



I Jornada Científica de Farmacología y Salud

NEUTROPENIA FEBRIL POST-QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON HEMOPATÍAS MALIGNAS. HOSPITAL PROVINCIAL DE CIENFUEGOS, 2019

POST-CHEMOTHERAPY FEBRILE NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH MALIGNANT HEMOPATHIES. CIENFUEGOS GENERAL HOSPITAL, 2019

Diana Laura García Pérez¹; Diana Laura García Guirola²; Mario Miguel Gómez Rodríguez³

1 Estudiante de quinto año de la carrera de Medicina. Alumna ayudante en la especialidad de Oncología. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-393X>. Correo: diana.laura981211@gmail.com. Teléfono: 54166717

2 Estudiante de quinto año de la carrera de Medicina. Alumna ayudante en la especialidad de Pediatría. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-2098>

3 Estudiante de quinto año de la carrera de medicina. Alumno ayudante en la especialidad de Ortopedia y Traumatología. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1236-160X>

RESUMEN

Introducción: La neutropenia febril es una complicación de la quimioterapia en pacientes con hemopatías malignas. **Objetivo:** Determinar las características de los eventos de neutropenia febril post-quimioterapia en pacientes con hemopatías malignas, en el Hospital Provincial de Cienfuegos durante el año 2019. **Métodos:** estudio observacional, descriptivo longitudinal y retrospectivo de un universo de 29 eventos de neutropenia febril post-quimioterapia en 18 pacientes con hemopatías malignas atendidos en el Hospital Provincial de Cienfuegos, durante el año 2019. Se recopilaron variables como sexo,

grupos etarios y comorbilidades. Se elaboró una base de datos en el software SPSS versión 15.0 para representar los datos. **Resultados:** Predominó el sexo masculino (72,2%); grupo etario entre 35 y 59 años (44,4%); linfomas no Hodgkin agresivos como diagnóstico (38,9%) y ausencia de comorbilidades (66,7%). Mayormente los eventos de neutropenia (96,5%) fueron graves, motivados por la terapia inducción (3+7 y 2+5) a la remisión en pacientes con leucemias agudas (24,1%). En cinco episodios se documentó la infección por imágenes y en ninguno por microbiología. La amikacina y cefalosporinas, no ceftazidima, fueron la antibioticoterapia inicial más común (51,7%). Fallecieron cuatro pacientes (22,2 %) menores de 60 años, con linfoma no Hodgkin agresivo, y recuento absoluto de neutrófilos menor de $500 \times 10^9/L$. Frecuentó la infección en el sistema respiratorio. **Conclusiones:** Mayormente los eventos de neutropenia se presentaron en hombres, entre 35 y 59 años, con linfoma no Hodgkin. La infección se documentó en pocos casos. La mortalidad es alta en estos pacientes.

Palabras clave: NEUTROPENIA FEBRIL, HEMOPATÍA MALIGNA, QUIMIOTERAPIA.

ABSTRACT

Introduction: Febrile neutropenia is a complication of chemotherapy in patients with malignant hemopathies. **Objective:** To determine the characteristics of post-chemotherapy febrile neutropenia events in patients with malignant hemopathies, at the Cienfuegos General Hospital during the year 2019. **Methods:** observational, descriptive longitudinal and retrospective study of a universe of 29 post-chemotherapy febrile neutropenia events in 18 patients with malignant hemopathies treated at the Cienfuegos General Hospital, during 2019. Variables such as sex, age groups and comorbidities were collected. A database was prepared in SPSS version 15.0 software to represent the data. **Results:** Male sex predominated (72,2%); age group between 35 and 59 years (44,4%); aggressive non-Hodgkin lymphomas as a diagnosis (38,9%) and absence of comorbidities (66,7%). Neutropenia events (96,5%) were mostly severe, motivated by induction therapy (3+7 and 2+5) to remission in patients with acute leukemia (24.1%). In five episodes, the infection was documented by images and in none by microbiology. The amikacin and cephalosporin (excluding ceftazidime) was the most common initial antibiotic therapy (51.7%). Four younger than 60 years patients died (22,2%), complaining

of aggressive non-Hodgkin lymphoma, and count absolute neutrophils less than $500 \times 10^9/L$. The most common infection was in the respiratory system. **Conclusions:** Neutropenia events occurred mostly in men, between 35 and 59 years, with non-Hodgkin lymphoma. The infection was documented in few cases. Mortality is high in these patients.

