

Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril

Prognostic factors associated with mortality in patients with cancer and febrile neutropenia

► Pedro Ramos¹, Ricardo Sánchez²⁻⁴, Óscar Gamboa⁴, Andrés Felipe Cardona^{5,6}

¹Departamento de Oncología, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

²Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia).

³Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

⁴Subdirección de Investigaciones y Salud Pública, Promoción y Prevención; Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia).

⁵Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁶Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC) (Bogotá, Colombia).

Resumen

Introducción: Los pacientes con neutropenia febril (NF) constituyen una población heterogénea que presenta un riesgo variable para el desarrollo de complicaciones, incluyendo la muerte.

Objetivo: Describir las características clínicas y diversos desenlaces en una cohorte de pacientes con NF, así como las variables que influyeron sobre la mortalidad.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio ambidireccional que incluyó la información de 270 pacientes y 412 episodios de NF, recolectados en el período comprendido entre el 1° de mayo del 2001 y el 31 marzo del 2008, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC). Todos los pacientes tenían una neoplasia confirmada, más de 18 años de edad y el diagnóstico de NF. Se evaluaron múltiples variables demográficas, microbiológicas y clínicas, referentes al tratamiento y al desenlace final de los pacientes. Se practicó el análisis univariado y multivariado de las variables que modificaron la supervivencia global.

Resultados: El promedio de edad de los pacientes incluidos fue de 41.6 años; la incidencia de bacteremia fue del 26.5%, siendo el hallazgo microbiológico más frecuente en los hemocultivos el de los gérmenes Gram negativos. La tasa de mortalidad por NF fue de 7.3 por 100.000 pacientes día y en el análisis univariado las variables que se asociaron de forma significativa con la mortalidad fueron: el estado mental (HR 13.34, IC95% 6.34-32.82), la hipotensión (HR 5.4, IC95% 2.77-10.83), la falla renal (HR 5.40, IC95% 2.40-12.12), la deshidratación (HR 6.67, IC95% 3.40-13.08), la falla respiratoria (HR 9.82, IC95% 8.48-20.01) y la fungemia (HR 4.88, IC95% 1.46-16.30). Los análisis univariado y multivariado descartaron que la bacteremia se hubiera asociado con la mortalidad. En el análisis multivariado la mortalidad solo se modificó por la falla respiratoria (HR 4.23, IC95% 1.87-9.59) ante la alteración del estado mental (HR 3.96, IC95% 1.61-9.75) y por la deshidratación (HR 2.49, IC95% 1.10-5.65).

Conclusión: La tasa de mortalidad por NF fue comparable con lo reportado previamente por la literatura médica. La bacteremia no modificó la mortalidad, pero sí otros factores que podrían ayudar a identificar pacientes de alto riesgo.

Palabras clave: Neutropenia, fiebre, bacteremia, pronóstico, factores de riesgo.

Abstract

Introduction: Febrile neutropenia (FN) patients represent a heterogeneous population having a variable risk of developing complications, including death.

Objectives: Describing clinical characteristics and outcomes in a cohort of FN patients, as well as the variables influencing mortality.

Materials and methods: An ambidirectional study was made to include information concerning 270 patients and 412 episodes of FN which was collected from the 1st May 2001 to the 31st March 2008 at the Instituto Nacional de Cancerología (INC) in Bogotá, Colombia. All the patients included in the study had confirmed neoplasia, were over 18 years old and had been diagnosed with a FN. Demographic, microbiological and clinical variables concerning the patients' treatment and final outcome were evaluated. The variables modifying overall survival were submitted to univariate and multivariate analysis.

Results: The patients' average age was 41.6 years; bacteremia incidence was 26.5%, microbiological findings being most

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Pedro Ramos, MD. Departamento de Oncología, Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia).

Dirección: Carrera 45 N° 26-85. **Teléfono:** no disponible. **Correo electrónico:** pramos@yahoo.com

Fecha de recepción: 10 de mayo del 2012. **Fecha de aprobación:** 15 de noviembre del 2012.

Declaración de conflictos de interés: ninguno.

frequent in Gram-negative germ haemocultures. The FN mortality rate was 7.3 per 100,000 patients per day and univariate analysis of variables significantly associated with mortality revealed the following hazard ratios (HR): mental state (HR 13.34, 6.34-32.82 95%CI), hypotension (HR 5.4, 2.77-10.83 95%CI), renal failure (HR 5.40, 2.40-12.12 95%CI), dehydration (HR 6.67, 3.40-13.08 95%CI), respiratory failure (HR 9.82, 8.48-20.01 95%CI) and fungemia (HR 4.88, 4.16-16.30 95%CI). Both univariate and multivariate analysis rejected bacteremia being associated with mortality. Mortality was only modified by respiratory failure in multivariate analysis (HR 4.23, 1.87-9.59 95%CI), compared to altered mental state (HR 3.96, 1.61-9.75 95%CI) and dehydration (HR 2.49, 1.10-5.65 95%CI).

