



RESUMEN

Objetivo

Determinar la prevalencia, las características clínicas y de laboratorio de pacientes entre 18 y 50 años de edad diagnosticados de neutropenia febril, ingresados en el Departamento de Oncología Clínica del Instituto SOLCA-Cuenca entre octubre de 2008 y septiembre de 2009.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, en un universo de 235 pacientes. Los datos fueron transcritos de las historias clínicas al formulario respectivo y se analizaron con el software Excel y SPSS.

Resultados

La prevalencia de neutropenia febril fue del 23.8%; con predominio entre 18 a 29 años (60.7%) y en el sexo masculino (40.8%). Se presentó en pacientes con tumores hematológicos, el 65.3% y los sólidos, el 5.5%; secundaria a quimioterapia, 26.6%. La documentación del foco clínico se localizó en los aparatos respiratorio y digestivo, el 71.7%. Presentaron mucositis, el 42.9%; hemocultivos positivos, 25.0%; urocultivo positivo, 7.1%; radiografía de tórax positiva para neumonía, 17.9%. El 32.1% de las muestras cultivadas resultaron positivas, aislándose gérmenes como la *Escherichia coli*, con el 22.2%. Según la clasificación de la MASSC, el 67.9% tienen neutropenia de riesgo alto y según el recuento absoluto de neutrófilos, el 76.8%, tienen neutropenia grave. El 12.5% de los pacientes diagnosticados de neutropenia febril fallecieron.

Conclusión

La prevalencia de neutropenia febril fue del 23.8%, fue más frecuente en los hombres, en las personas jóvenes, en los que tenían tumor hematológico y en los que recibían tratamiento con quimioterapia. En el aparato respiratorio y digestivo se localizaron la mayor frecuencia de los focos infecciosos y la mortalidad fue del 12.5%.

Palabras clave

Neutropenia febril, prevalencia, quimioterapia.



ABSTRACT

Objective

To determine the prevalence, clinical and laboratory characteristics of patients between 18 and 50 years of age diagnosed with febrile neutropenia admitted to the Department of Clinical Oncology SOLCA-Cuenca Institute, from October 2008 and September 2009.

Material and Methods

A descriptive study was conducted in a universe of 235 patients. The data were transcribed from the medical records to the respective form and were analyzed using Excel and SPSS software.

Results

The prevalence of febrile neutropenia was 23.8%, with prevalence among 18-29 years (60.7%) and males (40.8%). Introduced in patients with haematological malignancies, 65.3% and solids, 5.5%, secondary to chemotherapy, 26.6%. The documentation of the clinical focus was located in the respiratory and digestive systems, 71.7%. Presented mucositis, 42.9% were positive 25.0%, positive urine culture, 7.1% positive chest radiograph for pneumonia, 17.9%. 32.1% of cultured samples were positive, isolated germs such as *Escherichia coli*, with 22.2%. According to the classification of MASSC, 67.9% had high-risk neutropenia as absolute neutrophil count, 76.8% have severe neutropenia. 12.5% of patients with febrile neutropenia died.

Conclusions

The prevalence of febrile neutropenia was 23.8%, was more common in men, young people, those who had cancer of the blood and those receiving chemotherapy. In the respiratory and digestive tracts were found higher frequency of infectious outbreaks and mortality was 12.5%.

Keywords

Febrile neutropenia, prevalence, chemotherapy.



INDICE

Resumen..... 2

Abstract..... 3

Responsabilidad..... 4

Agradecimientos..... 5

Dedicatoria..... 6

Índice..... 7

Introducción..... 10

CAPÍTULO I..... 14

1.1. Planteamiento del problema..... 14

1.2. Justificación..... 15

1.3. Principales impactos de la investigación..... 17

1.3.1. Impacto social..... 17

1.3.2. Impacto científico..... 17

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO..... 18

2.1. Neutropenia Febril..... 18

2.2. Etiología..... 20

2.2.1. Enfermedad oncohematológica..... 20

2.2.2. Quimioterapia mieloablativa..... 20

2.3. Factores de riesgo para desarrollar neutropenia febril..... 21

2.4. Tipos de infección..... 22

2.4.1. Microbiológicamente documentada..... 23

2.4.2. Clínicamente deocumentada..... 23

2.4.3. Infección no documentada..... 24

2.5. Mucositis..... 24

2.6. Valoración del paciente neutropénico..... 25

2.7. Estratificación de riesgo de neutropenia febril..... 26

2.8. Manejo del paciente neutropénico febril..... 29

CAPÍTULO III: OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN..... 33

3.1. Objetivo general..... 33

3.2. Objetivos específicos..... 33



CAPÍTULO IV: DISEÑO METODOLÓGICO.....	34
4.1. Diseño general.....	34
4.2. Área de estudio.....	34
4.3. Universo.....	34
4.4. Definición de caso.....	35
4.5. Criterios de inclusión y exclusión.....	35
4.6. Fuente de recolección de la información.....	35
4.7. Operacionalización de las variables.....	36
4.8. Plan de análisis de datos.....	37
4.9. Aspectos éticos.....	38
CAPITULO V: RESULTADOS.....	39
5.1. Resultados generales.....	39
5.1.1. Características generales del grupo de estudio.....	39
5.1.2. Sexo.....	39
5.1.3. Edad.....	39
5.2. Prevalencia de neutropenia febril.....	40
5.2.1. Prevalencia de neutropenia febril según sexo.....	41
5.2.2. Prevalencia de neutropenia febril según grupo etéreo.....	41
5.2.3. Prevalencia de neutropenia febril según tipo de tumor.....	42
5.2.4. Prevalencia de neutropenia febril según tipo de tratamiento antineoplásico.....	43
5.3. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con neutropenia febril.....	43
5.3.1. Ambiente físico en el que los pacientes fueron diagnosticados de neutropenia febril.....	44
5.3.2. Localización del foco infeccioso de los pacientes con neutropenia febril.....	44
5.3.3. Grados de presentación de mucositis en los pacientes con neutropenia febril.....	45
5.3.4. Exámenes de laboratorio realizados a los pacientes con neutropenia febril.....	46



5.3.4.1. Hemocultivo.....	46
5.3.4.2. Urocultivo.....	47
5.3.5. Radiografía de tórax realizada a los pacientes con neutropenia Febril.....	48
5.3.6. Tipo de gérmenes identificados en los cultivos realizados a pacientes con neutropenia febril.....	48
5.4. Clasificación de la neutropenia febril según la MASSC.....	49
5.5. Clasificación de la neutropenia febril según el RAN.....	50
5.6. Condición del paciente posterior al tratamiento de la neutropenia febril.....	51
CAPÍTULO VI	52
6.1. Discusión.....	52
6.2. Conclusiones.....	55
6.3.Recomendaciones.....	56
Bibliografía.....	57
Anexos.....	63



Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Postgrado de Medicina Interna

**PREVALENCIA Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE NEUTROPENIA
FEBRIL EN PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA.
INSTITUTO SOLCA-CUENCA,
OCTUBRE 2008-SEPTIEMBRE 2009**

**Tesis previa a la
obtención del Título de
Especialista en Medicina
Interna**

AUTOR: Dra. María Isabel Capelo Mejía

DIRECTOR DE TESIS: Dr. José Vásquez Morales

ASESOR DE INVESTIGACIÓN: Dr. Jaime Vintimilla Maldonado

CUENCA – ECUADOR

Abril 2010



Responsabilidad:

Los conceptos vertidos en esta investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Dra. María Isabel Capelo Mejía



Agradecimientos:

Mis sinceros agradecimientos a todas las personas que colaboraron en la elaboración de este trabajo de investigación y de manera especial al Dr. José Vásquez Morales, director de tesis y al Dr. Jaime Vintimilla Maldonado, asesor de tesis.



Dedicatoria:

El presente trabajo lo dedico a mis padres quienes siempre me han apoyado e impulsado a alcanzar las metas que me he propuesto. A mi esposo y a mi hijo por ser la razón de todo sacrificio y motivación para superarme cada día más y así poder luchar para que la vida nos depare un futuro mejor.



INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril en pacientes con cáncer es una complicación frecuente de la quimioterapia y una de las limitaciones más importantes en términos de morbimortalidad en los pacientes oncológicos. Se observa hasta en el 40% de ellos¹, lo que depende de varios factores: edad, tipo de cáncer, quimioterapia empleada, riesgo de infección, comorbilidad, etc.^{1, 3}

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas define como neutropenia al recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<500/\text{mm}^3$ o neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$ con un esperado descenso de menos de 500 neutrófilos/ mm^3 , durante las siguientes 48 horas.¹⁰ Se considera neutropenia febril cuando se suma un pico febril con temperatura oral igual ó mayor a 38.3°C ó una temperatura de 38.0°C , sostenida por más de una hora.

Entre el 30 y el 60% de pacientes neutropénicos, que presentan fiebre, se detecta una infección establecida u oculta. Así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infección severa en estos pacientes.^{3, 4, 10}

Son considerados factores de riesgo en la presentación de infecciones: La severidad de la neutropenia, definida como tal cuando presenta un RAN de $\leq 100/\text{mm}^3$ y el tiempo que de duración de la neutropenia. Estos se



asocian con el riesgo de infecciones en pacientes inmunocomprometidos.^{3, 4}

La etiología es atribuible a enfermedades malignas que afectan directamente a la médula ósea, tales como las enfermedades hematológicas (leucemia, linfoma y mieloma múltiple), a algunos tumores sólidos metastásicos (cáncer de mama por ejemplo) y otras de carácter secundario como la utilización de quimioterapia.¹ Las drogas citotóxicas alteran el metabolismo y la reproducción de las células en general y es, de esta propiedad, que se aprovecha para utilizarla en contra del crecimiento de tumores, lo que provoca, también, efectos no deseados tanto en las células como en los tejidos normales.^{2, 5, 6}

Recientemente, la neutropenia es considerada un efecto tóxico de la quimioterapia. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la neutropenia puede ser un marcador de la intensidad de la dosis de quimioterapia y del efecto antitumoral.¹⁶

Para los pacientes con neutropenia febril inducida por quimioterapia, significa aumentar y prolongar hospitalizaciones, elevar el costo del tratamiento, retrasar los nuevos ciclos de quimioterapia e, incluso, la mortalidad del 6.8%, es decir, una muerte por cada 14 pacientes hospitalizados y que sobrepasa el 30% en aquellos que presentan bacteriemia.²⁵



Aproximadamente, el 50% de pacientes con cáncer reciben menos del 85% de su tratamiento quimioterápico planificado; en muchos casos, la reducción de dosis es necesaria por el desarrollo de neutropenia o neutropenia febril.^{23, 43}

A inicios de la década del 70, se estableció un manejo estandarizado para todos los episodios de neutropenia febril (NF) consistente en hospitalización y terapia antimicrobiana intravenosa empírica, de amplio espectro, lo que se tradujo en una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas en estos pacientes. En los últimos 10 a 15 años, distintos grupos de investigadores han considerado poco beneficiosas estas estrategias estandarizadas, que proporcionan un manejo uniforme a todos los pacientes con episodios de NF, independiente de su gravedad. Así, se aceptó, en la década pasada, los conceptos de NF de alto y bajo riesgo, mediante diferentes modelos para la estratificación de riesgo en pacientes adultos con cáncer y episodios de NF; entre ellos, Talcott et al. en 1988 y Klastersky et al., en el año 2000, publicaron el modelo de predicción de riesgo de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) lo que ha permitido implementar estrategias terapéuticas diferenciadas, según el riesgo que tiene cada paciente en particular.³

En general, el manejo de la neutropenia febril ha mejorado dramáticamente la sobrevida de estos pacientes, con la utilización empírica de antibióticos. En la década de los sesenta se atribuyó la



mortalidad por infecciones bacterianas en un 90%, lo que se reduce a menos del 10%, en los noventa.^{8, 14}

El presente estudio descriptivo se ha desarrollado con pacientes entre 18 años y 50 años, ingresados en el Departamento de Oncología Clínica del Instituto del Cáncer, SOLCA, de la ciudad de Cuenca-Ecuador, que recibieron quimioterapia, durante octubre de 2008 a septiembre de 2009. El objetivo fundamental es determinar la prevalencia, las características clínicas y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril.



CAPÍTULO I

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La principal causa de neutropenia febril es la quimioterapia y otra variedad de tratamientos para el cáncer como las terapias de radiación y el trasplante de médula ósea.^{5, 10}

La neutropenia es una condición poco frecuente con reportes de incidencia de 1 a 10 casos por millón de personas por año; y, asociada al uso de drogas, se puede encontrar alrededor de un 70% de casos. Según datos del estudio The NHANES (National Health and Nutritional Examination) en Estados Unidos, desde 1999 al 2004, se indica la existencia de una prevalencia de neutropenia en los siguientes grupos: participantes de raza negra, 4.5%; raza blanca, 0.79% y de origen mexicano-americano, 0.38%.¹³

La incidencia de neutropenia febril postquimioterapia varía según el tipo de tumor, los diferentes regímenes de quimioterapia y las características de cada paciente, pudiendo presentarse entre el 25% y 40% de los pacientes. El promedio de hospitalización por neutropenia febril es de 7 días. La neutropenia inducida por la quimioterapia, típicamente, se produce después de 3-7 días de la administración de la quimioterapia y continúa hasta días antes de que los neutrófilos vuelvan a la normalidad.⁷



En años recientes, el tratamiento de pacientes con neutropenia febril mejoró notablemente debido al control de infecciones bacterianas. En el estudio de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) realizados entre 1978 y 1994, con alrededor de 800 casos documentados de septicemia, el índice de mortalidad global descendió de 21% al 7%.^{3, 24}

En la actualidad, se recomienda para el manejo de neutropenia febril, la hospitalización de los pacientes y la utilización de antibióticos intravenosos empíricos hasta que desaparezca la fiebre o haya superado su estado de neutropenia, con un RAN mayor a 500 cel/mm³ y un mínimo de cinco a siete días.² Klatersky expresa que la prolongación de una neutropenia severa es el factor predisponente más importante para la infección sobretodo cuando supera los veinte días.³⁶

Es por ello que, el presente estudio pretende determinar la prevalencia de neutropenia febril, estratificar su bajo o alto riesgo en pacientes sometidos a quimioterapia, para iniciar oportunamente el tratamiento respectivo, detener a las infecciones severas y otras complicaciones médicas que influirán en el curso de la infección y en el tiempo de hospitalización.

1.2. JUSTIFICACIÓN

La neutropenia febril inducida por quimioterapia tiene gran importancia clínica por el riesgo de infección que supone y porque se asocia con complicaciones: el retraso y la reducción de la intensidad de dosis de la



quimioterapia o, incluso, la suspensión del tratamiento, las que pueden disminuir la probabilidad de obtener resultados favorables a largo plazo.³

Los episodios de neutropenia febril son considerados como una emergencia médica, en la que el diagnóstico y el tratamiento antibiótico empírico precoz han demostrado una reducción drástica de la tasa de mortalidad general.

En la actualidad, la neutropenia febril constituye uno de los mayores retos para los médicos infectólogos, oncólogos clínicos y el personal de salud.

Por los antecedentes planteados y por el desconocimiento de la frecuencia de presentación y estratificación del riesgo de neutropenia febril, es necesaria esta investigación que tiene una motivación personal, cuyo objetivo principal está enfocado a establecer la prevalencia y los factores de riesgo relacionados con la presencia de neutropenia febril en los pacientes sometidos a tratamiento oncológico, que reciben quimioterapia en el Departamento de Clínica del Instituto del Cáncer SOLCA- Cuenca.

Los resultados de este trabajo investigativo estarán a disposición de estudiantes, docentes, profesionales de la salud y otras áreas, tanto para información como para formular o ampliar la investigación concerniente al tema expuesto; el que estará disponible en la Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca; además, podrá ser publicado, en cualquier revista médica.



1.3. PRINCIPALES IMPACTOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1. Impacto social

Al analizar la realidad de nuestro medio, se actuará sobre los factores de riesgo más comunes, entre ellos, la edad, agente quimioterápico empleado y tipo de enfermedad de base. Se pretende mejorar la identificación oportuna de gravedad y se proporcionará un mejor manejo; se creará conciencia para que la gente acceda a una atención temprana, a un adecuado tratamiento, según el riesgo de neutropenia determinado, y a su respectivo seguimiento, tanto en el medio hospitalario como extrahospitalario.