Key words: FEBRILE NEUTROPENIA, MALIGNANT HEMOPATHY, CHEMOTHERAPY.

INTRODUCCIÓN

Actualmente el cáncer es uno de los problemas de salud más graves de la humanidad. Está en los primeros lugares como causa de muerte en los países desarrollados y en vías de desarrollo (segunda causa de mortalidad en los Estados Unidos), su tendencia seguirá en ascenso y ocupará el primer lugar como causa de muerte en muchos países para el año 2025, a menos que se tomen medidas para su control.¹

En América Latina la incidencia por cáncer es menor (tasa estandarizada por edad de 163 por 100 000 habitantes) en comparación con Europa (264 por 100 000) o con los Estados Unidos (300 por 100 000), pero es causa de alta mortalidad, considerada en esta parte del continente la tercera causa de muerte.¹

En Cuba en el año 2018 hubo una ligera disminución de las defunciones por tumores malignos respecto al año 2017 con 24 902 y 25 232 respectivamente y aun así ocupó el segundo lugar dentro de las 35 primeras causas de muerte en del país donde representó la provincia de Cienfuegos aproximadamente el 4% con 995 defunciones.²

El cáncer es el resultado de 2 procesos sucesivos: la proliferación descontrolada de un grupo de células y la posterior adquisición de la capacidad invasiva, que permiten migrar y colonizar otros tejidos y órganos, los cuales producen metástasis. Se puede clasificar en tumores sólidos (forman una masa anormal de tejido que no contienen quistes ni partes líquidas) y tumores líquidos (no forman masas).^{3; 4}

En últimos años se ha convertido en una enfermedad crónica debido al progreso en prevención, detección temprana y tratamiento con nuevos fármacos y tecnología de avanzada; pero a su vez los antineoplásicos provocan numerosas reacciones adversas. El uso de tratamiento antineoplásico tiene 2 objetivos: uno, dirigido al control local por

medio de cirugía y radioterapia; otro, que busca erradicar enfermedad sistémica mediante quimioterapia, terapia biológica, entre otros. Los quimioterápicos más comunes destruyen las células que se dividen rápidamente, por lo que la quimioterapia puede dañar células normales con esta característica, como las de la médula ósea, y provocar depresiones del sistema hematopoyético, entre estas: neutropenia febril (NF).^{3; 5}

La NF es la situación clínica del paciente con recuento de neutrófilos de 1500 o menos por $10^9/L$ y donde se ha demostrado objetivamente una temperatura aislada mayor de $38.5^{\circ}C$, o ha sido de $38^{\circ}C$ en 3 tomas hechas en un periodo de 24 horas separadas entre sí al menos por 4 horas. Mayormente los casos documentados son pacientes con enfermedades hematológicas (80% de los ciclos de quimioterapia) como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin agresivo o alto grado de malignidad, linfoma no Hodgkin indolente, mieloma múltiple y otros mieloproliferativos crónicos; mientras las personas con cánceres de órganos sólidos la desarrollan entre 10% y 50% de los ciclos.^{4; 5}

Su duración y severidad depende de los principales factores de riesgo para su desarrollo, como: utilización reciente de quimioterapia intensiva, estado de la enfermedad de base en el momento de evaluación, defectos de inmunidad celular y humoral, presencia de catéteres venosos, sonda urinaria o ventilación mecánica, pérdida de barreras mucocutáneas, y comorbilidades como enfermedades renales y cardiovasculares (hipertensión arterial), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía, infección micótica previa y sepsis.^{3; 6; 7}

La neutropenia grave es el recuento $<500 \times 10^9/L$, moderada entre $500-1000 \times 10^9/L$ y leve entre $1000-1500 \times 10^9/L$. En ocasiones no se muestran bien documentada la etiología de la enfermedad infecciosa, sólo aparece en 20 % al 30 % de los episodios febriles y los sitios más usuales son el tracto intestinal, los pulmones y la piel.^{1; 3; 4}