Conclusions: The mortality rate due to FN was comparable to that reported in the medical literature. Bacteremia did not modify mortality; however, it did modify other factors which could support identifying high risk patients.

Key words: Neutropenia, fever, bacteremia, prognosis, risk.

Introducción

Históricamente, Bodey fue el primero en presentar la evolución de los pacientes con leucemia hospitalizados por infección tras la administración de agentes citotóxicos; desde 1966 discriminó el valor del recuento leucocitario y algunos factores asociados al pronóstico en sujetos con bacteremia grave y cáncer. De dicha recopilación resultó patente que la neutropenia prolongada (mayor a una semana), así como la ausencia de control de la enfermedad, tenía una relación desfavorable con la supervivencia¹. En paralelo, Pizzo y colaboradores confirmaron la importancia de la demora en la instauración del tratamiento en pacientes con infección y cáncer, documentando una disminución en el riesgo de muerte a corto plazo del 30% cuando la intervención específica se instaura en las primeras 24 horas². Tempranamente, Schimpff delineó el concepto de doble cobertura incluyendo gérmenes Gram positivos y *Pseudomonas aeruginosa*, régimen que aún impera en la gran mayoría de los protocolos³. En la década de 1980, se perfiló el estándar actual de manejo al introducirse la adición de los antifúngicos ante la persistencia de la fiebre, y el mantenimiento de los antibióticos hasta la recuperación medular con la intención de evitar las bacteremias disruptivas^{4,5}. De igual forma, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) confirmó la utilidad de la anfotericina B en pacientes con sintomatología mantenida y alto riesgo, así como la importancia de reservar los glucopéptidos en casos de alta prevalencia de *Streptococcus viridans* resistente a la penicilina^{5,6}. Una de las rupturas conceptuales más significativas en el proceso diagnóstico y terapéutico de la NF fue la introducción de las guías de práctica clínica promovidas por la Infectious Diseases Society of America (versión 2002), que aconsejó utilizar la vancomicina en pacientes con infecciones relacionadas con el uso de dispositivos endovasculares, en presencia de colonización por *Staphylococcus* resistente a meticilina,

cuando hubiere deterioro cardiovascular o bacteremia por un Gram positivo en espera de su tipificación^{7,8}.

La tasa de hospitalizaciones por neutropenia en los Estados Unidos en el año 1999 se estimó en 0.22 casos por 1.000 personas y una de las evaluaciones más confiables citadas en la literatura sugiere una incidencia de 7.83 casos por 1.000 pacientes con cáncer, mientras la mortalidad hospitalaria oscila en alrededor del 7% (una muerte por cada 14 hospitalizaciones). Entre los pacientes que reciben quimioterapia, la tasa de incidencia de hospitalización por neutropenia es de 34 casos por cada 1.000 pacientes, siendo más frecuente para quienes tienen leucemias (178 casos), linfoma no Hodgkin (88.6 casos), linfoma Hodgkin (18.3 casos), carcinoma de páncreas (111.3 casos), cáncer de pulmón (51.8 casos) y carcinoma gástrico (29.8 casos)⁹. Quienes presentan NF constituyen una población heterogénea con factores de riesgo disímiles que suelen ser parcialmente modulables. Por este motivo, distintos estudios se han dirigido hacia el tratamiento individualizado basado en el nivel de riesgo. El primer sistema pronóstico se debe a Talcott, quien publicó una revisión retrospectiva que incluyó un 50% de pacientes con tumores hematológicos que distorsionaron la interpretación de los resultados en otros segmentos poblacionales¹⁰. Este investigador discriminó cuatro grupos: uno en el que se documentó neutropenia de forma incidental; el segundo, que contempló sujetos con NF que presentaban algún signo de deterioro clínico; el tercero, que incluyó pacientes con leucemia que no habían entrado en remisión completa después del primer ciclo; y el último, comprende el resto de los pacientes¹⁰. La validación del estudio encontró que el 5% de los pacientes considerados de bajo riesgo desarrolló complicaciones; hallazgo que desestimó su uso regular tras el reporte del grupo de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Este último evaluó 1.531 pacientes de 15 países, documentando ocho variables que constituyeron factores de

riesgo independientes, capaces de modificar el curso clínico y los desenlaces tras el diagnóstico de una NF (presencia de síntomas leves, hipotensión, antecedente de EPOC, infección fúngica previa, deshidratación que requiere fluidoterapia, presentación de síntomas moderados, requerimiento de hospitalización y edad mayor a 60 años). Cada uno de estos ítems tiene un valor que sumado presenta un punto máximo de 26 (a más puntos, mejor pronóstico), identificando el grupo de bajo riesgo cuando se obtiene una calificación mayor o igual a 21. En estos casos, el modelo MASCC tiene una sensibilidad del 80%, especificidad del 71%, un valor predictivo positivo del 94% y un valor predictivo negativo del 39%^{11,12}.