1.3.2. Impacto científico

Pretende ser un aporte importante en cuanto a la determinación de los factores de riesgo de presentación; pues, determina el porcentaje de pacientes hospitalizados con neutropenia febril moderada o severa. Además, identifica el riesgo de neutropenia a alto o bajo riesgo, según la aplicación del modelo de predicción de riesgo de la MASSC.



CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Neutropenia febril

La neutropenia es definida como un recuento bajo de neutrófilos circulantes en la sangre periférica. Los neutrófilos constituyen la mayoría (>70%) de los leucocitos y juegan un papel importante en los mecanismos de defensa contra la infección.⁹ Cuando un episodio de neutropenia con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $<1000/\text{mm}^3$ y está acompañado de fiebre (temperatura oral superior a 38.3°C o temperatura de 38°C durante, al menos, una hora)^{5, 10} se denomina neutropenia febril.

Se ha propuesto varias definiciones de neutropenia. La O.M.S. la divide en cinco grados: grado 0, mayor de 2000 polimorfonucleares (PMN); grado I, entre 1500 y 1900 PMN; grado II, entre 1000 y 1400 PMN; grado III, entre 500 y 900 PMN y grado IV, menos de 500 PMN.¹⁰ El Instituto Nacional del Cáncer define como neutropenia severa a un RAN de 500 a $1000 \text{ cél}/\text{mm}^3$ y neutropenia muy severa a un RAN $<500 \text{ cél}/\text{mm}^3$. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas define neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ o neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$, con un descenso esperado de menos de 500 neutrófilos mm^3 , durante las siguientes 48 horas.¹⁰ En pacientes que están recibiendo tratamiento antineoplásico, se considera neutropenia cuando presentan un RAN de 500 - $1000 \text{ cél}/\text{mm}^3$.²



Se espera un descenso normal en el recuento de leucocitos, que ocurre después de 5 a 14 días de la administración de un agente quimioterápico; la recuperación de la médula ósea, generalmente, se da dentro de los 7 a 21 días de la quimioterapia, pero puede extenderse a 4 ó 5 semanas.¹¹

El riesgo de infección en pacientes con neutropenia febril es directamente proporcional al recuento absoluto de neutrófilos. El riesgo aumenta cuando el RAN es menor a $1000/\text{mm}^3$ y se incrementa significativamente cuando es menor a 500 neutrófilos/ mm^3 ; pudiendo alcanzar hasta un 60% de infecciones con recuentos menores a 100 neutrófilos/ mm^3 ; esto ha sido observado por Bodey, quien fue el primero en establecer una relación entre neutropenia e infección hace cuarenta años.¹

Numerosos patrones de fiebre han sido asociados con varias enfermedades infecciosas y no infecciosas, pero no existen patrones patognomónicos ni tampoco algún grado de fiebre claramente asociado con infecciones específicas en pacientes inmunocomprometidos. Además, quienes están profundamente inmunocomprometidos pueden, aunque rara vez, estar afebriles y presentar infecciones locales serias o sistémicas.⁴

La fiebre, también, puede estar suprimida o disminuida por agentes inmunosupresores como parte del régimen terapéutico; especialmente, los agentes esteroides y drogas antiinflamatorias no esteroideas. Sin embargo, los pacientes con infección, usualmente, tienen fiebre, a pesar



del uso de estos agentes.⁴ Una de las decisiones más importantes con respecto al paciente inmunocomprometido es determinar si la fiebre requiere de una evaluación urgente con rápida instauración de terapia antimicrobiana empírica.^{4, 25, 26}

2.2. Etiología

2.2.1. Enfermedad oncohematológica

Producida por el reemplazo de células normales de la médula ósea por células neoplásicas, con la consecuente disminución de los neutrófilos circulantes. Otro mecanismo es la destrucción autoinmune de los neutrófilos debido a sustancias producidas por el tumor.²⁶

2.2.2. Quimioterapia mieloablativa

Algunas drogas quimioterapéuticas tienen potencial reductor de los granulocitos circulantes, como las antraciclinas, la mayoría de los agentes alquilantes y las nitrosoureas que producen mielodepresión moderada a severa.^{9, 11}

En el período inmediatamente posterior a las terapias antineoplásicas, particularmente con quimioterapia, los conteos de células blancas en la sangre tienden a caer gradualmente a medida que la médula ósea se compromete por el tratamiento, lo que genera estados de neutropenia absoluta que aumentan el riesgo de infección por bacterias y hongos.



La quimioterapia es primordial en el manejo de pacientes con enfermedad hematológica, en contraste con los tumores sólidos que son frecuentemente tratados con modalidades combinadas que incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia.⁹

La neutropenia es considerada como una consecuencia de la toxicidad por quimioterapia. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la neutropenia puede ser un marcador fisiológico de quimioterapia, de la intensidad de la dosis y de la eficacia antitumoral.^{16, 17}

2.3. Factores de riesgo para el desarrollo de neutropenia febril

La gran variabilidad del desarrollo de neutropenia febril inducida por quimioterapia depende de múltiples factores relacionados con el tratamiento, el paciente y la enfermedad de base, los mismos que se detallan a continuación en la Cuadro 1.^{11, 29}

CUADRO 1

Factores de riesgo para desarrollar neutropenia febril

<p>Relacionados con el tratamiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de agente quimioterápico (altas dosis antraciclinas, ciclofosfamida, etoposido) - Intensidad de la dosis - Historia de neutropenia con quimioterapia similar - Radioterapia concurrente
--	---



Relacionados con el paciente	<ul style="list-style-type: none"> - Edad avanzada (>65 años) - Sexo femenino - Mal estado nutricional - Función inmunológica disminuida - Neutropenia o linfopenia preexistentes - Condiciones asociadas con riesgo de infecciones severas (heridas abiertas, infecciones de tejidos) - Comorbilidades (EPOC, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática, diabetes mellitus, anemia)
Relacionados con la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de cáncer (leucemia, linfoma, cáncer de pulmón) - Compromiso de la médula ósea - Cáncer avanzado o no controlado - Valores elevados de lactato deshidrogenasa (DHL) (linfoma)

2.4. Tipos de infección

Los patrones de infección en pacientes con neutropenia febril están bien establecidos, de forma que el primer episodio febril habitualmente está producido por bacterias que suelen ser sensibles a antibióticos; mientras que, en las neutropenias profundas y prolongadas, las infecciones por hongos y por bacterias resistentes suelen ser la norma.¹⁴

Los gérmenes responsables son, habitualmente, saprófitos y no suelen producir infección a personas sanas, por lo que se conocen como gérmenes oportunistas.⁵ En las últimas dos décadas, se da un cambio de la flora microbiana predominante en las infecciones de neutropénicos febriles, con un importante incremento de las bacterias gram positivas y



disminución proporcional de las bacterias gram negativas y, entre ellas, *Pseudomonas aeruginosa*.^{5, 10, 14, 15}

Se debe tener en cuenta que el reconocimiento de la existencia de una infección no siempre es fácil debido a la escasa respuesta inflamatoria que desarrollan estos pacientes, pudiendo, incluso, no presentar fiebre.

Las infecciones en pacientes neutropénicos febriles pueden subdividirse en tres categorías.

2.4.1. Microbiológicamente documentada

Las infecciones del sistema vascular son causadas predominantemente por bacterias (bacteriemia) y ocasionalmente por hongos (fungemia). Pueden ser primarias en ausencia de foco infeccioso, o secundarias en presencia de un foco infeccioso (neumonía, celulitis, infección del catéter, infección del tracto urinario).^{4, 9, 12}

Se considera infecciones bacteriémicas cuando al menos 2 hemocultivos resultaron positivos o un hemocultivo positivo con un germen no contaminante habitual de la piel.^{4, 12}

2.4.2. Clínicamente documentada

Se define por la presencia de un sitio evidente de infección (neumonía, celulitis, mucositis orofaríngea, enterocolitis, infección del catéter, otitis, infección del tracto urinario, etc.)^{4, 9, 12}



2.4.3. Infección no documentada

Incluye todos aquellos episodios en los que la causa de la fiebre resultó no explicada, sin foco aparente o atribuida a una causa no infecciosa, considerándose como fiebre de origen desconocido (FOD)^{4, 9, 12}

Sin embargo, se sabe que hasta en un 60% de los episodios de neutropenia febril constituyen fiebre de origen desconocido; la infección se ha documentado en menos del 40% de los casos y tan solo se ha conseguido detectar bacteriemias en un 20%.^{12, 14}

2.5. Mucositis

Consiste en la inflamación de las mucosas de la cavidad orofaríngea, complicación frecuente en los pacientes con neutropenia febril que, según la O.M.S., se clasifica en grados.