El enfoque clínico de un paciente con neutropenia febril de alto riesgo sigue las recomendaciones del método clínico, donde la historia clínica y la realización del exhaustivo examen físico orientan en la búsqueda microbiológica del laboratorio. Los exámenes diagnósticos están encaminados a detectar el foco infeccioso, su etiología y medir los parámetros para predecir los riesgos. Se realizarán estudios de laboratorio

como hemograma, eritrosedimentación y química sanguínea; microbiológicos como hemocultivos, heces fecales, orina, secreciones de piel, tejidos blandos, secreciones respiratorias y líquido cefalorraquídeo; y estudios imagenológicos como radiografía o tomografía de tórax en pacientes con síntomas respiratorios; y ecografía en sintomatología abdominal.⁶

En el tratamiento antimicrobiano se utilizan fármacos de administración intravenosa de amplio espectro acorde con la epidemiología y patrones de susceptibilidad antimicrobiana de cada institución. Los más utilizados son las quinolonas en monoterapia (ofloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino) o en combinación con una penicilina activa frente a grampositivos (amoxicilina/sulbactam, amoxicilina/ácido clavulánico). Para el tratamiento antibiótico empírico el cefepime (monoterapia), piperacilina/tazobactam, imipenem/cilastatina o meropenem es tan efectiva como la combinación de betalactámicos con aminoglucósidos o con glucopéptidos.^{5; 6}

Si persiste la fiebre después de 5-7 días de tratamiento, se recomienda el uso de antifúngicos. La dificultad diagnóstica de estas infecciones y la elevada mortalidad traen consigo el tratamiento empírico de la neutropenia febril con anfotericina B. El fluconazol es alternativa para pacientes con fallo renal o que no toleren la anfotericina B.^{5; 6}

La duración del tratamiento dependerá de la evolución de la infección y la duración de la neutropenia. En estos pacientes se utiliza el factor estimulante de colonias granulocíticas (FEC-G), citocina que estimula la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas, principalmente neutrófilos, lo que evita infecciones bacterianas y fúngicas invasoras.^{5; 6}

Se llevan a cabo investigaciones para encontrar y establecer nuevos métodos efectivos de prevención, diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril; sin embargo, existen escasas investigaciones y estudios de casos sobre el tema en el país y en la provincia de Cienfuegos es inexistente. Por ello surge la siguiente interrogante como problema de investigación ¿Cuáles son las características de los eventos de neutropenia febril post-quimioterapia en pacientes con hemopatías malignas en el Hospital Provincial de Cienfuegos durante el año 2019?

OBJETIVO

1. Determinar las características de los eventos de neutropenia febril post-quimioterapia en pacientes con hemopatías malignas, en el Hospital Provincial de Cienfuegos durante el año 2019.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo longitudinal y retrospectivo del 1ro de enero de 2019 a 31 de diciembre de 2019 de un universo conformado por 29 eventos de neutropenia febril post-quimioterapia, en 18 pacientes con hemopatías malignas, diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología del Hospital General Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”. Se estudió todo el universo.

Se obtuvo la información de las historias clínicas de pacientes ingresados en el servicio de Hematología y se recopilaron variables sociodemográficas como sexo, grupo etario, comorbilidades, tipo de hemopatía maligna, tipo de esquema de tratamiento, recuento absoluto de neutrófilos, documentación de la infección, tipo de tratamiento, evolución y localización de la infección. Para el procesamiento y análisis de los datos obtenidos se creó una base de datos en el software SPSS versión 15.0; se obtuvieron las tablas como medidas de resumen de las frecuencias absolutas y relativas expresadas en número y porcentajes.

En la investigación no se realizan intervenciones en las que se involucren a los pacientes, solamente se trabajó con expedientes clínicos. Los datos personales de los sujetos incluidos no serán divulgados y los resultados de la investigación sólo se utilizarán con fines científicos.

RESULTADOS

La tabla 1 resume características de pacientes con hemopatías malignas que presentaron eventos de neutropenia febril post-quimioterapia. Entre los 18 pacientes investigados predominó el sexo masculino (72,2%). El grupo de edad entre 35 y 59 años fue más frecuente (44,4%). El 66,7% de los investigados no presentan ninguna comorbilidad y de los que presentan, la más frecuente es hipertensión arterial (16,7%). El linfoma no

Hodgkin agresivo (38,9%), seguido por la leucemia mieloide aguda (22,2%), es la hemopatía maligna más común.