Por su parte, en América Latina, Gómez-Roca y colaboradores desarrollaron un estudio similar que permitió

documentar como factores modificadores del pronóstico en pacientes hospitalizados con NF: a la hipotensión arterial (OR 7.0), la presencia de cualquier comorbilidad mayor (OR 8.5), el hallazgo de taquipnea (OR 2.8) y la evidencia de un foco clínicamente evidente (OR 2.1)¹³.

Los métodos descritos son útiles e interesantes en tanto que han aportado un mayor conocimiento sobre el paciente con NF, pero por desgracia varios aspectos metodológicos dificultan su implementación en la práctica clínica regular. Una de las principales objeciones es que no fueron desarrollados *ex profeso* para esa finalidad, por lo que es posible que se necesiten variables específicas distintas. Por otra parte, estos sistemas se han construido sobre la base de tratar de identificar a un grupo de alto riesgo que puede ser muy diferente entre sí, lo que determina una tasa de error que puede superar el 10%, cifra que parece inaceptable para la toma de decisiones críticas¹⁴.

El presente trabajo busca describir las características demográficas y clínicas de un grupo de pacientes con NF tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá, evaluando la asociación de diversos factores con la mortalidad.

Materiales y métodos

Se identificaron 412 episodios de neutropenia febril desde el 1 de mayo del 2001 hasta el 31 de marzo del 2008, siguiendo un patrón bidireccional (318 casos con un componente retrospectivo y 84 prospectivo, con un seguimiento no inferior a 30 días). Todos se obtuvieron a través del registro institucional del INC confirmando la presencia de fiebre (definida como una temperatura oral de 38.3 °C en una sola toma o cualquier valor mayor o igual a 38 °C sostenido por más de una hora) y neutropenia (recuento de neutrófilos < 1.000/ml, incluyendo los polimorfonucleares). Para todos los casos el término de infección microbiológica se empleó cuando se aisló un patógeno de un espécimen estéril, cultivado o encontrado en una biopsia. El concepto de infección clínicamente definida se utilizó cuando se documentó fiebre acompañada de rasgos clínicos indicativos de respuesta inflamatoria como, por ejemplo, la presencia de infiltrados pulmonares, alteraciones en la piel o tejidos blandos y diarrea, y la fiebre de origen desconocido cuando este signo no tuvo relación con alguna evidencia de compromiso imaginológico o microbiológico.

Tabla 1. Características de los pacientes en estudio

Variables	Número de casos	Porcentaje (%)
Edad		
< 65	367	89.08
> 65	45	10.92
Sexo		
Masculino	187	45.39
Femenino	225	54.61
Diagnóstico		
Hematológico	245	59.47
Linfoma	78	18.93
Sólidos	89	21.60
Condición enfermedad		
Activa	372	90.29
Inactiva	40	9.71
Bacteremia		
Sí	110	26.70
No	302	73.30
Infección nosocomial		
Sí	228	55.34
No	184	44.66
Tipo de quimioterapia		
Estándar	140	33.98
Intensiva	272	66.02
Foco infeccioso		
Sí	267	64.81
No	145	36.19
Hipotensión		
Sí	41	9.95
No	371	90.05
Deshidratación		
Sí	63	15.29
No	349	84.71
Mucositis		
No	294	71.36
Leve	55	3.35
Moderada	41	9.95
Severa	22	5.34
Grado de neutropenia		
Leve	70	16.99
Moderada	132	32.04
Severa	210	50.97
Alteración mental		
Sí	21	5.10
No	391	94.90
Falla respiratoria		
Sí	42	10.19
No	370	89.81
Falla renal		
Sí	21	5.10
No	391	94.90

Los objetivos del estudio fueron describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con NF y su asociación con la mortalidad haciendo énfasis en la presencia de bacteremia (aislamiento microbiológico de sangre sin evidencia de cualquier otro foco de infección). Para realizar el análisis estadístico se utilizó la plataforma *Stata 9.0*, empleando pruebas de hipótesis de dos colas con un nivel de significancia ≤ 0.05 . La descripción de las variables categóricas se hizo en términos de la distribución de frecuencias absolutas y acumuladas usando tablas, gráficos y textos. La mención de las variables continuas se hizo mediante el uso de medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar, rangos intercuartílicos), y la frecuencia de los eventos de interés se presentó como incidencia acumulada incluyendo sus intervalos de confianza. Las estimaciones temporales se hicieron utilizando el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier) y sus funciones se compararon mediante la prueba *Log-rank*. Con el fin de valorar los factores que influyeron sobre los tiempos, se realizó un análisis multivariado utilizando el modelo proporcional de Cox (introducir).