- Grado 0: ausente.
- Grado I: eritema leve.
- Grado II: eritema, úlceras, los pacientes sí pueden ingerir sólidos.
- Grado III: úlceras, los pacientes puede ingerir solo líquidos.
- Grado IV: no es posible la alimentación.⁵



2.6. Valoración del paciente neutropénico

Para intentar detectar el foco infeccioso y aplicar el modelo de riesgo, en todo paciente con neutropenia y fiebre, se recomienda: ¹⁵

- Cuidadosa anamnesis y examen físico, con especial énfasis en mucosas bucal y anal.
- Hemograma con recuento plaquetario.
- Proteína C reactiva (PCR)
- Radiografía de tórax antero-posterior y lateral.
- Examen de orina completo con urocultivo.
- Hemocultivos periféricos y centrales, cualitativos y cuantitativos.
- Muestra de aspirado nasofaríngeo.
- Punción lumbar (solo si existe sospecha de infección meníngea)
- Coprocultivo (en caso de diarrea persistente)
- Cultivo de otras secreciones (piel o mucosas)

La realización de radiografía de tórax al ingreso es controvertida; algunos autores plantean que, si el paciente está asintomático y se va a hospitalizar, se podría detectar los pequeños cambios a través del examen físico minucioso y no la justifican en forma rutinaria. Se considera



una radiografía de tórax patológica cuando se evidencia alteraciones parenquimatosas nuevas con relación a imágenes previas a la neutropenia y/o cuando, en caso de no disponerse de antecedentes imagenológicos, se presenta una alteración que responde satisfactoriamente al tratamiento. En ambos casos, hay asociación con signos y sintomatología respiratorios.¹⁵

2.7. Estratificación de riesgo de neutropenia febril

Si bien la terapia antibiótica empírica mejora significativamente la evolución de estos pacientes, muchos desarrollan complicaciones. La posibilidad de identificar precozmente aquellos pacientes que ingresan en una sala general y que pueden tener mala evolución ha sido poco estudiada. Los sistemas de clasificación utilizados para determinar el pronóstico en pacientes críticos (APACHE, SOFA, SAPS) no han podido ser validados para pacientes neutropénicos.²⁷ Por lo que se ha propuesto diferentes modelos para la estratificación de riesgo en pacientes adultos con cáncer y episodios de NF, categorizándolos en neutropenia febril de bajo o alto riesgo.

Se desarrollaron y validaron varias reglas de predicción clínica para adultos de bajo riesgo; entre ellas, Talcott et al., 1988, determinaron cuatro grupos, de menor a mayor riesgo en la presentación de complicaciones. Este modelo fue validado por el mismo grupo en 1992,



asignándole una sensibilidad del 30%, un valor predictivo positivo del 93% y un error de categorización del 59%. (Cuadro 2)^{3, 18}

CUADRO 2

Predicción de riesgo en pacientes adultos con cáncer y episodios de neutropenia febril

Grupo	Características	Tasa de complicaciones	Mortalidad
I	Paciente hospitalizado desarrolla NF.	34%	13%
II	Pacientes con comorbilidad grave concurrente. (Enfermedad cardíaca o renal, hipertensión u otro problema médico no relacionado con su malignidad)	55%	12%
III	Pacientes sin comorbilidad grave concomitante, con un cáncer no controlable (definido como desarrollo de nuevas lesiones, crecimiento de 25% ó + de la lesión a pesar de la quimioterapia)	31%	18%
IV	Pacientes que desarrollan NF extra hospitalariamente y que se encontraban en riesgo bajo.	2%	0%

En el año 2000, Klastersky y colaboradores publicaron el modelo de predicción de riesgo de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) basado en siete factores clínicos derivados y validados en un estudio prospectivo de 1139 episodios de neutropenia febril. El cálculo de MASCC mayor ó igual a 21 (con un máximo puntaje de 26) (Cuadro 3) fue usado para identificar pacientes con bajo riesgo de complicaciones severas (sensibilidad, 71%; especificidad, 68%; valor predictivo positivo, 91%; valor predictivo negativo, 36%) y quienes pueden ser candidatos para tratamiento empírico antimicrobiano domiciliario. Sin



embargo, la experiencia con este cálculo y otros sistemas de estratificación están aún limitados.^{3, 6, 12, 19, 20}

CUADRO 3

Sistema de puntuación para identificar los pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo. Índice MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)

Características	Puntuación
Extensión de la enfermedad:	
- Ausencia de síntomas	5
- Síntomas leves	5
- Síntomas moderados	3
No hipotensión	5
No EPOC	4
Tumor sólido o no infección fúngica	4
No deshidratación	3
Ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad menor 60 años	2

En la actualidad, la estratificación del riesgo es mandatoria para la evaluación del paciente con neutropenia febril, para determinar el riesgo, controlar de mejor manera las infecciones severas y otras complicaciones médicas porque influirán en la modalidad de tratamiento, en el curso y en el tiempo de hospitalización.¹²

Pacientes con bajo riesgo se definen por las siguientes características: cáncer en remisión, ausencia de comorbilidades severas, pacientes ambulatorios con neutropenia y fiebre que no duró más de 7 días. Son



considerados pacientes de alto riesgo quienes presenten cáncer no controlado, condiciones médicas concomitantes (mucositis severa, hemorragia, deshidratación, insuficiencia renal, hepática, respiratoria, cardíaca o circulatoria y alteración del estado mental)¹⁴

Es importante la identificación, cada vez, más precisa de los pacientes de bajo riesgo, ya que podrían beneficiarse de un tratamiento ambulatorio y se disminuirá el costo.⁵

2.8. Manejo del paciente neutropénico febril

Existe una serie de medidas para el control de la infección en el paciente neutropénico: unas muy simples, pero altamente eficaces, como la higiene del paciente (preferentemente, de la cavidad bucal) y la del personal sanitario (lavado antiséptico de manos). En algunas situaciones, como en casos de neutropenias severas prolongadas, conviene realizar medidas de aislamiento: simple (uso de batas, mascarilla, calzas, restricción de visitas), invertido, con aire filtrado y aislamiento total protegido (flujo laminar de aire). También, puede ser útil la descontaminación intestinal selectiva (mediante el uso de antibióticos tipo cotrimoxazol o ciprofloxacino y antiparasitarios). Finalmente, se puede emplear la profilaxis de infecciones no bacterianas (fluconazol, cotrimoxazol, aciclovir) si prevemos la posibilidad de infección por organismos susceptibles.^{10, 20, 25}



En los últimos 10 a 15 años, varios grupos de investigadores han considerado poco beneficiosas las estrategias estandarizadas, que proporcionan un manejo uniforme a todos los pacientes con episodios de NF, independiente de la gravedad de estos. En la década pasada, los conceptos de NF de alto y bajo riesgo han permitido implementar estrategias terapéuticas diferenciadas, según el riesgo para cada paciente en particular.³

El tratamiento de pacientes con cáncer que presentan fiebre y neutropenia consiste en la hospitalización y tratamiento empírico, con antibióticos intravenosos de amplio espectro. La selección empírica de antibióticos apropiados se basa en el estado inmune del paciente, del presunto organismo invasor y de la susceptibilidad a los antibióticos.^{2, 8}

El patrón de agentes patógenos ha cambiado en pacientes con NF, lo que provoca un cambio en la prescripción de antibióticos. El tratamiento oral, en pacientes de bajo riesgo, se convirtió en una opción con el advenimiento de nuevos antibióticos orales de amplio espectro. El potencial del tratamiento oral y los efectos perjudiciales de la hospitalización (necesidad de vía de acceso intravenosa, exposición a organismos resistentes a fármacos) así como, también, un mayor conocimiento sobre la calidad de vida y la satisfacción del paciente, llevó a una reevaluación del tratamiento de pacientes NF.⁸



Las guías más recientes para el tratamiento con antibióticos en pacientes neutropénicos con cáncer (Hughes 2002-IDSA) son muy cautelosas con respecto a la utilización de antibióticos orales solamente. Se recomienda seleccionar cuidadosamente los pacientes de bajo riesgo y limitar este método a los adultos, de los cuales solo algunos pueden recibir tratamiento domiciliario.^{8, 10}