Tabla 1. Características de los pacientes con hemopatías malignas que presentaron eventos de neutropenia febril post-quimioterapia en el Hospital Provincial de Cienfuegos en 2019. n=18

Variable	No.	%
Sexo		
Femenino	5	27,8
Masculino	13	72,2
Grupo de edades		
18 a 34	4	22,2
35 a 59	8	44,4
60 y más	6	33,3
Comorbilidades		
Asma bronquial	2	11,1
Carcinoma epidermoide	1	5,6
Cardiopatía isquémica	1	5,6
Hipertensión arterial	3	16,7
Diabetes mellitus tipo II	1	5,6
Insuficiencia cardíaca	1	5,6
Ninguna	12	66,7
Tipo de hemopatía maligna		
Leucemia linfoide aguda	2	11,1
Leucemia linfoide crónica	1	5,6
Leucemia mieloide aguda	4	22,2
Linfoma no Hodgkin agresivo	7	38,9
Linfoma no Hodgkin indolente	3	16,7
Leucemia mieloide crónica	1	5,6

Fuente: Historia clínica y formulario.

La tabla 2 resume tipo de esquema de tratamiento según recuento absoluto de neutrófilos en eventos de neutropenia febril post-quimioterapia. Todos los eventos de neutropenia febril investigados, excepto uno, constituyeron neutropenias graves con recuento absoluto de neutrófilos menor de $500 \times 10^9/L$. Sólo en un evento la neutropenia fue moderada (cifras de neutrófilos entre 500 y $1000 \times 10^9/L$), con Inhibidores de TK + terapia inducción como esquema de tratamiento. El tratamiento conformado por la terapia inducción (3+7 y 2+5) presenta mayor cantidad de eventos de neutropenia febril, lo que representa 24,1%.

Tabla 2. Tipo de esquema de tratamiento según recuento absoluto de neutrófilos en los eventos de neutropenia febril post-quimioterapia en pacientes con hemopatías malignas en el Hospital Provincial de Cienfuegos en 2019. n=29

Tipo de esquema de tratamiento	Recuento absoluto de neutrófilos					
	500 a 1000 x $10^9/L$		Menos de 500 x $10^9/L$		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Terapia inducción (3+7 y 2+5)	0	0	7	24,1	7	24,1
COAP	0	0	1	3,4	1	3,4
CHOPE	0	0	2	6,9	2	6,9
FCD	0	0	2	6,9	2	6,9
ESHAP	0	0	2	6,9	2	6,9
ICE	0	0	3	10,3	3	10,3
Hyper CVAD	0	0	5	17,2	5	17,2
GDP	0	0	1	3,4	1	3,4
Dosis altas de MTX	0	0	1	3,4	1	3,4
Dosis altas de citarabina	0	0	1	3,4	1	3,4
Inhibidores de TK+ terapia inducción	1	3,4	1	3,4	2	6,9
Inhibidores de TK	0	0	1	3,4	1	3,4
VAD	0	0	1	3,4	1	3,4

Fuente: Historia clínica y formulario.

Leyenda:

3+7: citarabina por siete días, junto con antraciclina en los tres primeros días.

2+5: citarabina por cinco días, junto con antraciclina en los dos primeros días.

COAP: ciclofosfamida, vincristina, citarabina, prednisona.

CHOPE: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y etoposide.

FCD: fludarabina, ciclofosfamida y dexametasona

ESHAP: etopósido, metilprednisolona, cisplatino y dosis altas de citarabina

ICE: Ifosfamida, carboplatino, etopósido.

Hyper CVAD: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexate, dosis altas de citarabina y metilprednisolona.

GDP: gemcitabina, dexametasona y cisplatino

MTX: metotrexate

TK: inhibidor de tirocina cinasa (nilotinib)

VAD: vincristina, adriamicina y dexametasona

De los 29 eventos se documentó la infección mediante estudios imagenológicos en cinco de ellos, mientras que ninguno por microbiología, a pesar de haberse indicado y en muchos casos realizado, este tipo de estudio. (Tabla 3)

Tabla 3. Documentación de la infección en los eventos de neutropenia febril post-quimioterapia en pacientes con hemopatías malignas en el Hospital Provincial de Cienfuegos en 2019. n=29.