En todos los casos, el Departamento de Investigación Clínica del INC llevó a cabo un seguimiento de los registros de información, del patrón de recolección de los datos y su calidad, haciendo observaciones continuas para optimizar el número de ítems recolectados. Tras el levantamiento del archivo de documentación se encontró una proporción de datos faltantes inferior al 3%.

Resultados

Después de la revisión de 850 historias, se incluyeron 270 pacientes que presentaron 412 episodios de NF, las cuales fueron documentadas hasta el 31 de marzo del 2008. La edad media de los sujetos en estudio fue de 41.6 años (DE ± 16.8), con un rango que osciló entre los 18 y 89 años. El sexo femenino representó el 54.6% de los casos y se identificaron 225 episodios de NF entre las mujeres y 187 en los hombres. Las neoplasias hematológicas fueron el diagnóstico dominante entre quienes presentaron NF (78.3%), mientras los tumores sólidos solo aportaron la quinta parte de los pacientes. Entre las leucemias, linfomas y los tumores sólidos se encontraron 245, 78 y 89 episodios de NF, respectivamente. En la mayoría de los pacientes (90.3%/372 episodios de NF)

la enfermedad estaba activa y no controlada, y la tasa de mortalidad global fue de 22 por 100 pacientes/mes.

En el 73.3% de los pacientes no se halló bacteremia (302 episodios de NF), en el 64.8% se documentó una infección clínicamente evaluable (267 episodios de NF), y en el 35.1% la fiebre relacionada a la NF no tuvo un origen conocido. En 228 (54.3%) de los eventos, la NF estuvo asociada a una infección secundaria al cuidado hospitalario (nosocomial), en el 66% de los casos (272 episodios de NF) la quimioterapia se consideró intensiva, y en el 17%, 32% y 51% la neutropenia fue leve, moderada y severa, respectivamente. En 116 de los episodios de NF se halló mucositis que resultó ser leve en 55, moderada en 41 y severa en 22.

El número promedio de neutrófilos al inicio del episodio de NF fue de 213 por decilitro (DE ± 258) y los gérmenes hallados con mayor frecuencia en los cultivos fueron los Gram negativos (68 casos), seguidos por los Gram positivos (31 casos), las infecciones polimicrobianas (11 casos) y los hongos (6 casos). Como se discrimina en las tablas 2 y 3, los patógenos más importantes fueron: *Escherichia coli* (31 episodios), *Staphylococcus aureus* (22 episodios), *Pseudomonas aeruginosa* (11 episodios), *Klebsiella pneumoniae* (7 episodios) y *Candida sp* (6 episodios).

Tabla 2. Gérmenes aislados en los hemocultivos

Germen	Número de casos	Porcentaje (%)
<i>Escherichia coli</i>	31	26.72
<i>Staphylococcus aureus</i>	22	18.96
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	11	9.48
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	6.00
<i>Cándida</i>	6	5.17
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5	4.31
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	3.44
<i>Estafilococos hemolíticos</i>	3	2.58
<i>Proteus mirabilis</i>	3	2.58
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1.72
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	0.86
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0.86
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0.86
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0.86
<i>Klebsiella orbata</i>	1	0.86
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0.86
<i>Enterococcus</i>	1	0.86
<i>Streptococcus viridans</i>	1	0.86
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0.86
<i>Morganella morganii</i>	1	0.86
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0.86
Otros	11	9.48
Total	116	100

Tabla 3. Aislamiento de acuerdo con el tipo de germen

Gémenes aislados	Número de casos	Porcentaje (%)
Ninguno	296	72
Gram negativos	68	16.5
Gram positivos	31	7.5
Polimicrobiana	11	2.6
Fungemias	6	1.4
Total	412	100

La bacteremia fue más frecuente entre los pacientes con neoplasias hematológicas respecto de aquellos con tumores sólidos ($p = 0.03$), y en los pacientes con infección nosocomial fue más usual la presencia de hemocultivos positivos ($p = 0.02$). La presentación de bacteremia también resultó más común en los pacientes con un recuento de neutrófilos menor a 500 por milímetro cúbico ($p = 0.02$) y entre quienes tuvieron falla renal ($p = 0.02$). La tabla 4 discrimina la presencia de bacteremia con diversas características clínicas y desenlaces.