Por más de dos décadas, combinaciones de dos o más antibióticos intravenosos han sido el “gold estándar” de la terapia antibiótica empírica. Numerosas combinaciones de penicilinas antipseudomonas (piperacilina) o cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftazidima, ceftriaxone, cefepime) más aminoglucósido (amikacina) han sido frecuentemente utilizados. Sin embargo, regímenes que contienen aminoglucósidos están asociados con toxicidad renal, especialmente, en pacientes que concomitantemente reciben otros agentes tóxicos y requieren monitoreo de los niveles de drogas.¹²

Si la fiebre y neutropenia persisten después de 7 días, en pacientes inmunodeprimidos, debería iniciarse el tratamiento empíricamente con antimicóticos como la anfotericina B.⁹

Las guías más recientemente publicadas y desarrolladas por la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomiendan la prevención primaria con factores estimulantes de colonias en pacientes con >20% de



riesgo de NF, en los pacientes que reciben quimioterapia asociada con el 10 al 20% de riesgo de NF y con factores de riesgo: edad >65 años, porque se ha demostrado beneficio en la sobrevida.^{15, 22, 23, 24}



CAPÍTULO III

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia, las características clínicas y de laboratorio de pacientes entre 18 y 50 años de edad diagnosticados de neutropenia febril e ingresados en el Departamento de Oncología Clínica del Instituto SOLCA-Cuenca entre octubre de 2008 y septiembre de 2009.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia de pacientes con neutropenia febril y la estratificada por sexo, grupo etario, tipo de tumor y terapéutica antineoplásica empleada.
- Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con neutropenia febril y clasificar según el modelo de predicción de riesgo de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC).



CAPÍTULO IV

DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. DISEÑO GENERAL

Se realizó un estudio descriptivo con datos obtenidos de las historias clínicas de pacientes entre 18 y 50 años de edad con diagnóstico de neutropenia febril, ingresados en el Departamento de Oncología Clínica del Instituto SOLCA-Cuenca, desde octubre de 2008 a septiembre de 2009.

4.2. ÁREA DE ESTUDIO

La investigación se llevó a cabo en el Instituto del Cáncer de SOLCA-Cuenca, provincia del Azuay; es un establecimiento de referencia del Sur del País, especializado en patologías oncológicas, cuenta con alta tecnología y personal especializado; se incluye las especialidades de oncología pediátrica, oncología clínica, cirugía oncológica, patología clínica y especialidades anexas: medicina interna, gastroenterología, cardiología, terapia intensiva, ginecología e infectología.

4.3. UNIVERSO

El Universo estuvo conformado por los pacientes entre 18 y 50 años de edad, fueron 235 pacientes, ingresados en el Departamento de



Oncología Clínica del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, durante octubre de 2008 a septiembre de 2009.

4.4. DEFINICIÓN DE CASO

Pacientes de 18 a 50 años de edad con diagnóstico de egreso de neutropenia febril, que en la descripción de las historias clínicas se encontraron datos para el diagnóstico: Recuento absoluto de neutrófilos $<1500/\text{mm}^3$, más temperatura oral igual ó mayor a 38.3°C .

4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Fueron incluidos en el estudio los pacientes oncológicos, ingresados en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, durante octubre de 2008 a septiembre de 2009, mayores de 18 años de edad, menores a 50 años, con diagnóstico de neutropenia febril según la presencia de un RAN < 1500 neutrófilos/ mm^3 , presencia de alza térmica igual o mayor a 38.3°C .

Fueron excluidos los pacientes que presentaron neutropenia con temperatura bucal menor a 38.3°C .

4.6. FUENTE DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información obtenida se recolectó en un formulario (Anexo 1), elaborado para el propósito. Los datos se transcribieron de las historias clínicas al formulario respectivo.



4.7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Años	18 - 29 años 30 - 50 años
Sexo	Características fenotípicas del ser humano que diferencien hombre de mujer.	Características fenotípicas.	Masculino Femenino	Masculino Femenino
Riesgo adverso para la salud en pacientes neutropénicos	Agrupación de características clínicas y de laboratorio que ayudan a clasificar el riesgo.	Características clínicas y de laboratorio.	Escala MASSC. (Anexo 2)	Riesgo bajo Riesgo alto
Condición fisiológica de los glóbulos blancos en sangre periférica	Elementos formes de la sangre que, en número adecuado, protegen al organismo de padecer infecciones.	Recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica.	Recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica.	Neutropenia leve: 1000 - 1500/mm ³ Neutropenia moderada: 500 - 999/mm ³ Neutropenia severa: <500/mm ³
Tipo de tumor al momento del diagnóstico	Neoformaciones relacionadas con células y de otros tejidos.	Neoformaciones relacionadas con células sanguíneas y otros tejidos.	Neoformaciones hematológicas y de otros tejidos.	Hematológica Tumor sólido
Tipo de tratamiento oncológico previo	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o alivio del cáncer.	Medios de tratamiento.	Tipo de tratamiento empleado.	-Quimioterapia -Radioterapia -Quimioradioterapia -Enfermedad de base -Mantenimiento.
Foco	Sitio probable	Clínica y	Clínica y	Si



infeccioso	donde se origina la infección demostrado con la clínica y exámenes complementarios.	exámenes complementarios que demuestran probable infección.	exámenes complementarios: -Rx tórax -Ex. Orina -Hemocultivo -Urocultivo	No
Mucositis	Inflamación aguda de la mucosa orofaríngea , a consecuencia de los tratamientos para cáncer como radioterapia, quimioterapia, o ambas.	Determinada por el grado de inflamación.	Grado de inflamación según sintomatología clínica. grado I: Eritema leve grado II: Eritema, úlcera, puede ingerir sólidos. grado III: Úlceras, puede ingerir sólo líquidos. grado IV: No es posible la alimentación.	grado I grado II grado III grado IV
Ambiente físico en el que recibió el diagnóstico de neutropenia febril	Ambiente físico.	Determinado por el ambiente físico.	Tipo de ambiente.	Ambulatorio Hospitalizado
Condición del paciente al momento del alta	Condición de vivo o fallecido como el paciente egresó luego de recibir el tratamiento de neutropenia febril.	Tipo de condición al momento del alta.	Tipo de condición.	Mejorada Fallece

4.8. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

El procesamiento, tabulación y análisis de la información obtenida de los formularios se realizó mediante la elaboración de una base de datos en el



software Statistical Package of Social Science 17.0 (SPSS 17.0). Se realizó tablas de frecuencia y porcentajes. La diferencia de frecuencias de neutropenia febril según sexo, grupo etáreo, tipo de tumor y tipo de tratamiento se realizó con el estadístico chi cuadrado y su respectiva P.

4.9. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizó previa aprobación, del protocolo 023, con fecha 30 de julio de 2009, por la Comisión Académica de la Especialidad del Postgrado de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

La información obtenida fue manejada con absoluta confidencialidad. Para esto, se implementó la codificación de registros y archivos, de tal manera que, únicamente tuvo acceso a la misma el personal de la investigación.

Los resultados finales fueron analizados de tal forma que no comprometió la integridad física, intelectual y moral de los participantes.

La información recopilada es veraz y verificable, pudiendo ser comprobada por cualquier persona ó autoridad del Hospital y/o Universidad que estuvieren interesados en auditar, sin que esto pueda repercutir negativamente en la integridad física, intelectual o moral de los participantes.



CAPÍTULO V
RESULTADOS

5.1. RESULTADOS GENERALES

5.1.1. Características generales del grupo de estudio

Se estudió un universo de 235 pacientes, ingresados en el Departamento de Oncología Clínica del Instituto SOLCA-Cuenca.

5.1.2. Sexo

La mayoría de pacientes fueron de sexo femenino (n= 159, el 67.7%). La diferencia con los pacientes de sexo masculino (n= 76, el 32.3%) fue significativa (p=0.000) (Tabla 1).