Documentación de la infección	Nº	%
Por microbiología		
Sí	0	0
No	29	100
Por imágenes		
Sí	5	17,2

No	24	82,8
----	----	------

Fuente: Historia clínica y formulario.

El 51,7% de los eventos se trató con amikacina y una cefalosporina diferente a la ceftazidima. No existe asociación entre la evolución del evento de neutropenia y la antibioticoterapia inicial prescrita. No obstante, entre los casos que usaron el tratamiento sugerido en las guías del servicio (ceftazidima + amikacina y meropenem como monoterapia) no se produjeron muertes. El FEC-G se indicó en 93.1% de los casos, en 27,6% de forma profiláctica antes de la neutropenia, y como tratamiento en 65,5% de los eventos. En ambos tipos de indicaciones hay 2 eventos (6,9%) con evolución desfavorable. (Tabla 4)

Tabla 4. Tratamiento inicial según la evolución del evento de neutropenia febril post-quimioterapia en pacientes con hemopatías malignas en el Hospital Provincial de Cienfuegos en 2019. n=29

Tipo de tratamiento	Evolución				Total	
	Vivo		Fallecido		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Tratamiento antimicrobiano						
meropenem (monoterapia)	2	6,9	0	0	2	6,9
ceftazidima + amikacina	3	10,3	0	0	3	10,3
otra cefalosporina + amikacina	14	48,3	1	3,4	15	51,7
vancomicina	1	3,4	0	0	1	3,4
amikacina + metronidazol	1	3,4	0	0	1	3,4
ceftriaxona	1	3,4	0	0	1	3,4
cefepime + metronidazol	0	0	1	3,4	1	3,4
cefepime + anfotericin B	1	3,4	0	0	1	3,4
meropenem + amikacina + anfotericin B	1	3,4	0	0	1	3,4
clindamicina + amikacina	1	3,4	1	3,4	2	6,9
cefepime + vancomicina	0	0	1	3,4	1	3,4
Uso del FEC-G						

Tratamiento	17	58,6	2	6,9	19	65,5
Profiláctico	6	20,7	2	6,9	8	27,6
No	2	6,9	0	0	2	6,9

Fuente: Historia clínica y formulario.

Leyenda:

FEC-G: Factor estimulante de colonias granulocíticas

La tabla 5 resume características de los pacientes fallecidos por eventos de neutropenia febril post-quimioterapia. En el análisis de estos cuatro pacientes se observa que dos de ellos presentan entre 18 y 34 años, mientras que la otra mitad, de 35 a 59 años de edad. El 75% son hombres y como hemopatía maligna presentan linfoma no Hodgkin agresivo. El 100% presenta recuento absoluto de neutrófilos por debajo de $500 \times 10^9/L$ y las localizaciones de la infección más frecuentes fueron respiratorias y digestivas en el mismo evento de neutropenia febril.

Tabla 5. Características de los pacientes con hemopatías malignas fallecidos por eventos de neutropenia febril post-quimioterapia en el Hospital Provincial de Cienfuegos en 2019.

n=4

Característica	Fallecidos	
	Nº	%
Grupo de edades		
18 a 34	2	50
35 a 59	2	50
Sexo		
Masculino	3	75
Femenino	1	25
Tipo de hemopatía maligna		
Linfoma no Hodgkin agresivo	3	75
Leucemia mieloide aguda	1	25
Recuento absoluto de neutrófilos		
Menos de $500 \times 10^9/L$	4	100

Localización de la infección		
Respiratoria	1	25
Respiratoria + Digestiva	2	50
Inespecífica	1	25

Fuente: Historia Clínica y formularios.

DISCUSIÓN

La NF es una de las principales complicaciones a las que se enfrentan los pacientes con hemopatías malignas tras tratamientos quimioterápicos, lo que constituye un riesgo para la vida de los mismos, por lo que se torna necesario conocer datos acerca del perfil clínico y demográfico de esta población para lograr diagnóstico y tratamiento oportuno.

