



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DE NEUTROPENIA  
FEBRIL EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO  
ONCOLÓGICO TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:  
DRA. BLANCA CHINO MORALES

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLO E. CICERO ONETO



Ciudad de México, Febrero 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**FRECUENCIA DE NEUTROPENIA  
FEBRIL EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA.**

---

**Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco**

**Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico Hospital Infantil de México  
Federico Gómez**



---

**Dr. Carlo E. Cicero Oneto**

**Adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica  
Hospital Infantil de México, Federico Gómez**

### **AGRADECIMIENTOS.**

**A DIOS:** Por las bendiciones que me regala todos los días y por darme la dicha de rodearme de gente maravillosa.

**A MI MADRE:** Por una vida de enseñanzas, comprensión, apoyo, cariño y más que nada por su amor incondicional, que formaron la persona que soy hoy día.

**A MI PADRE:** Que aunque ya no esté a mi lado, me acompaña con su apoyo y confianza incondicional en cada momento bueno y malo de la vida.

**A MIS HERMANOS:** Por su amor y amistad, aunque somos una familia pequeña siempre cuento con ustedes.

**A MI PAREJA DE VIDA:** Gracias amor, por acompañarme y enseñarme las cosas importantes de la vida, por ser mi cómplice y amigo y por vivir conmigo todos los retos de esta vida, gracias Joel Eduardo, te amo.

**A MIS AMIGOS RESIDENTES:** Por ayudar a convertir este hospital en mi segundo hogar y por llenar mis días de alegría.

**A MIS TUTORES:** Por todas sus enseñanzas, por su paciencia y por haberme formado como médico, enseñándome siempre a ver el lado humano a mi profesión.

## ÍNDICE

1. Introducción
2. Marco teórico
3. Antecedentes
4. Planteamiento del problema
5. Pregunta de investigación
6. Justificación
7. Objetivos
8. Materiales y Métodos
9. Plan de Análisis estadístico
10. Definiciones y descripción de variables
11. Resultados
12. Discusión
13. Conclusión
14. Cronograma de actividades
15. Referencias bibliográficas
16. Limitaciones del estudio
17. Anexos

## 1. Introducción

El cáncer es un problema de salud pública mundial y constituye la segunda causa de mortalidad infantil en niños mayores de 4 años<sup>2</sup>.

La incidencia global del cáncer infantil permaneció estable entre los años 1977 a 1995; sin embargo se produjo un aumento importante en la incidencia del mismo como resultado a la exposición previa a quimioterapia y radiación, un ejemplo comprende a niños y adultos que fueron expuestos a radiación de las bombas atómicas en Japón con riesgo de hasta 20 veces mayor de tener leucemia mieloide aguda y leucemia mielocítica crónica en un período de latencia de 2 a 15 años, donde se demostró que puede presentarse como un proceso “*de novo*” o secundaria<sup>3</sup>.

El concepto de neutropenia y fiebre se introdujo hace 40 años por Bodey y colaboradores, quienes establecieron que en pacientes con cáncer aumentaba significativamente la incidencia de infecciones severas cuando tenían bajo número de neutrófilos circulantes<sup>4</sup>.

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 medicamentos, se puede encontrar alrededor de un 70% de casos<sup>5</sup>. 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: raza negra, 4.5%; raza blanca, 0.79% y de origen mexicano-americano, 0.38%<sup>15</sup>.

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<sup>6</sup>.

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<sup>8</sup>. 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<sup>1</sup>.

En años recientes, el tratamiento de pacientes con neutropenia febril mejoró notablemente debido al control de infecciones bacterianas<sup>7</sup>.

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%<sup>14</sup>.

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 neutrófilos totales mayor a 500 cel / mm<sup>3</sup> y un mínimo de cinco a siete días. Klatersky expresa que la prolongación de una neutropenia severa es el factor predisponente más importante para la infección sobre todo cuando supera los veinte días<sup>13</sup>.

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.<sup>18</sup>

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<sup>1</sup>.

En la actualidad, la neutropenia febril constituye uno de los mayores retos para los médicos infectólogos, oncólogos clínicos y el personal de salud.<sup>1</sup>

La presencia de fiebre asociada a un conteo de neutrófilos bajos constituye una verdadera urgencia infectológica<sup>9</sup>, dado que las complicaciones infecciosas en este tipo de pacientes representan una importante morbilidad y mortalidad, motivo por el cual es necesario realizar una rápida evaluación e instauración de antibióticos de amplio espectro<sup>1</sup>.

