

Martínez Sánchez, Lina Ma.¹ Hernández Martínez, Alejandro³
 Gálvez Cárdenas, Kenny M.² Cuertas Agudelo, Yuban S.³
 Pamplona Sierra, Ana P.² Mercado Avendaño, Gabriela³
 Thowinson Hernández, María C.³

Neutropenia febril en pacientes con malignidades hematológicas que reciben quimioterapia

Febrile neutropenia in patients with hematological malignancies receiving chemotherapy

Fecha de aceptación: abril 2022

Resumen

OBJETIVO. Determinar las características clínicas y epidemiológicas que presentan los pacientes adultos con malignidades hematológicas en tratamiento con quimioterapia que desarrollan neutropenia febril.

METODOLOGÍA. Estudio observacional descriptivo retrospectivo, incluyó pacientes con malignidades hematológicas en tratamiento con quimioterapia que presentaron neutropenia febril, atendidos en un hospital de alta complejidad de la ciudad de Medellín entre enero y diciembre de 2018, y que cumplían con los siguientes criterios de elegibilidad: mayores de 18 años, en quimioterapia con neutropenia febril. Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. La información se obtuvo a través de la revisión de historias clínicas. El análisis se hizo en Microsoft Excel, a las variables se les calcularon frecuencias absolutas y relativas con porcentajes y proporciones.

RESULTADOS. Se incluyó a 65 pacientes, de los cuales 54% (35) eran de sexo femenino, con una mediana de edad de 52 años. En cuanto al diagnóstico, predominaron la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloide crónica, ambas con 34% (22). Todos los pacientes recibieron terapia antibiótica durante su estancia hospitalaria, la más utilizada fue piperacilina/tazobactam con 63% (41). Respecto de los cultivos, 31% (20) tuvo hemocultivo positivo, 11% (7) tenía urocultivo positivo, no son excluyentes. En cuanto al recuento de neutrófilos, la mediana fue cero. Ocho (12%) pacientes fallecieron.

CONCLUSIÓN. La neutropenia febril es una complicación frecuente de la quimioterapia en pacientes con malignidades hematológicas, quienes a pesar de tener alta mortalidad, siempre deben recibir tratamiento antibiótico.

Palabras clave: *neutropenia, neoplasias, quimioterapia, hematología, epidemiología.*

Abstract

OBJECTIVE. To determine the clinical and epidemiological characteristics of adult patients with hematological malignancies under treatment with chemotherapy who develop febrile neutropenia.

METHODOLOGY. Retrospective descriptive observational study, which included patients with hematological malignancies under treatment with chemotherapy who presented febrile neutropenia treated in a high complexity hospital in the city of Medellin between January and December 2018 who met the following eligibility criteria: older than 18 years old, on chemotherapy with febrile neutropenia. Non-probability sampling of consecutive cases. The information was obtained through the review of medical records. The analysis was done in Microsoft Excel, the variables were calculated absolute and relative frequencies with percentages and proportions.

RESULTS. 65 patients were included, of which 54% (35) were female, with a median age of 52 years. Regarding the diagnosis, acute lymphoblastic leukemia and chronic myeloid leukemia both predominated with 34% (22). All the patients received antibiotic therapy during their hospital stay, being the most used piperacillin/tazobactam with 63% (41). Regarding the cultures, 31% (20) had a positive blood culture, 11% (7) had a positive urine culture, they are not exclusive. Regarding the neutrophil count, the median was 0. 12% (8) of the patients died.

CONCLUSION. Febrile neutropenia is a frequent complication of chemotherapy in patients with hematological malignancies who, despite having high mortality, should always receive antibiotic treatment.

Keywords: *neutropenia, neoplasms, drug therapy, hematology, epidemiology.*

¹ Docente, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

² Hospital Pablo Tobón Uribe

³ Estudiante, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Correspondencia: Dra. Gabriela Mercado Avendaño
Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78 B N 72 a 109, Medellín, Colombia.