Este estudio concuerda con investigaciones realizadas en América Latina⁷ donde también predominó el sexo masculino, y difiere de un estudio realizado en el Instituto de Oncología y Radiobiología de La Habana que describe un predominio del sexo femenino (61,1%).⁴

El grupo etario entre 35 y 59 años fue más predominante, al igual que en un estudio de *Martínez Ávila y cols.*⁴ Sin embargo, la neutropenia febril post-quimioterapia es más frecuente en el adulto mayor debido que la absorción, distribución, activación, metabolismo y excreción de las drogas están alterados.

A pesar que las comorbilidades de los pacientes constituyen un riesgo para la aparición de neutropenia febril post-quimioterapia, 66,7% de los investigados no presentan ninguna comorbilidad, similar a un estudio de *Rabagliati y cols.*⁹. Sin embargo, su estudio difiere en la comorbilidad más frecuente, diabetes mellitus tipo II. En esta investigación fue la hipertensión arterial (16,7%) al igual que lo reportado en un estudio de *Arroyave y cols.* (22%).⁷

Estudios identifican las leucemias agudas como hemopatías malignas subyacentes con prevalencia de 53% hasta 62% en pacientes neutropénicos febriles, sin embargo, en este estudio la leucemia mieloide aguda representó 22,2%, precedido por linfoma no Hodgkin agresivo (38,9%)⁵. Concuerda con una investigación de *Martínez Ávila y cols.*⁴ donde los pacientes con linfoma no Hodgkin fueron más frecuentes (25%).

Todos los eventos de neutropenia febril investigados, excepto uno, constituyeron neutropenias graves con recuento absoluto de neutrófilos menor de $500 \times 10^9/L$, resultado similar a lo encontrado en un estudio de *Martínez Ávila y cols* (86,1%)⁴ y *Real Delor y col.* (50,9%)¹. En una investigación de *León Barrios y cols.*¹⁰ resultó que la mayoría de los citostáticos produjeron neutropenias leves seguido de moderadas y severas. En este reporte sólo se incluyeron los episodios de neutropenia que motivaron hospitalización, por tanto, los de neutropenia leve, pudieron ser más frecuentes, pero no fueron objeto del estudio.

La terapia de inducción (3+7 y 2+5) en pacientes con leucemias agudas presenta la mayoría de eventos de neutropenia febril (24,1%), similar a la literatura consultada¹¹, que refiere que la terapia de inducción tiene un riesgo mayor de 20% de desarrollar neutropenia febril (terapia mieloablativa). Esto está determinado por el uso de antraciclinas en ese tipo de terapia, que están muy vinculadas a la neutropenia (71,5%) y se manifestaron en 45% de las severas en estudio del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de La Habana.¹²

Se consiguió documentar la infección por estudios de imágenes en 17,2% de pacientes, cifra inferior a un estudio de *Hinestroza Palomino y cols.*⁸ (44,4% de radiografías de tórax positivas). No hubo documentación microbiológica a pesar de haberse indicado y en muchos casos realizado, este tipo de estudio. En otras investigaciones^{3; 13} los episodios de bacteriemia no fueron numerosos, únicamente entre 14% y 17% de los episodios se consiguió aislamiento en el hemocultivo.

El 51,7% de los eventos se trató con amikacina y una cefalosporina diferente a la ceftazidima, mientras que en un estudio de *González Mercado*³ la combinación de ceftazidima y amikacina como terapia empírica fue la más utilizada (67%).

Los tratamientos antimicrobianos más indicados inicialmente en una investigación en Santiago de Chile⁹ fueron ceftazidima o cefepime, asociados o no a aminoglucósidos, empleados también para el tratamiento de NF post-quimioterapia en este estudio, aunque esas combinaciones no resultaron las más frecuentes debido que los protocolos de tratamiento se adoptan de manera institucional acorde a las características de su población y la disponibilidad de medicamentos; en este caso fármacos antimicrobianos,

de los cuales Cuba ha sufrido un déficit, secundario al embargo económico de los Estados Unidos de América hacia la isla.

El FEC-G fue utilizado como tratamiento y de forma profiláctica en 93,3% de los eventos de neutropenia febril, mientras que en un estudio de *Rabagliati y cols.*⁹ se administró en 41,5% de los episodios. En una investigación en Paraguay³ no se utilizó el factor estimulante de colonias granulocíticas por no disponerse del mismo a nivel hospitalario, sin embargo, en este estudio, el uso de esta terapia de soporte no constituyó una limitante, mérito atribuible al desarrollo de la biotecnología cubana. Este fármaco es producido en el Centro de Inmunología Molecular (LeukoCIM) y en Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (Hebervital).