**Tabla 1. Distribución del grupo de estudio según sexo,
Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009**

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	76	32.3
Femenino	159	67.7
Total	235	100.0

**Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.**

5.1.3. Edad

La edad mínima fue de 18 años y la máxima de 50; la mediana de 40; el percentil 25, de 30; y el percentil 75, de 46. En el grupo entre 30 y 50



años se encontró a 179 pacientes (76.2%) y entre 18 y 30 años, a 56 (23.8%) La diferencia entre los porcentajes del grupo etario fue significativa ($p= 0.000$) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución del grupo de estudio según grupo etario, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Grupo etario (años)	Frecuencia	Porcentaje
18 – 29	56	23.8
30 – 50	179	76.2
Total	235	100.0

**Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.**

5.2. Prevalencia de neutropenia febril

La prevalencia de neutropenia febril en pacientes entre los 18 y 50 años de edad ingresados en el Departamento de Oncología Clínica del Instituto SOLCA-Cuenca fue del 23.8% (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución del grupo de estudio según la prevalencia de neutropenia febril, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Recuento de glóbulos blancos	Frecuencia	Porcentaje
Neutropenia	56	23.8
Normal	179	76.2
Total	235	100.0



Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.

5.2.1. Prevalencia de neutropenia febril según sexo

31 pacientes de sexo masculino de un total de 76 presentaron neutropenia febril, es decir, el 40.8% y 25 mujeres de 159 pacientes, lo que representa al 15.7% (Tabla 4).

Tabla 4. Prevalencia de neutropenia febril, según sexo, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Recuento de glóbulos blancos	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino		N°	%
	N°	%	N°	%		
Neutropenia	31	40.8	25	15.7	56	23.8
Normal	45	59.2	134	84.3	179	76.2
Total	76	100.0	159	100.0	235	100.0

Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.

5.2.2. Prevalencia de neutropenia febril, según grupo etario

De los 56 pacientes incluidos en el grupo entre 18 y 29 años de edad, 34 (60.7%) presentaron neutropenia febril y 22 de los 179 pacientes, el 12.3% con edad comprendida entre 30 y 50 años. La diferencia fue significativa ($p= 0.000$) (Tabla 5).



Tabla 5. Prevalencia de neutropenia febril, según grupo etario, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Recuento de glóbulos blancos	Grupo etario (años)				Total	
	18 - 29		30 - 50		N°	%
	N°	%	N°	%		
Neutropenia	34	60.7	22	12.3	56	23.8
Normal	22	39.3	157	87.7	179	76.2
Total	56	100.0	179	100.0	235	100.0

Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.

5.2.3. Prevalencia de neutropenia febril, según tipo de tumor

De 72 pacientes con diagnóstico de enfermedad hematológica, 47 (65.3%) presentaron neutropenia febril y 9 de 163 pacientes con diagnóstico de tumor sólido, es decir, el 5.5%. La diferencia fue significativa ($p= 0.000$) (Tabla 6).

Tabla 6. Prevalencia de neutropenia febril, según tipo de tumor, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Recuento de glóbulos blancos	Tipo de tumor				Total	
	Hematológico		Sólido		N°	%
	N°	%	N°	%		
Neutropenia	47	65.3	9	5.5	56	23.8
Normal	25	34.7	154	94.5	179	76.2
Total	72	100.0	163	100.0	235	100.0



Fuente: historias clínicas.

Elaborado por la autora.

5.2.4. Prevalencia de neutropenia febril, según tipo de tratamiento antineoplásico

De 173 pacientes que recibieron terapia antineoplásica con quimioterapia, 46 (26.6%) presentaron neutropenia febril y 10 casos (16.1%) de 62 pacientes, recibieron otro tipo de tratamiento (radioterapia, quimioradioterapia, medicación para la enfermedad de base y tratamiento de mantenimiento). La diferencia no fue significativa ($p= 0.097$) (Tabla 7).

Tabla 7. Prevalencia de neutropenia febril, según tipo de tratamiento antineoplásico, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Recuento de glóbulos blancos	Tipo de tratamiento				Total	
	Quimioterapia		Otros		N°	%
	N°	%	N°	%		
Neutropenia	46	26.6	10	16.1	56	23.8
Normal	127	73.4	52	83.9	179	76.2
Total	173	100.0	62	100.0	235	100.0

Fuente: historias clínicas.

Elaborado por la autora.

5.3. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con neutropenia febril



5.3.1. Ambiente físico en el que los pacientes fueron diagnosticados de neutropenia febril

De los 56 pacientes con diagnóstico de neutropenia febril, 32 (57.1%) ingresaron al Departamento de Oncología Clínica desde sus domicilios y 24 (42.9%) fueron diagnosticados durante su hospitalización. (Tabla 8)

Tabla 8. Distribución de los pacientes con neutropenia febril, según el ambiente físico en el que fueron diagnosticados, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Ambiente físico en el que se diagnosticó neutropenia febril	Frecuencia	Porcentaje
Hospitalizado	24	42.9
Ambulatorio	32	57.1
Total	56	100.0

Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.

5.3.2. Localización del foco infeccioso de los pacientes con neutropenia febril

En 46 pacientes (82.1%) de los 56 diagnosticados de neutropenia febril, se localizó el probable origen del foco infeccioso. El más frecuente fue el aparato respiratorio, en 23 pacientes (50.0%), seguido por el aparato digestivo, 10 casos (21.7%) y, en menor número y porcentaje, otros focos: orofaríngeo, aparato urinario y piel (Tabla 9).



Tabla 9. Distribución de los pacientes con neutropenia febril, según probable origen del foco infeccioso, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Foco de infección	Frecuencia	Porcentaje
Respiratorio	23	50.0
Digestivo	10	21.7
Orofaríngeo	5	10.9
Urinario	4	8.7
Piel	4	8.7
Total	46	100.0

Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.

5.3.3. Grados de presentación de mucositis en los pacientes con neutropenia febril

Se diagnosticó de mucositis a 24 pacientes (42.9%) y se los clasificó en diferentes grados (Tabla 10)



**Tabla 10. Distribución de los pacientes con neutropenia Febril,
según grados de mucositis, Departamento de Oncología Clínica,
SOLCA-Cuenca, 2008-2009**

Grado de Mucositis	Frecuencia	Porcentaje
Grado 1	6	25.0
Grado 2	7	29.2
Grado 3	7	29.2
Grado 4	4	16.6
Total	24	100.0

Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.

5.3.4. Exámenes de laboratorio realizados a los pacientes con neutropenia febril

5.3.4.1. Hemocultivo

Se realizó hemocultivos al 100% de los pacientes y se encontró positivo en 14 de ellos (25.0%) (Tabla 11).



Tabla 11. Distribución de los pacientes con neutropenia febril, según resultado del hemocultivo, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Resultados de hemocultivo	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	42	75.0
Positivo	14	25.0
Total	56	100.0

Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.

5.3.4.2. Urocultivo

Se realizó urocultivo al 100% de los pacientes y se encontró positivo en 4 casos (7.1%). (Tabla 12)

Tabla 12. Distribución de los pacientes con neutropenia febril, según resultado del urocultivo, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Resultados de urocultivo	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	52	92.9
Positivo	4	7.1
Total	56	100.0

Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.



5.3.5. Radiografía de tórax realizada a los pacientes con neutropenia febril

Se realizó radiografía de tórax al 100% de los pacientes y se encontró positivo para neumonía en 10 casos (17.9%) (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de los pacientes con neutropenia febril, según resultado de radiografía del tórax, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Rx de tórax	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	10	17.9
Negativo	46	82.1
Total	56	100.0

Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.

5.3.6. Tipo de gérmenes identificados en los cultivos realizados a los pacientes con neutropenia febril

La mayoría de las muestras cultivadas (n= 38, con 67.9%) dieron resultados negativos y resultaron positivas (n=18, con 32.1%) identificándose a los siguientes gérmenes: Escherichia coli (n= 4, con 22.2%) seguido por Stafilococo aureus, klebsiella, Cándida, Levaduras, Pseudomona, Listeria, Enterococo (Tabla 14).



Tabla 14. Distribución de los pacientes con neutropenia febril, según tipo de germen identificado en los cultivos, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Tipo de germen	Frecuencia	Porcentaje
E.coli	4	22.2
Stafilococo aureus	3	16.7
Klebsiella	3	16.7
Cándida	3	16.6
Levaduras	2	11.0
Pseudomona	1	5.6
Listeria	1	5.6
Enterococo	1	5.6
Total	18	100.0

**Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.**

5.4. Clasificación de la neutropenia febril, según la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASSC)

Según la escala de la MASSC, la mayoría de pacientes neutropénicos fueron clasificados como de riesgo alto (n= 38) (Tabla 15).