Dirección electrónica: gabriela.mercado@upb.edu.co
Teléfono: 57 31 7512 9161

Introducción

La neutropenia febril es una de las complicaciones frecuentes que pueden presentar los pacientes con malignidades hematológicas, la cual se suele definir como un conteo absoluto de neutrófilos <500 células/mm³ y una sola toma de temperatura >38.3 °C o ≥ 38.0 °C mantenida en una hora.^{1,2}

La neutropenia febril suele ser una causa relevante de morbimortalidad en pacientes tanto con neoplasia de órganos sólidos como hematológicas, especialmente en aquellos pacientes en quimioterapia con ciertos agentes como antraciclinas, taxanes, inhibidores de topoisomerasa, gemcitabina y alquilantes.³ Se presenta en aproximadamente 7.83 casos por mil pacientes con cáncer y 43.3 casos por mil pacientes con malignidad hematológica, hasta 80% de este último grupo puede desarrollar esta complicación debido a la quimioterapia, y en algunas ocasiones se dificultará el abordaje clínico y atención de estos pacientes ya que la fiebre podría ser la única manifestación clínica de esta entidad.⁴⁻⁶

La neutropenia febril se considera una de las principales emergencias oncológicas, ya que su mortalidad varía desde 5% en personas con tumores sólidos o 1% si son pacientes de bajo riesgo, no obstante, puede ser hasta de 11% en enfermos con alguna neoplasia hematológica; en caso de presentar bacteriemia por microorganismos gram positivos o gram negativos, se eleva hasta 5 y 18%, respectivamente.⁷⁻⁹

Las complicaciones infecciosas son las más comunes en pacientes con neutropenia febril inducida por quimioterapia, en especial en aquellos con neoplasias hematológicas en su primer ciclo de tratamiento (aunque este último dependerá de la intensidad y el propósito), es por esto que la clínica y ciertas pruebas de laboratorio (como los hemocultivos, marcadores inflamatorios, entre otros) serán clave para estimar la severidad de la infección y su lugar de origen.^{10,11}

Por lo anterior, es crucial comenzar el tratamiento con antibióticos empíricos para reducir la mortalidad y el riesgo de complicaciones de la neutropenia febril, los de primera línea son los betalactámicos como la piperacilina-tazobactam, el cefepime o la ceftazidima.^{6,12} Sin embargo, vale la pena tener en cuenta que existen esquemas de profilaxis para pacientes que sean considerados de alto riesgo, es decir, pacientes no febres con neutropenias profundas y que se espera se prolonguen por más de siete días².

El objetivo nuestro estudio fue determinar las características clínicas y epidemiológicas que presentan los pacientes adultos con malignidades hematológicas en tratamiento con quimioterapia que desarrollan neutropenia febril.

Metodología

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo que incluyó a pacientes con malignidades hematológicas en tratamiento con quimioterapia que presentaron neutropenia febril, y que fueron atendidos en una institución de alta complejidad de la ciudad de Medellín durante 2017-2018. Los criterios de elegibilidad fueron: mayores de 18 años, en quimioterapia y con diagnóstico de neutropenia febril.

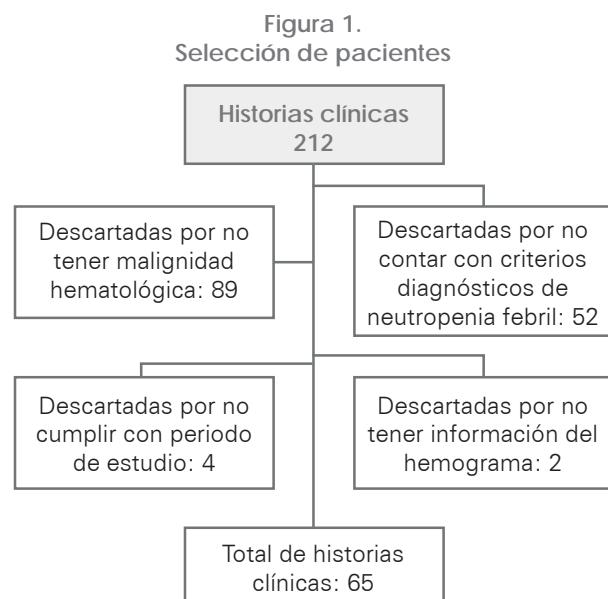
Se hizo muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

La recolección de información se hizo a partir de la revisión de historias clínicas. El análisis en Microsoft Excel y los datos se presentan con frecuencias absolutas y relativas (porcentajes y proporciones).

