación infecciosa secundaria a la quimioterapia, la cual es considerada una emergencia médica por su alta morbilidad y mortalidad, además en Colombia, los estudios que describen el comportamiento de la neutropenia febril son muy limitados, lo cual nos expone argumentos concretos de la importancia de investigar esta complicación del manejo con quimioterapia.

Por lo anterior se solicita aval de bioética al comité de bioética de la universidad de tecnológica de Pereira para hacer uso de las historias clínicas de los pacientes que

se encontraron en manejo mediante quimioterapia por diagnóstico de CA durante el año 2014, solo con fines investigativos, de modo que se cumplirán los aspectos regidos por el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, publicadas en la Revista Colombiana de Psiquiatría en 1996 por el Ministerio de Salud.

Se anexa el proyecto de investigación.

Gracias por la atención prestada, estaremos atentos a una pronta respuesta.

David Cataño Toro

Médico, Residente de Medicina Interna

Universidad Tecnológica de Pereira