Tabla 15. Distribución de los pacientes con neutropenia febril, según la clasificación de la MASSC, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Clasificación de neutropenia según la escala de MASSC	Frecuencia	Porcentaje
Riesgo bajo	18	32.1
Riesgo alto	38	67.9
Total	56	100.0

Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.

5.5. Clasificación de la neutropenia febril según el recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

La mayoría de pacientes, según el recuento absoluto de neutrófilos, fue clasificada como: grave, 43 (76.8%); moderada, 11 (19.6%) y leve, 2 (3.6%) (Tabla 16).

Tabla 16. Distribución de los pacientes con neutropenia febril, según RAN, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Clasificación de la neutropenia según el RAN	Frecuencia	Porcentaje
Leve (1000 -1500/mm ³)	2	3.6
Moderada (500 - 999/mm ³)	11	19.6
Grave (0 - 500/mm ³)	43	76.8
Total	56	100.0

Fuente: historias clínicas.



Elaborado por la autora.

5.6. Condición del paciente posterior al tratamiento de la neutropenia febril

La mayoría de pacientes, 49 (87.5%) tuvieron respuesta favorable al tratamiento médico y 7 pacientes (12.5%) fallecieron. (Tabla 17)

Tabla 17. Distribución de los pacientes con neutropenia febril, según condición posterior al tratamiento médico, Departamento de Oncología Clínica, SOLCA-Cuenca, 2008-2009

Condición posterior al tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Mejorada	49	87.5
Fallece	7	12.5
Total	56	100.0

Fuente: historias clínicas.
Elaborado por la autora.



CAPÍTULO VI

6.1. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se estudió un universo de 235 pacientes neutropénicos febriles, ingresados en el Departamento de Oncología Clínica del Instituto SOLCA-Cuenca.

Se registró una prevalencia de neutropenia febril del 23.8% (56 casos) del total de pacientes ingresados, distribuidos en pacientes con neoplasias hematológicas 47 casos (65.3%) y en pacientes con tumores sólidos, 9 casos (5.5%); reporte similar a lo encontrado en el estudio multicéntrico, tipo prospectivo, en pacientes oncológicos, en siete hospitales de la zona de Andalucía Oriental, en donde se encontraron el 70.76% de episodios de neutropenia febril en enfermos hematológicos y el 29.23% con tumores sólidos.²⁸

Gran proporción de los episodios de neutropenia ocurrieron en pacientes con factores de mal pronóstico como es la gravedad de neutropenia febril, clasificada según el recuento absoluto de neutrófilos: neutropenia grave que se presentó en un 76.8%, cifra semejante a la encontrada por Viscoli et al.,¹⁴ quienes detectaron neutropenia grave en el 73.6% de los casos. A más, neutropenia moderada, 19.6% y leve, 3.6 %.



La mayor presentación de neutropenia febril se dio en el grupo cuya edad oscila entre los 18 a 29 años, con 34 casos (60.7%), en comparación con el grupo de 30 a 50 años de edad, con 22 casos (12.3%). En relación con el género, el masculino es el más afectado, con un 40.8%.

La neutropenia febril, como consecuencia del tratamiento previo que recibieron, estuvo relacionada con quimioterapia en 46 casos (26.6%) y con otros tratamientos (radioterapia, quimioradioterapia, tratamiento de mantenimiento) 10 casos (16.1%), corresponde con lo publicado en la bibliografía, donde los pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia desarrollan neutropenia febril, en un 40%.^{1,3}

Los reportes sobre las tasas de mortalidad general en pacientes neutropénicos son, por lo general, bajos y oscilan entre 3.3 al 5.8%.²¹ Sin embargo, en el estudio realizado, se obtuvo una tasa de mortalidad general del 12.5%. Una posible explicación a este aumento de la mortalidad general podría ser el hecho de que, actualmente, en este Instituto SOLCA-Cuenca, se ha instaurado nuevos protocolos de quimioterapia que provocan mieloablación intensa;³¹ así como, también, la introducción del trasplante de médula ósea que, anteriormente, no se realizaba.

Documentar la infección no siempre es posible; según el Centro de Cáncer M. D. Anderson de la Universidad de Texas, se identifica el foco clínico en un 47% de los pacientes con neutropenia febril, mientras que el



53% restante se considera como fiebre de origen desconocido.²⁴ La detección de la infección, en esta investigación, fue de 46 casos (82.1%) dependientes de los focos infecciosos: respiratorio (41.1%) y digestivo (17.9%) semejante a lo reportado por Santolaya³ y los estudios realizados por la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer).^{12, 14, 24} Se encontró un 10% de fiebre de origen desconocido, que está en desacuerdo con lo publicado en la bibliografía.³⁵

A pesar del considerable progreso en el manejo de los episodios de NF en los pacientes oncológicos, la infección bacteriana continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en este grupo.^{5, 25, 27}

La confirmación microbiológica resulta insuficiente, en un 20 a 30% se logra demostrar una infección bacteriana y esta difiere de un centro a otro.³⁵ El aislamiento de microorganismos a partir del hemocultivo, permite el diagnóstico certero de una infección como causa de fiebre. En el 25% de los episodios de este estudio se documentó hemocultivos positivos, frecuencia similar a la publicada en la literatura: 22 a 35%.^{36, 44}

La mayor parte de los trabajos de investigación han documentado un aislamiento correspondiente al 60-70% de cocos gram positivos;³² predominio que puede explicarse por el mayor uso de catéteres intravasculares, quimioterapias más enérgicas y el uso de quimioprofilaxis con quinolonas.³¹ Los resultados en este trabajo no son coincidentes con este fenómeno ya que la mayoría de aislamientos fueron bacterias gram



negativas, por lo que se mantuvo el tratamiento antibiótico empírico, salvo en los que, por criterio clínico, se consideró, de manera oportuna, rotar el esquema antibiótico a uno de espectro más amplio que el tratamiento inicial.

La evidencia médica actual recomienda el uso del modelo MASCC como escala validada para clasificar el riesgo de complicaciones de los pacientes con neutropenia febril.¹⁴ Por su simplicidad y porque permite identificar en primera instancia con alta sensibilidad a los pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones médicas serias, este sistema de clasificación es útil en la práctica médica diaria.⁴⁰ Con su aplicación en el presente estudio se obtuvo: neutropenia de riesgo alto, un 67.9% y de riesgo bajo, 32.1%. La explicación de estos resultados se debe a las características de los pacientes incluidos: predominio de enfermedad hematológica de base y con neutropenias severas.

6.2. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de neutropenia febril fue del 23.8%; fue más frecuente en los hombres, en las personas jóvenes (entre los 18 a 29 años de edad), en los que tenían tumor hematológico y en los que recibían tratamiento con quimioterapia.
2. La mayoría de pacientes diagnosticados de neutropenia febril recibieron tratamiento ambulatorio; en el aparato respiratorio y digestivo se localizaron la mayor frecuencia de los focos



infecciosos; mucositis se diagnosticó en menos del 50% de los casos; los hemocultivos, los urocultivos, la radiografía de tórax dieron resultados positivos en menos del 25.0%. En el 32.1% de las muestras cultivadas se aislaron gérmenes, el más frecuente fue la *Escherichia coli*.

3. Según la clasificación de MASSC, la mayoría fueron considerados como de riesgo alto y según el recuento absoluto de neutrófilos, como graves.
4. La mortalidad por neutropenia febril fue del 12.5%

6.3. RECOMENDACIONES

1. Aplicar la escala del modelo de predicción de riesgo de la MASCC en todos los pacientes que tengan diagnóstico de neutropenia febril para priorizar a los que necesiten un tratamiento hospitalario urgente y para la aplicación de un tratamiento ambulatorio en aquellos identificados como de riesgo bajo.
2. Efectuar una vigilancia microbiológica continua, que permita conocer la epidemiología local de las bacterias prevalentes y sus patrones de resistencia.
3. Protocolizar los esquemas de tratamiento antimicrobiano según la gravedad y la estratificación de riesgo de la neutropenia febril.



BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartzberg L. Neutropenia: Etiology and Pathogenesis. Overview and Current Therapies. *Clin Corn* 2006; 8 (Supl 5): 12-18.
2. Ochoa J. Neutropenia febril: Perspectivas del tratamiento ambulatorio. Programa: Uso racional de antibióticos. Modulo 5. 2006: 7-24.
3. Santolaya M, Rabagliati B, Bidart T, Paya E. Consenso. Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (Supl 2): 80.
4. Mandell G. The Febrile Cancer Patient. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. 2005.
5. Broglia N. et al. Estudio descriptivo de episodios de neutropenia febril en pacientes con tumores sólidos en un centro privado de Córdoba. *Oncol Clín* 2002; 8 (1): 827-830.
6. Ibañez L. et al. Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 869-874.
7. Rabagliati B. et al. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chil Infect* 2009; 26 (2): 106-113.
8. Vidal L, Paul M, Ben-Dor I, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Tratamiento antibiótico oral vs intravenoso para la neutropenia febril en pacientes con cáncer. *Up Todate. Biblioteca Cochrane Plus* 2007.



9. Roberth L, Baehner M. Overview of neutropenia. Up Todate August 2007.
10. Kenneth V, Rolston I. 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 Infec Dis 2004; 39: 44–8.
11. Gary H, Lyman M. Risks and Consequences of Chemotherapy-Induced Neutropenia. Clin Corn 2006; 8 (Supl 5): 12-18.
12. Marchetti O, et al. Infections in the Neutropenic Cancer Patient. Infect Dise 2nd ed. Mosby; 2004.
13. Hsieh M, Everhart J. Prevalencia de Neutropenia en la población de EE.UU.: edad, sexo, consumo de tabaco y diferencias étnicas. Ann Intern Med. 2007; 146 (7): 486-92.
14. Viscoli C. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. Clin Infec Dis 2005; 40: 240-245.
15. Gregory K, Robins M. Fever in the neutropenic adult patient with cancer. Up ToDate August 2007.
16. DiMaio M, et al. Chemotherapy Induced Neutropenia and Treatment Efficacy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A pooled Analysis of Three Randomized Trials. Lancet Oncol. 2005; 6: 669-677.
17. Bergh J. Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer “one fits all” Breast. 2005; 14: 564-569.



18. Carmona A, et al. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncol (Barc.)* 2006; 29 (5).
19. Mateos M, Arguiñano J, Ardaiz M, Oyarzábal F. Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2005;28(1): 59-81.
20. Picazo J. Management of the febrile neutropenic patient. *Inter Jour of Antim Agen* 2005; 26: 120-122.
21. Gómez C, et al. Factores de Mal Pronóstico en Pacientes con Neutropenia al Inicio del Episodio Febril. Departamento de Medicina Interna, Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires. *Medic (Buenos Aires)* 2006; 66: 385-391.
22. Crawford J, et al. Myeloid growth factors clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005; 3: 540-555.
23. Lyman G. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: A review of the evidence. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005; 3: 557-571.
24. Cameron D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors. *Eur J Cancer.* 2006; 42: 2433-2453.
25. Hughes W, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.



26. Manterota A, et al. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27: 33-43.
27. Blot F, Cordonnier C, Buzin A, Nitenberg G, Schlemmer B, Bastuji-Garin S. Severity of illness scores: Are they useful in febrile neutropenic adults patients in hematology wards. A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2001; 29: 2125-2131.
28. Garrido, et al. Estudio multicéntrico del tratamiento empírico de la neutropenia febril en el enfermo oncohematológico. *Farm Hosp* 2000;24(5):304-313.
29. Lyman GH, et al. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *The Oncologist*. 2005; 10:247-437.
30. Hurtado P, Tigre P, Monsalve P, Jerves M. Neutropenia Febril en los pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca 1996-1999. *TUMORES Rev Méd (Cuenca)* 2001; 2: 19-25.
31. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 25-31.
32. Puga B, et al. Neutropenia febril de alto riesgo en leucemia aguda. Experiencia en un hospital público: Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas del Adulto (PANDA), Hospital del Salvador, 1991-2001. *Rev Méd Chile* 2003, 131: 1023-1030.



33. Vencer S, Salepci T. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect* 2003; 47: 65-72.
34. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes) *Support Care Cancer* 2006 14: 763-9.
35. Santolaya M, et al. Prospective multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415-3421.
36. Klastersky J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agen* 2007; 30: 51-59.
37. Díaz-Pedroche C, y col. Evaluación individualizada del riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19 (2): 117-129.
38. Bucaneve G, et al. Guidelines from the first European Conference on infections in Leukemia. *Europ. Jour Can*, 2007; 5:1-60.
39. Londoño A. Tratamiento ambulatorio del paciente con neutropenia febril. *Latreia rev fac med univ Antioquia* 2008; 21.
40. Kern W. Risk assessment and treatment of lowrisk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 533-540.



41. Feld R. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis.* 2001; 14: 415-22.
42. Capo G, Waltzman R. Managing hematological toxicities. *J Support Oncol.* 2004; 2: 65–79.
43. National Comprehensive Cancer Network. 2009. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Fever and neutropenia. Version 1.2009.
44. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1144-5.



ANEXOS

ANEXO 1

**UNIVERSIDAD DE CUENCA.
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA.
FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS:**



Prevalencia y estratificación de riesgo de neutropenia febril. SOLCA-Cuenca

NOMBRE: _____ HC: _____

SEXO: Femenino _____ Masculino _____ EDAD: _____

ENFERMEDAD DE BASE: _____ Controlada _____ No controlada _____

SIGNOS VITALES: TA _____ T⁰ _____ LABORATORIO: RAN _____

TRATAMIENTO ONCOLOGICO PREVIO: Quimioterapia _____ radioterapia _____

Quimioradioterapia _____ Mantenimiento _____

Tiempo luego del último ciclo _____ Hospitalizado _____ Ambulatorio _____

COMORBILIDAD: No _____ MUCOSITIS: No _____ Grado I _____ Grado II _____

Diabetes _____ EPOC _____ Grado III _____ Grado IV _____

Renal _____ Cardíaca _____ Otras _____

DOCUMENTACION FOCO INFECCIOSO: Sí _____ No _____

Clínicamente documentado: No _____ Sí _____ Respiratorio _____ Digestivo _____
Urinario _____ Piel _____ Otro _____

Microbiológicamente documentado: No _____ Sí _____ Bacteriano _____

Hemocultivo _____ Micótico _____

Urocultivo _____

EMO: Positivo _____ Negativo _____

Rx Tórax: Positiva _____ Negativa _____

ESQUEMA DE TRATAMIENTO:

Esquema inicial: _____ Antimicótico _____ Antiviral _____

Esquema modificado según cultivo _____

Factor estimulante colonias _____ N⁰ dosis _____

Condición: Favorable _____ No favorable _____

DURACION NEUTROPENIA _____

NEUTROPENIA: Riesgo bajo _____

Riesgo alto _____

DIAS HOSPITALIZACION _____

Responsable _____



ANEXO 2

Sistema de puntuación para identificar los pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo. Índice MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)

Características	Puntuación
Extensión de la enfermedad:	
- Ausencia de síntomas	5
- Síntomas leves	5
- Síntomas moderados	3
No hipotensión	5
No EPOC	4
Tumor sólido o no infección fúngica	4
No deshidratación	3
Ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad menor 60 años	2

El cálculo MASCC igual ó mayor a 21 (con un máximo puntaje de 26) indica a pacientes de bajo riesgo. Por lo tanto, un puntaje menor a 21 corresponde a riesgo alto.



ANEXO 3

ASPECTOS ÉTICOS

Manejo bioético de los datos

El presente proyecto de investigación titulado Prevalencia y estratificación de riesgo de neutropenia febril en pacientes con quimioterapia. Instituto SOLCA-Cuenca, octubre de 2008 a septiembre de 2009. Estará basado en la recolección de datos en forma retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión antes mencionados.

La información obtenida es absolutamente confidencial. Para esto se implementaran las respectivas medidas necesarias, como codificación de registros y archivarlos de forma segura, de tal manera que únicamente tendrán acceso el personal de investigación.

Los resultados finales serán socializados sin que esto repercuta en forma negativa sobre la integridad física, intelectual y moral de los participantes.

La información recopilada será veraz y verificable, pudiendo ser comprobada por cualquier persona, autoridad y/o institución (Hospital y/o Universidad) que estén interesados en auditar.

Dra. María Isabel Capelo Mejía
AUTORA