Este trabajo contó con el aval ético de las instituciones involucradas en la ejecución y se clasificó como una investigación sin riesgo, de acuerdo con la Resolución 008430 del Ministerio de Salud de 1993.

Resultados

Se incluyó a 65 pacientes (figura 1), 54% (35) eran mujeres, la mediana de edad fue de 52 años.



Respecto de las características sociodemográficas, 49% (32) residía fuera del área metropolitana, y 60% (39) del total de pacientes pertenecían al régimen contributivo de seguridad social en salud.

En cuanto a las características generales de los pacientes, la temperatura al momento del diagnóstico de la neutropenia febril tuvo una mediana de 38.4 °C (mín 37.9- máx 39.6). Se documentó una terapia antibiótica en el 100% (65) de la población (cuadro 1).

Cuadro 1.
Características generales de los 65 pacientes

Variable*	Número (%)
Terapia antibiótica	65 (100)
Hemocultivo positivo	20 (31)
Urocultivo positivo	7 (11)
Quimioterapia actualmente	41 (63)

*No son excluyentes.

Cuadro 2.
Características de la terapia antibiótica

Antibióticos	Número (%)
Piperacilina-tazobactam	41 (64)
Piperacilina-tazobactam + vancomicina	11 (17.2)
Meropenem + vancomicina	2 (3.1)
Piperacilina-tazobactam + daptomicina	1 (1.6)
Piperacilina-tazobactam + fluconazol	1 (1.6)
Vancomicina	1 (1.6)
ND*	2 (3.1)

*ND: no hay dato.

Cuadro 3.
Datos del hemoleucograma

Parámetro	Mediana	Mín-máx
Hemoglobina g/dL	8.9	4.9-13.6
Hematocrito %	26.2	14.3-39.8
Recuento de glóbulos rojos $10^6/\mu\text{L}$	2.9	1.5-4.6
ADE* %	15.6	11.6-26.5
Recuento de leucocitos $10^3/\mu\text{L}$	0.5	0.1-8.6
Neutrófilos $10^3/\mu\text{L}$	0	0-1.9
Linfocitos $10^3/\mu\text{L}$	2	0-6
Recuento de plaquetas $10^3/\mu\text{L}$	26	3-262

* ADE: ancho de distribución eritrocitaria.

Acerca del foco infeccioso, 31% (20) presentó hemocultivos positivos, mientras que sólo en 11% (7) se obtuvo aislamiento microbiológico por urocultivo.

Los dos diagnósticos oncológicos principales de los pacientes con neutropenia febril fueron leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide crónica, ambas con 33.8% (22). En relación con el tratamiento quimioterapéutico, 63% (41) de los pacientes lo recibieron y hasta el 75% de ellos (30) presentó el episodio de neutropenia febril durante el primer ciclo de su quimioterapia.

La totalidad de los pacientes recibió terapia antibiótica durante su estancia hospitalaria, la más utilizada fue piperacilina/tazobactam con un 63% (41) (cuadro 2).

La media de tiempo desde el ingreso hospitalario del paciente hasta el inicio de la terapia antibiótica fue de 8.4 días (mínimo < un día, máximo 30 días).

En cuanto a los datos hematológicos de los pacientes, el conteo de leucocitos fue igual o mayor a $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ en el 100% (65); la mediana de los leucocitos y de los neutrófilos fue de 500 y cero células $10^3/\mu\text{L}$ (cuadro 3).

Respecto de las complicaciones que presentaron los pacientes, 16.9% (11) tuvo bacteriemia, 12.3% (8) choque séptico y ocho (12.3%) pacientes fallecieron durante el episodio de neutropenia febril.

Discusión

Debido a que una de las principales complicaciones a tener en cuenta en pacientes con malignidades hematológicas que reciben quimioterapia es la neutropenia febril, la prevención y la vigilancia son los pilares para evitar infecciones graves en estos pacientes.