La mortalidad global por NF en esta población fue de 9.4%, variable alterada por el tipo de foco infeccioso (HR 1.1, IC95% 1.0-1.2; $p = 0.037$), por la presencia de hipotensión (HR 5.4, IC95% 2.7-10.8; $p = 0.00001$), por el nivel de deshidratación (HR 6.2, IC95% 2.6-14.1; $p = 0.000001$), la alteración de la esfera mental (HR 13.3, IC95% 6.3-32.8; $p = 0.00001$), la falla renal (HR 5.4, IC95% 2.4-12.1; $p = 0.00001$), y por el diagnóstico de una alteración micótica (HR 4.8, IC95% 1.4-16.3; $p = 0.004$). El anexo 1 incluye los resultados del análisis univariado para la mortalidad y las figuras 1 a 5 muestran su representación gráfica.

El análisis multivariado que evaluó interacciones de segundo y tercer orden, permitió reconocer cinco variables positivas que modificaron la SG en los pacientes con NF. Estas fueron: la alteración del estado de consciencia, la presencia de falla respiratoria, el grado

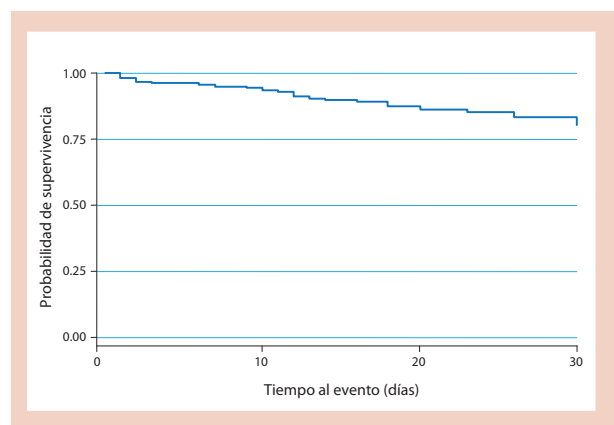
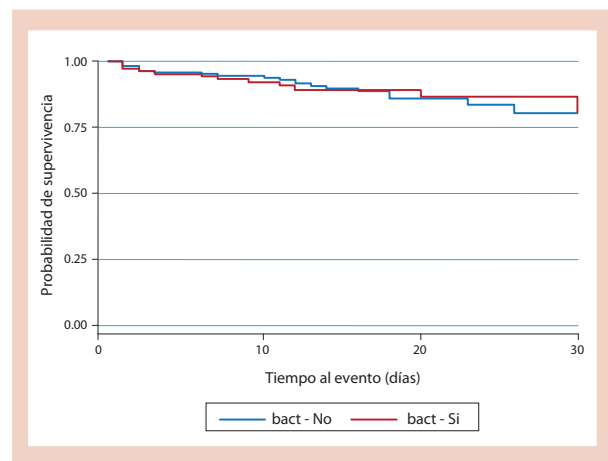
Tabla 4. Análisis multivariado

Variable	HR	IC95%	P
Bacteremia	0.86	0.412-1.796	0.690
Condición de la enfermedad	5.62	0.749-42.13	0.093
Alteración mental	3.96	1.614-9.753	0.003
Falla respiratoria	4.23	1.87-9.59	0.001
Deshidratación	2.49	1.10-5.65	0.028

de deshidratación, el estado basal de la enfermedad tumoral y la presencia de bacteremia (información adicional en los anexos 1 a 3).

Discusión

En las últimas dos décadas se ha documentado un interés creciente en estratificar los pacientes con NF según su pronóstico, para modificar el soporte y tratamiento primario y así disminuir la mortalidad. El estudio que permitió difundir los niveles de riesgo fue desarrollado por el grupo MASCC, que encontró una sensibilidad y especificidad intermedias con un elevado valor predictivo positivo que facilita un aumento en la tasa de error al momento de clasificar a los pacientes. Este efecto se intentó modular modificando el punto de corte a 22, hecho que aumentó el margen de error de la clasificación hasta un 45% por una pérdida de la especificidad, pero con un ascenso del valor predictivo positivo hasta el 97%¹⁴. Algunos críticos han mencionado que el estudio MASCC soslaya el valor del tratamiento de soporte. No obstante, y emulando los principios de esta investigación, nuestro estudio intentó establecer la asociación entre la mortalidad y el diagnóstico de NF, contemplando diferentes modelos pronósticos. Tal vez el punto más relevante fue establecer la ausencia de asociación entre la bacteremia y la mortalidad, alterada