Teniendo en cuenta que más de la mitad de los episodios de neutropenia febril son debidos a infecciones bacterianas (por hallazgos clínicos y/o microbiológicos) y ante la dificultad de detectar datos de alarma en la primera evaluación del niño, es fundamental que los pediatras en su práctica clínica conozcan las estrategias diagnósticas y terapéuticas utilizadas en este tipo de pacientes<sup>7</sup>, dentro de las cuales se destaca la instauración de antibioticoterapia empírica, previa toma de cultivos, cuya aplicación se encuentra ampliamente protocolizada a nivel mundial<sup>8</sup>. En los últimos años, se ha demostrado que los pacientes onco-hematológicos con neutropenia y fiebre no son un grupo homogéneo, por lo que actualmente se categorizan de acuerdo con el riesgo (alto o bajo) de sufrir infecciones severas, bacteriemia y/o sepsis<sup>1</sup>. Aquellos que cumplen criterios de bajo riesgo podrían recibir un tratamiento antibiótico domiciliario, de menor espectro, más corto e, incluso, por vía oral, en contraste con los de alto riesgo, que requieren un manejo mucho más complejo e intrahospitalario<sup>2</sup>.

## **2. Marco teórico**

Para considerar un paciente con neutropenia febril, tendremos en cuenta las siguientes definiciones<sup>1</sup>:

Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica de menos de 500/mm<sup>3</sup> o entre 500 y 1.000/mm<sup>3</sup> con tendencia a una caída brusca del recuento de los mismos en las siguientes 48 horas<sup>1</sup>. La neutropenia profunda o muy severa implica neutrófilos de menos de 100/mm<sup>3</sup><sup>1</sup>.

Fiebre: registro de temperatura corporal mayor de 38.5°C o dos mayores a 38°C en un intervalo no menor a una hora, tomado vía axilar<sup>1</sup>.

La neutropenia febril es una entidad común en niños afectados con enfermedades onco-hematológicas durante el manejo con quimioterapia<sup>2</sup>.

En pediatría, la leucemia linfoblástica aguda y los linfomas son las patologías más comunes y requieren múltiples ciclos con inmunosupresores<sup>4</sup>.

Estos pacientes presentan en promedio seis episodios de neutropenia febril durante dos años de tratamiento<sup>3</sup>.

Cuando son tratados adecuadamente, el 60-70% de estos niños son curados, pero tan solo 1 de cada 5 de los niños del mundo se benefician con medios de soporte adecuados, como las unidades de terapia intensiva y el uso de antibióticos adecuados.<sup>8</sup>

La causa más común de la neutropenia febril siguen siendo los pacientes con cáncer, de origen hematológico y/o tumores sólidos, los cuales representan cerca del 90% de los casos<sup>12</sup>; de estos, la gran mayoría requiere tratamiento inmunosupresor con quimioterapia, lo que conlleva mayor riesgo de presentar esta entidad patológica sobre agregada<sup>15</sup>.

No se debe olvidar que existen otras etiologías de neutropenia febril, que, aunque representan un pequeño porcentaje de la población, también precisan evaluación diagnóstica y terapéutica adecuada<sup>1</sup>.

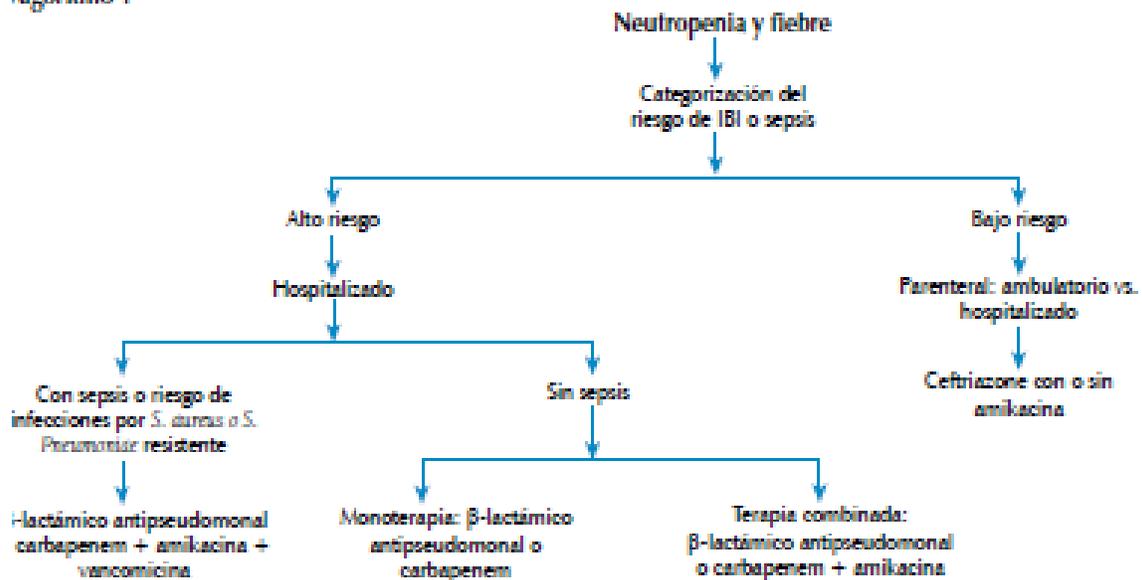
En el interrogatorio inicial, debe quedar consignada la enfermedad de base y estadificación, terapias recibidas (quimioterapia y/o radioterapia), tiempo estimado de inmunosupresión y neutropenia por parte de onco-hematología<sup>4</sup>. Así mismo, es importante registrar hospitalizaciones e infecciones previas, profilaxis o tratamientos antibióticos recibidos, co-morbilidad y complicaciones no infecciosas, y antecedentes epidemiológicos personales o familiares relevantes.<sup>6</sup>