En el estudio realizado por Ghosh y colaboradores en pacientes de un centro oncológico, encontraron una mediana de edad de 33 años y predominó el sexo masculino con 74%, en comparación con nuestro estudio en el que la mediana de edad fue de 52 años y 54% fueron mujeres. Por su parte, la investigación del equipo de Cataño-Toro en pacientes con neoplasias hematológicas que presentaron neutropenia febril reportó una mediana de edad de 48 años y 49% fueron hombres.^{13,14} Por otro lado, en una población colombiana con características clínicas similares, Lobatón y colaboradores reportaron un promedio de edad de 43 años ± 18 y predominó el sexo masculino con 55%.¹⁵

Respecto de las características sociodemográficas, el estudio de Lobatón y colaboradores reportó que 63.2% (48) procedían de área urbana y 51.3% (39) pertenecían al régimen subsidiado del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSS) de la República de Colombia, mientras que en nuestra investigación el 49% (32) residía fuera del área metropolitana, y 60% (39) del total de los pacientes pertenecían al régimen contributivo del SGSS.¹⁵

Al momento del diagnóstico de la neutropenia febril, la temperatura tuvo una mediana de 38.4 °C, dato que es comparable con el estudio de Lobatón y sus colegas, quienes reportaron una temperatura promedio de 38 °C.¹⁵

Tanto en el presente estudio como en el realizado por el equipo de Cataño-Toro se documentó la terapia antibiótica en el 100% de la población.¹⁴ En cuanto al foco infeccioso, 31% de los pacientes presentaron hemocultivos positivos, en comparación con 44 % de los casos con resultados positivos reportado en el estudio mencionado realizado por Cataño-Toro.¹⁴

Los dos diagnósticos oncológicos principales de los pacientes con neutropenia febril fueron leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide crónica, ambas con 33.8%, estos datos son comparables con lo reportado por el equipo de Lobatón con 29 y 26% de los casos con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda, respectivamente.¹⁵ Por su parte, en el estudio realizado por Cataño-Toro y colaboradores, el principal diagnóstico oncológico fue el linfoma no Hodgkin con 29%, seguido de la leucemia mieloide aguda con 24%.¹⁴

En el estudio de Aagard y colaboradores, en el que incluyeron a 9 018 pacientes con cáncer, encontraron que la neutropenia febril se desarrolló en el primer ciclo de quimioterapia en 53.6% de los pacientes, dato comparable con el presente estudio donde 75% de la población se comportó de manera similar.¹⁶

La terapia antibiótica más usada fue la piperacilina/tazobactam con 63%, dato parecido al reportado por el equipo de Cataño-Toro¹⁴ con 60% para este mismo esquema farmacológico, mientras que Hatamabadi y colaboradores describen el uso del meropenem en 60% de los participantes en el estudio.¹⁷

En cuanto a los datos hematológicos de los pacientes, el recuento de neutrófilos tuvo una mediana de cero $\times 10^3/\mu\text{L}$ (mín cero-máx 1.9). Por su parte, en el estudio de Cataño-Toro¹⁴ se reportó una mediana de 93 células/mm³ (mín 23-máx 300). En el caso de la hemoglobina, se informó una mediana de 8.9 g/dL, en comparación con lo observado por Lobatón y colaboradores, quienes obtuvieron un promedio de 8 g/dL ± 2.1 .¹⁵

La mortalidad reportada por el equipo de Hatamabadi en pacientes con neutropenia febril fue de 5.3%, lo que contrasta con el 12.3% descrito en nuestro estudio y con el

1.1% encontrado por Guarana y colaboradores en su estudio de 826 pacientes en Brasil.^{17,18}

Conclusión

La neutropenia febril es una complicación importante en los pacientes con malignidades hematológicas que reciben quimioterapia. Además de que está relacionada con infecciones graves, también se puede encontrar disminución en la hemoglobina y una mortalidad significativa. Debido a lo anterior, en este tipo de pacientes siempre será importante la realización de estudios de extensión con el fin de encontrar algún foco infeccioso, el seguimiento de comorbilidades como la anemia, así como el inicio temprano de antibioticoterapia.