**Figura 1.** Supervivencia global**Figura 2.** Curva de supervivencia según la presencia de bacteremia

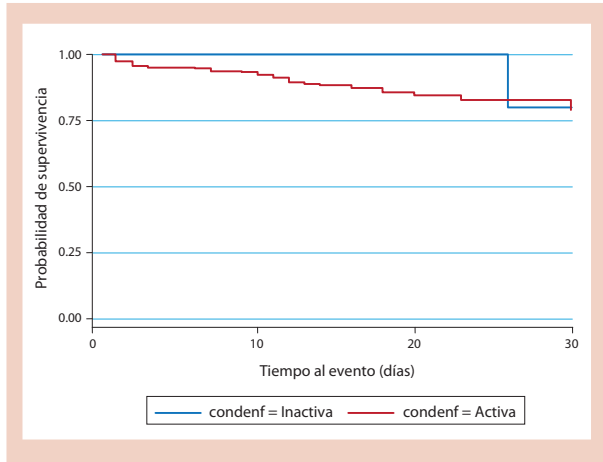


Figura 3. Supervivencia global según la condición basal de la enfermedad tumoral

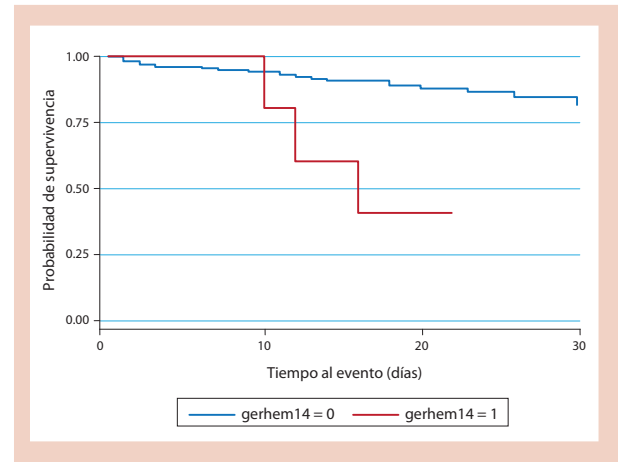


Figura 5. Supervivencia global según la presencia de fungemia

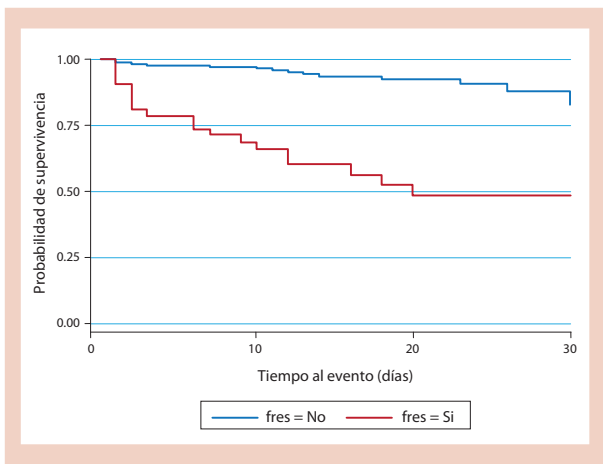


Figura 4. Supervivencia global según la presencia de falla respiratoria

por factores relacionados como el estado mental, la deshidratación y la falla respiratoria.

Recientemente, Puentes y colaboradores describieron el comportamiento demográfico, la morbilidad y la mortalidad de una cohorte de 125 pacientes tratados con cefepime en el Hospital San Ignacio de Bogotá¹⁵; de los sujetos fallecidos, el 61% eran mujeres, la totalidad tenía como base una neoplasia hematológica, ninguno de ellos había referido profilaxis antimicrobiana, el 27.7% tuvo manejo previo con un factor estimulante para el crecimiento de colonias y cerca de la mitad presentaba una o más comorbilidades. En el 22% no se documentó un foco infeccioso, y entre quienes sí fue posible, los hemocultivos resultaron positivos en el 65%. Los aislamientos microbiológicos más frecuentes en las bacteremias fueron: *Escherichia coli* (36%), *Pseudomonas spp* (18%) y *Staphylococcus aureus* (18%). Globalmente, la literatura científica reporta una mortalidad general para la NF que oscila entre el 6% y

el 20%^{16,17}. En la década de los 90, Carranza encontró una mortalidad por NF en el INC del 25%, cifra que se redujo en un 15.5% para la presente serie gracias al uso de medidas de soporte temprano y a la correcta tipificación de los pacientes según su pronóstico (archivo histórico del INC).