En los eventos de neutropenia febril post-quimioterapia donde se empleó el FEC-G como tratamiento, respondieron de forma positiva la mayoría, al igual que un estudio del Hospital Oncológico Docente Provincial “Conrado Benítez García” de Santiago de Cuba.¹⁰

En un estudio de *Lami Casaus y cols.*¹² 97,6% presentó una evolución favorable con la combinación de tratamiento antibiótico y de soporte, y solamente se lamentó el fallecimiento de un paciente (2,4%), mientras que en esta investigación tuvieron una evolución desfavorable, lo que resultó en el fallecimiento 4 de los pacientes estudiados, cifra elevada, por lo que deben tomarse acciones que abarquen la atención primaria de salud y los servicios de urgencias, con el objetivo de disminuirla.

La mortalidad para pacientes hospitalizados con neutropenia febril en Europa se estima en 10%¹⁵ y para Norte América, la mortalidad está entre 4% y 10%¹⁶; cifras que se encuentran por debajo de lo evidenciado en el presente estudio (22,2%), probablemente, debido a las mismas diferencias poblacionales, las características de los pacientes, tipo de malignidades, las comorbilidades y las complicaciones infecciosas. Un estudio realizado en Medellín⁷ presentó cifras ligeramente inferiores (17%), mientras que en otra investigación de *Hinestroza-Palomino y cols.*⁸ la mortalidad fue de 6%.

En un estudio de la Universidad Nacional de Itapúa en Paraguay¹ relacionan la mortalidad del neutropénico febril con la gravedad y duración del recuento de neutrófilos, la

presencia de focos infecciosos respiratorios y gastrointestinales, la edad añosa y la presencia de comorbilidades, similar a las características estudiadas en los pacientes con hemopatías malignas fallecidos por eventos de neutropenia febril post-quimioterapia en este trabajo.

En este estudio las localizaciones de la infección más frecuentes en pacientes con hemopatías malignas fallecidos por neutropenia febril post-quimioterapia fueron respiratorias y digestivas en el mismo evento de neutropenia febril, sin embargo, en muchos pacientes con neutropenia febril no es posible encontrar un foco infeccioso, pues este sólo es detectable en 20% a 30% de los casos.^{12; 16}

En otras investigaciones no se tiene en cuenta la localización de la infección en pacientes con hemopatías malignas fallecidos por neutropenia febril post-quimioterapia, ya que es una relación de variable poco estudiada y reportada en la literatura consultada, por lo que constituye, esta investigación, un aporte al estudio de esta complicación oncohematológica.

CONCLUSIONES

La mayor parte de los pacientes fueron del sexo masculino, del grupo de 35 a 59 años, con linfomas no Hodgkin agresivo y sin comorbilidades. La terapia de inducción fue el esquema de tratamiento que más condujo a eventos de neutropenia febril, en su mayoría graves. No se documentó la infección por microbiología en ningún paciente y en menos de la quinta parte de los eventos hubo documentación por imágenes. Los pacientes fallecidos tenían menos de 60 años, neutropenia severa, linfomas no Hodgkin agresivo, mayoría del sexo masculino y con infecciones respiratorias. La mortalidad por esta complicación de la quimioterapia es alta en nuestro medio.

RECOMENDACIONES

Los autores recomiendan incrementar la investigación científica sobre eventos de neutropenia febril posquimioterapia en pacientes con hemopatía maligna en Cuba, con el fin de mejorar y actualizar los protocolos nacionales e institucionales en caso de tal complicación. Además, sugieren incorporar el tema al plan de estudios de las diferentes especialidades médicas a las que pueden asistir estos pacientes con el fin de lograr un

diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno que mejore la esperanza de vida en los pacientes oncohematológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Real Delor RE, Dávalos Ortiz JC. Morbimortalidad en pacientes con neutropenia febril del Hospital Nacional, 2017-2019. Rev. Nac. (Itauguá). [Internet]. 2020 [citado 10 de septiembre de 2020];12(1): [aprox. 16 p]. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2072-81742020000100055&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico, 2018 [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2019 [citado 11 de marzo de 2020] Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/2017/11/20/anuario-estadistico-de-cuba/>
3. González Mercado NR. Características clínicas y microbiológicas asociadas a la neutropenia febril. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. [Internet]. 2017 Sep [citado 2 de marzo de 2020]; 4 (2): [aprox. 8 p]. Disponible en: <https://www.revistaspmi.org.py/index.php/rvspmi/article/view/65>
4. Martínez Ávila Daniel Ricardo, Santos González Horacio, Reyes Castilla Sailyn. Neutropenia febril postquimioterapia, Instituto de Oncología y Radiobiología. Rev Cubana Farm [Internet]. 2016 Mar [citado 2 de marzo de 2020]; 50(1): [aprox. 9 p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152016000100005&lng=es.
5. Olivera Fonseca E, Olivera Fonseca Y, Caballero Aguirrechu I, López Ginarte Y, Millán Vega M. Neutropenia como efecto adverso del tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer. MULTIMED [Internet]. 2018 [citado 2 de marzo de 2020]; 19(4): [aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/377>

6. Protocolo de actuación del servicio de Hematología Hospital Provincial Gustavo Aldereguía Lima, 2019
7. Arroyave Peña T, Puerta Rojas JD, Beltrán Benavidez RE, Salgado Gómez TM, Ramírez-Cadavid DC, Arroyave Ávila D, et al. Características de los pacientes adultos con neutropenia febril en un hospital universitario (Medellín, 2012-2016). Medicina U.P.B. [Internet]. 2019 Oct [citado 7 de marzo de 2020]; 38(2): [aprox. 6 p]. Disponible en: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/Medicina/article/view/9153/8319>
8. Hinestroza Palomino ML, Peralta Vera MJ, Contreras Ortiz JO, Garcés Samudio C, Beltrán Arroyave C. Comportamiento de un modelo de predicción de infección bacteriana invasiva en niños con cáncer, neutropenia y fiebre. Infectio. [Internet]. 2020 [citado 11 de diciembre de 2020]; 24(2): [aprox. 5 p]. Disponible en: http://www.bmhim.com/files/bmhi_2018_6_352-357.pdf
9. Rabagliati R, Bertín P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera Á et al . Epidemiology of febrile neutropenia in adult patients with acute leukemia and lymphoma: Cohort study of public and private hospital of Santiago, Chile. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2014 Dic [citado 7 de marzo de 2020]; 31(6): [aprox. 6 p]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600013&lng=es
10. León Barrios YL, Céspedes Quevedo MC, Vinent Céspedes AM. Neutropenia inducida por citostáticos en oncología. MEDISAN [Internet]. 2017 Nov [citado 2 de marzo de 2020]; 21(11): [aprox. 9 p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017001100004&lng=es.
11. Carrión Calderón PP. Neutropenia febril y supervivencia global en pacientes con neoplasias hematológicas Clínica ONCOSALUD 2015-2016. [Tesis]. Lima: Universidad de San Martín de Porres, 2019.
12. Lami Casaus Leonardo, Arbesú Michelena María Antonieta, Sarmiento Sofía Alsina, Brito Iglesia Rosario. Aparición de episodios de neutropenia febril tras la quimioterapia citostática en el paciente oncológico. Rev Cubana

Farm [Internet]. 2009 Dic [citado 2 de marzo de 2020] ; 43(4): [aprox. 6 p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000400008&lng=es

13. Jiménez Santos EM. Valor diagnóstico y pronóstico de nuevos biomarcadores de infección en pacientes oncológicos con neutropenia febril postquimioterapia. [Tesis]. Murcia; Universidad Católica de Murcia, 2019.
14. Roila NJ. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Onco. [Internet]. 2016 [citado 2 de marzo de 2020]; 21(5): [aprox. 9 p]. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31643-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31643-6/fulltext)
15. Rivera D, Brown J. The emergency care of patients with cancer: Setting the research agenda. Ann Emerg Med. [Internet]. 2016 [citado 2 de marzo de 2020]; 68(6) [aprox. 10 p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5001927/#!po=88.9706>
16. Bañuelos Ávila AJ. Comorbilidad como factor predisponente a fiebre neutropénica o infección documentada en los pacientes con linfomas sometidos a tratamiento con quimioterapia. [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, 2018.