Declaración de conflictos

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Fuente de financiamiento

Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Referencias

1. Scrihuela-Vidal, F., Laporte, J., Albasanz-Puig, A. y Gudiol, C., "Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients", *Rev Esp Quimioter*, 2019, 32 (2): 55-58.
2. Freifeld, A., Bow, E., Sepkowitz, K., Boeckh, M., Ito, J., Mullen, C. et al., "Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America", *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (4): e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073.
3. Lewis, M.A., Hendrickson, A.W. y Moynihan, T.J., "Oncologic emergencies: pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment", *CA Cancer J Clin*, 2011, 61 (5): 287-314. doi: 10.3322/caac.20124.
4. Ferreira, J.N., Correia, B.R., Oliveira, R.M., Watanabe, S.N., Possari, J.F. y Lima, A.F.C., "Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature", *Rev Bras Enferm*, 2017, 70 (6): 1301-1308. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0247.
5. Al-Tawfiq, J., Hinedi, K., Khairallah, H., Saadeh, B., Abbassi, S., Noureen, M. et al., "Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: a ten-year longitudinal study", *J Infect Public Health*, 2019, 12 (3): 364-366. doi: 10.1016/j.jiph.2018.12.006.
6. Rodríguez, M., Panque, M. y González, J., "Importancia del mapa microbiológico en el tratamiento antibiótico empírico de pacientes hematológicos con neutropenia febril", *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 2021, 37 (2).
7. Higdon, M.L., Atkinson, C.J. y Lawrence, K.V., "Oncologic emergencies: recognition and initial management", *Am Fam Physician*, 2018, 97 (11): 741-748.
8. Mhaskar, R., Clark, O.A., Lyman, G., Engel Ayer Botrel, T., Morganti Paladini, L. et al., "Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia", *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (10): CD003039. doi: 10.1002/14651858.CD003039.pub2.
9. De Naurois, J., Novitzky-Basso, I., Gill, M.J., Marti, F.M., Cullen, M.H. y Roila, F., "ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines", *Ann Oncol*, 2010, 21 Suppl 5: v252-2566. doi: 10.1093/annonc/mdq196.
10. Hansen, B., Wendelbo, Ø., Bruserud, Ø., Hemsing, A., Mosevoll, K. y Reikvam, H., "Febrile neutropenia in acute leukemia. epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment", *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2020, 12 (1): e2020009. doi: 10.4084/MJHID.2020.009.
11. Fietz, T., Lück, A., Schulz, H., Harde, J., Losem, C., Grebhardt, S. et al., "Prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia with lipegfilgrastim in 2489 cancer patients: final results from the non-interventional study NADIR", *Curr Med Res Opin*, 2019, 35 (7): 1127-1138. doi: 10.1080/03007995.2018.1560200.
12. Gudiol, C., Aguilar-Guisado, M., Azanza, J., Candel, F., Cantón, R., Carratalà, J. et al., "Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies", *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2020, 38 (4): 174-181. doi: 10.1016/j.eimc.2019.01.013.
13. Ghosh, I., Raina, V., Kumar, L., Sharma, A., Bakhshi, S. et al., "Profile of infections and outcome in high-risk febrile neutropenia: experience from a tertiary care cancer center in India", *Med Oncol*, 2012, 29 (2): 1354-1360. doi: 10.1007/s12032-011-9858-3.
14. Cataño, D., Marín, D., Rivera, J., Martínez, J., Sánchez, J., Martínez, M. et al., "Neutropenia febril asociada a

- quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas de un centro de referencia en Colombia: características clínicas y desenlaces”, *Salud Uninorte*, 2019, 35 (2): 205-220. doi: <https://doi.org/10.14482/sun.35.2.616.15>.
15. Lobatón, J., González, M., Aruachán, S., Meza, L., García, M., Borré, D. et al., “Caracterización clínico patológica y hallazgos microbiológicos de la neutropenia febril en pacientes oncohematológicos en una clínica privada en la ciudad de Montería, Colombia”, *Rev Col Hematol Oncol*, 2020, 7 (2): 33-41.
16. Aagaard, T., Reekie, J., Jørgensen, M., Roen, A., Daugaard, G., Specht, L. et al., “Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer”, *Cancer Med*, 2020, 9 (9): 3033-3042. doi: 10.1002/cam4.2955.
17. Hatamabadi, H., Arhami Dolatabadi, A., Akhavan, A. y Safari, S., “Clinical characteristics and associated factors of mortality in febrile neutropenia patients; a cross sectional study”, *Arch Acad Emerg Med*, 2019, 7 (1): 39.
18. Guarana, M., Nucci, M. y Nouér, S.A., “Shock and early death in hematologic patients with febrile neutropenia”, *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63 (11): e01250-19. doi: 10.1128/AAC.01250-19.