Hace poco, Cortés y colaboradores tipificaron 130 episodios de NF encontrados en 104 pacientes tratados en el INC, documentando que el 86% de los sujetos tenía desórdenes hematológicos, que el sitio de infección fue evaluable en el 65%, el 46.4% presentó infecciones por Gram negativos, el 38.4% por Gram positivos, el 8.0% por hongos y el 7.1% por parásitos. En este estudio, la mortalidad fue del 7.7%, cifra próxima a lo encontrado por nosotros en un diferente período temporal. El único factor que modificó la mortalidad en el análisis multivariado realizado por Cortés fue el uso adecuado de la terapia antimicrobiana empírica (OR 0.17, IC95% 0.034-0.9; $p = 0.037$) que fue inapropiada en el 50% de los casos evaluados en contraposición del 13% de los supervivientes. Estos hallazgos dejaron entrever la influencia del uso inapropiado de los antibióticos en centros como el nuestro; evento que ha favorecido el incremento de infecciones por Gram negativos en pacientes neutropénicos, resistentes a los carbapenémicos y a cefalosporinas de amplio espectro (28%)¹⁸.

Otras variables reportadas previamente que modificaron la mortalidad en nuestro estudio fueron el grado de deshidratación, la falla respiratoria, la presencia de falla renal y alguna infección micótica. La depleción del volumen circulante que conlleva al daño de algún órgano blanco podría modularse

intentando la recuperación volumétrica en un formato más agresivo. Schwenk y colaboradores describieron hace una década la asociación entre neutropenia febril y deshidratación intracelular temprana; evento que limita la actividad metabólica y la respuesta al estrés durante la infección¹⁹. La personalización del manejo integral de los pacientes con cáncer ha favorecido la introducción de la profilaxis antimicrobiana para casos seleccionados²⁰. Por el impacto negativo de las infecciones micóticas en los pacientes neutropénicos tratados en el INC, cabe la discusión sobre la utilidad de la profilaxis antifúngica. Recientemente, Ziakas y colaboradores demostraron una reducción significativa de las infecciones por hongos (OR 0.43, IC95% 0.31-0.60; NNT = 20) en 3.979 pacientes incluidos en un metaanálisis convencional que también impactó la mortalidad (OR 0.49, IC95% 0.30-0.80; NNT = 53) atribuible. El haber establecido un tiempo de seguimiento a 30 días supone una fortaleza para discriminar el sesgo relacionado con la presentación de episodios

prolongados de infección. Este dato permitió modelar la supervivencia estableciendo que la mortalidad por NF puede cambiar en Colombia con el uso correcto de las escalas para establecer el pronóstico y con la instauración temprana y adecuada del tratamiento antimicrobiano. La mayor limitación del presente trabajo se relaciona con la recolección retrospectiva de la información que limita su calidad y validez externa.

Conclusiones

Pocos estudios han valorado el comportamiento de la neutropenia febril y sus variables modificadoras en el entorno a nivel local. El presente trabajo contribuye con información valiosa respecto de las variables que modifican el curso de la NF en una institución de referencia para Colombia. La bacteremia no se asoció con la mortalidad, pero sí con el estado mental, la deshidratación, y las fallas renal y respiratoria. Es importante diseñar estrategias que permitan modificar la presentación de estos desenlaces en nuestros pacientes.

Referencias

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64(2):328-340.
2. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982;72(1):101-111.
3. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1971;284(19):1061-1065.
4. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med.* 1979;67(2):194-200.
5. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med.* 1989;86(6 Pt 1):668-672.
6. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis.* 1991 May;163(5):951-8. Erratum in: *J Infect Dis.* 1991 Oct;164(4):832.
7. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S44-8.
8. Wade JC, Glasmacher A. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(1):119-26.
9. Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, Sun J. Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Support Care Cancer.* 2008;16(2):181-91.
10. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.* 1988;148(12):2561-2568.
11. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):3038-3051.
12. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer.* 2004;12(8):555-560.
13. Gómez-Roca C, Rivero M, Krupitzki H, Novillo A, Lapadula MM, et al. Factores de mal pronóstico en pacientes internados con neutropenia al inicio del episodio febril. *Medicina (B. Aires).* 2006;66(5):385-391.
14. Carmona Bayonas A, Herrero JA, Martínez J, Marín M, et al. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncología.* 2006;29(5):206-218.
15. Puentes GA, Quiroga C, Álvarez CA, Támara JR, Ruiz A. Características demográficas, morbilidad y mortalidad de los pacientes adultos con neutropenia febril tratados con cefepima. *Rev Chilena Infectol.* 2012;29(3):322-328.
16. Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, Brown AE, Casper C, Dubberke E, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6(2):122-74.

17. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis. 1997;25(2):247-59.
18. Cortés JA, Cuervo S, Gómez CA, Bermúdez D, Martínez T, Arroyo P. Febrile neutropenia in the tropics: a description of clinical and microbiological findings and their impact on inappropriate therapy currently used at an oncology reference center in Colombia. Biomédica. 2013;33(1). (en prensa)

19. Schwenk A, Schlottmann S, Kremer G, Diehl V, Salzberger B, Ward L. Fever and sepsis during neutropenia are associated with expansion of extracellular and loss of intracellular water. Clin Nutr. 2000 Feb;19(1):35-41.
20. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1:CD004386. doi: 10.1002/14651858.CD004386.pub3.