El último consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología, publicado en el 2011, sintetiza la categorización de los niños durante un episodio de neutropenia febril como alto riesgo de sepsis o muerte, si presenta los siguientes factores<sup>16</sup>:

- Edad < 1 año.
- Tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor.
- Intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días.
- Predicción de duración de la neutropenia > 7 días.
- Fiebre > 39°C axilar.

- Signos clínicos de sepsis.
- Compromiso respiratorio y/o intestinal.
- Co-morbilidad asociada.
- Cuenta total de neutrófilos  $\leq 100/\text{mm}^3$ .
- Cuenta total de monocitos  $\leq 100/\text{mm}^3$ .
- Recuento de plaquetas  $\leq 50.000/\text{mm}^3$ .
- Proteína C reactiva sérica  $\geq 90 \text{ mg/l}$ .
- Interleucina-8  $> 300 \text{ pg/ml}$ .
- Presencia de bacteriemia.

Algoritmo 1



### 3. Antecedentes

La neutropenia febril se presenta en más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas<sup>3</sup>. El riesgo de infección se incrementa con la severidad, velocidad de disminución y duración de la neutropenia, además de los cambios cualitativos en las células<sup>6</sup>. La influencia de la quimioterapia sobre el riesgo de infección se sustenta en su impacto sobre las defensas del organismo, incluyendo inmunidad innata, adaptativa y la respuesta fisiológica a la infección<sup>14</sup>.

En estudios latinoamericanos se han reportado frecuencias de neutropenia febril de 66.1% y 71.4%, en Italia 20%, en Arabia 39% y en Tailandia 43.9%.<sup>17</sup>

En Colombia<sup>9</sup>, se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de 112 eventos de NF en 48 pacientes adultos diagnosticados con LLA, tratados con QT de inducción y consolidación de alto riesgo. La frecuencia de eventos de NF fue de 66.1%, con 75.7% de origen desconocido; 10.8% infección de tejidos blandos; 9.5% infección de vías urinarias; 2.7% foco gastrointestinal. El aislamiento microbiológico fue negativo en 6., 2%; 14.9% de *K. pneumoniae*; 6.8% de *E. coli*, y 5.4% de *S. epidermidis*.<sup>9</sup>

En Chile<sup>4</sup> se analizaron 150 episodios de NF en 47 menores de 15 años. Encontraron neutropenia severa: neutrofilos totales de  $< 500/\text{mm}^3$  en 71.4%. Se halló sitio clínico en 72.6%; siendo el foco respiratorio 53.4%. Se identificó agente infeccioso en 29.3% a predominio de grampositivos seguido de gramnegativos y hongos<sup>4</sup>.

En Arabia<sup>6</sup> se realizó un estudio retrospectivo de las complicaciones infecciosas en niños con LLA bajo terapia de inducción. Encontró 233 episodios febriles en 137 niños, con evidencia clínica en 39% de los casos de neutropenia. Foco respiratorio más frecuente (17%); documentación microbiológica de infección (59%), a predominio de cocos grampositivos (54%), seguido de bacilos gramnegativos (39%)<sup>6</sup>.

La experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez, permitió la creación de la Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia cuya última revisión fue realizada en 2011<sup>2</sup>,

esta guía ofrece un plan de manejo estandarizado para los pacientes pediátricos con cáncer que presentan neutropenia asociada a fiebre posterior a quimioterapia<sup>2</sup>. Está proyectada para ser la base alrededor de la cual se tomen las decisiones del manejo de los pacientes. Las características individuales de los pacientes así como alguna infección documentada son importantes en la toma de decisiones más allá del manejo inicial<sup>2</sup>. La susceptibilidad de las bacterias aisladas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez son considerados en este proyecto. Esta guía permite definir al paciente en alto y bajo riesgo para desarrollar infección bacteriana invasiva<sup>2</sup>:

Alto Riesgo:

Presencia de **dos o más factores** cualquiera como:

- Recaída
- Plaquetas <50,000
- menos de 7 días de quimioterapia
- cáncer hematológico,
- edad menor de 1 año

Presencia de alguno de los siguientes como **factor único**:

- PCR >9mg/dl,
- hipotensión arterial.

Bajo Riesgo:

- Pacientes que no presenten los factores previamente comentados.
- Presencia de alguno de los siguientes como **factor único**:
- plaquetas <50,000,
- menos de 7 días de ultima quimioterapia

Este gran esfuerzo permitió que los pacientes pudieran iniciar tratamiento antimicrobiano dentro de protocolos establecidos, ya que 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 en la tasa de mortalidad general<sup>2</sup>.

En la actualidad, la neutropenia febril constituye uno de los mayores retos para los médicos infectólogos, oncólogos y el personal de salud<sup>1</sup>.

Por los antecedentes planeados y por el desconocimiento de la frecuencia de presentación, es necesaria una investigación cuyo objetivo principal este enfocado en conocer la frecuencia de neutropenia febril en los pacientes sometidos a tratamiento oncológico, que reciben quimioterapia en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

#### **4. Planteamiento del problema**

Se desconoce la frecuencia y las características de laboratorio de los eventos de neutropenia febril posterior a quimioterapia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez; por lo que este estudio describe los resultados de 2 años (marzo 2013-marzo 2015), para compararlos con lo reportado en la literatura internacional, con el objetivo de desarrollar nuevas estrategias dirigidas a grupos de riesgo específicos.

#### **5. Pregunta de investigación**

¿Cuál es la frecuencia de neutropenia febril en pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico y manejo con quimioterapia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## **6. Justificación**

Las investigaciones generadas en las últimas décadas han logrado un importante avance en el conocimiento de la fisiopatología de la neutropenia febril asociada a uso de quimioterapia y se han producido grandes cambios tanto a nivel diagnóstico como terapéutico. Todo ello ha contribuido a la identificación de múltiples factores pronósticos que han permitido individualizar la intensidad de los tratamientos en función del riesgo de cada paciente. La justificación e importancia de este trabajo parte de la falta de estudios en nuestro medio que exploren los aspectos relacionados a la frecuencia de la neutropenia febril, ya que en los pacientes con cáncer constituye una situación clínica potencialmente grave, que requiere una rápida identificación y un manejo oportuno, protocolizado y controlado. Un mayor conocimiento de nuestra realidad clínica permitirá una mejora en los resultados, sin embargo, la mayor parte de la información con la que contamos en la literatura proviene de otras poblaciones diferentes a la nuestra, lo que puede representar resultados y conclusiones no similares, por lo que es necesario conocer los resultados de la frecuencia en nuestra institución y determinar las bases para mejorar la aplicación de las guías de manejo adecuadas al riesgo de los pacientes, así como abrir líneas de investigación relacionadas con este tema.

## **7. Objetivos**

General:

-Conocer la frecuencia de los eventos de neutropenia febril posterior a quimioterapia en los pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, de Marzo del 2013 a Marzo del 2015

Específicos:

- Conocer la frecuencia y las características de laboratorio de los eventos de neutropenia febril posterior a quimioterapia en los pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, de Marzo del 2013 a Marzo del 2015.

- Conocer la frecuencia y las características de laboratorio de los eventos de neutropenia febril posterior a quimioterapia en los pacientes pediátricos con neoplasias sólidas del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, de Marzo del 2013 a Marzo del 2015.

## **8. Materiales y Métodos**

**Diseño del estudio:**

Descriptivo, retrospectivo.

**Lugar del estudio:**

Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Metodología:**

Se revisó la base de datos del Sistema de farmacovigilancia, en el programa de reacciones adversas a medicamentos y a partir de la misma se analizaron todos los eventos de neutropenia febril posterior a quimioterapia en los pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, de Marzo del 2013 a Marzo del 2015

Se consideraron variables demográficas y clínicas, como sexo y grupos de edad, se clasificaron a los eventos en pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos.