Anexo 1. Variables del modelo estratificado por la condición de la enfermedad

Variable	Razón de riesgo	Error estándar	Z	IC95%
Estado mental alterado	3.84	1.75	2.96	1.57-9.38
Deshidratación	2.43	1.01	2.15	1.08-5.49
Bacteremia	0.87	0.32	- 0.37	0.41-1.80
Falla renal	4.84	2.05	3.72	2.11-11.13

Anexo 2. Comparación de los desenlaces entre los pacientes con y sin bacteremia

Variables	Bacteremia	Sin bacteremia	Porcentaje (%)
Edad			
< 65	98(26)	274(74)	0.99
> 65	12(27)	33(73)	
Sexo			
Masculino	53(28)	134(72)	0.49
Femenino	57(25)	168(75)	
Diagnóstico			
Hematológico	68(28)	177(72)	0.03
Linfoma	27(35)	51(65)	
Sólidos	15(17)	74(83)	
Condición enfermedad			
Activa	96(26)	276(74)	0.21
Inactiva	14(35)	26(65)	
Infección nosocomial			
Sí	71(31)	157(69)	0.02
No	39(21)	145(79)	
Tipo de quimioterapia			
Estándar	30(21)	110(79)	0.83
Intensiva	80(29)	192(71)	
Foco infeccioso			
Sí	73(27)	194(73)	0.68
No	37(26)	108(74)	
Hipotensión			
Sí	13(32)	28(68)	0.44
No	97(26)	274(74)	
Deshidratación			
Sí	21(33)	42(67)	0.19
No	69(25)	260(75)	
Mucositis			
No	74(25)	220(75)	0.73
Leve	17(31)	38(69)	
Moderada	12(29)	29(71)	
Severa	7(32)	15(68)	
Grado de neutropenia			
Leve	10(14)	60(86)	0.02
Moderada	43(36)	89(64)	
Severa	57(27)	153(73)	
Alteración mental			
Sí	8(38)	13(62)	0.22
No	102(26)	280(74)	
Falla respiratoria			
Sí	14(33)	28(67)	0.30
No	96(26)	274(74)	
Falla renal			
Sí	10(48)	11(52)	0.02
No	100(26)	291(74)	
Estratificado			
Retrospectivo	87(27)	241(73)	0.87
Prospectivo	23(27)	61(73)	

Anexo 3. Comparación de la mortalidad respecto de diversas variables

Variables	Mortalidad %	P
Bacteremia		
Sí	10.91	0.54
No	8.94	
Edad		
< 65	9.81	0.49
> 65	6.67	
Sexo		
Masculino	9.63	0.92
Femenino	9.33	
Diagnóstico		
Hematológico	9.80	0.55
Linfoma	11.54	
Sólidos	6.74	
Condición enfermedad		
Activa	10.22	0.11
Inactiva	2.50	
Infección nosocomial		
Sí	11.40	0.13
No	7.07	
Tipo de quimioterapia		
Estándar	10	0.79
Intensiva	9.19	
Foco infeccioso		
Sí	11.61	0.044
No	5.52	
Hipotensión		
Sí	36.59	0.0000
No	6.47	
Deshidratación		
Sí	31.75	0.000
No	5.44	
Mucositis		
No	9.52	0.39
Leve	9.09	
Moderada	4.88	
Severa	18.18	
Grado de neutropenia		
Leve	4.29	0.19
Moderada	12.12	
Severa	9.52	
Alteración mental		
Sí	66.67	0.000
No	6.39	
Falla respiratoria		
Sí	45.24	0.000
No	5.41	
Falla renal		
Sí	38.10	0.000
No	7.93	
Estratificado		
Retrospectivo	8.84	0.39
Prospectivo	11.90	
Germen		
Ninguno	8.11	0.004
Gram positivos	3.23	
Gram negativos	13.24	
Hongos	50.00	
Mixtas	18.18	

Anexo 4. Glosario

Término	Definición
Infección nosocomial o intrahospitalaria	Infección contraída por pacientes ingresados en un recinto de atención sanitaria.
Severidad de la neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febril severa: episodio febril relacionado con neutropenia absoluta, definido como un recuento de neutrófilos menor o igual a 1.000 células/ml. • Neutropenia leve a moderada: fiebre relacionada con un conteo de neutrófilos mayor a 100 células/ml y menor o igual a 1.000 células/ml o en presencia de una tendencia decreciente.