Se reviso la lista de medicamentos de quimioterapia reportados como causantes de los eventos de neutropenia febril, así como las características numéricas de la biometría hemática, resaltando la cuenta de neutrófilos totales y la cuenta de plaquetas, de acuerdo a la Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia, Hospital Infantil de México, Federico Gómez, Revisión, 2011<sup>2</sup>.

Se obtuvo estadística descriptiva con rangos y porcentajes.

### **Criterios de selección:**

#### **-CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Eventos reportados como neutropenia febril en la base de datos de Sistema de farmacovigilancia, en el programa de reacciones adversas a medicamentos en pacientes de menos de 18 años con diagnóstico oncológico, en tratamiento con quimioterapia, reportados en el periodo del 1º de marzo 2013 a 1º de marzo del 2015.

#### **-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Eventos reportados en pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Eventos reportados fuera del periodo de tiempo establecido para el estudio

### **9. Plan de Análisis estadístico**

Se evaluaron porcentajes, frecuencias absolutas y rangos en los eventos de neutropenia febril posterior a quimioterapia en los pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, de Marzo del 2013 a Marzo del 2015 por medio de estadística descriptiva.

**10. Definiciones y descripción de variables**

Definición de las variables dependientes

DEPENDIENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALAS DE MEDICIÓN
Neutropenia	Recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica	Cuantitativa, discreta	1. <500/mm <sup>3</sup> 2. 500-1.000/mm <sup>3</sup> con tendencia a una caída brusca del recuento de los mismos en las siguientes 48 horas. 3. <100/mm <sup>3</sup> (la cual se refiere a neutropenia profunda o muy severa)
Fiebre	Registro de la temperatura corporal mayor de 38,5°C o dos mayores a 38°C en un intervalo no menor a una hora, tomado vía axilar.	Cualitativa, nominal, dicotómica	Si No
Quimioterapia	Todas aquellas sustancias farmacológicas que impiden o retardan la división celular y que se utilizan en el tratamiento contra el cáncer	Cualitativa Nominal	1. Fluorouracilo (5-FU) 2. Ciclofosfamida (CFM) 3. Ifosfamida (IFM) 4. Etoposido (VP16) 5. Vincristina (VCR) 6. Daunorrubicina (DNR) 7. Doxorubicina (DXR) 8. Metotrexate (MTX)

			<ul style="list-style-type: none"> <li>9. Vinblastina (VBL)</li> <li>10. Citarabina (Ara-C)</li> <li>11. L-asparaginasa (L-aspar)</li> <li>12. Acido transretinoico (ATRA)</li> <li>13. Topotecan</li> <li>14. Irinotecan</li> <li>15. Actinomicina</li> <li>16. Carboplatino (CBP)</li> <li>17. Cisplatino (CDDP)</li> <li>18. Dexametasona</li> <li>19. Fludarabina</li> <li>20. 6Mercaptopurina (6-MP)</li> <li>21. Imatinib</li> <li>22. Mifamurtide</li> <li>23. Mitoxantrona</li> </ul>
--	--	--	---

Definición de las variables independientes.

<b>INDEPENDIENTES</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALAS DE MEDICIÓN</b>
Edad	Tiempo registrado de vida desde el momento del nacimiento hasta la presentación al evento de neutropenia febril	Cuantitativa Discreta	Año y mes
Sexo	Condición orgánica, genética y fenotípica que distingue masculino o femenino	Cualitativa Nominal dicotómica	Femenino Masculino

FRECUENCIA DE NEUTROPENIA  
FEBRIL EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA.

Neoplasia hematológica	Grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas, determinando el estado, de diferenciación de la transformación celular, el fenotipo de la enfermedad	Cualitativa Nominal	<p>1-Leucemia linfoblastica aguda</p> <p>2-Leucemia mieloide aguda</p> <p>3-Linfomas</p> <p>4- Síndromes histiocíticos</p>
Tumor solido	Masa anormal de tejido que crecen de forma incontrolada, excesiva, autónoma e irreversible, superando a los tejidos normales en velocidad de crecimiento y que posee rasgos funcionales y morfológicos diferentes a los de sus precursoras y cuyo origen es diferente a las células hematopoyéticas	Cualitativa Nominal	<p>1-Tumores hepáticos</p> <p>2-Tumores del sistema nervioso central</p> <p>3-Neuroblastoma</p> <p>4-Tumores renales</p> <p>5-Sarcomas de tejidos blandos</p> <p>6- Retinoblastoma</p> <p>7-Tumores germinales</p> <p>8-Tumores óseos</p>

**FRECUENCIA DE NEUTROPENIA  
FEBRIL EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA.**

Neutrofilos	Glóbulo blanco, de tipo granulocito, cuya principal función es fagocitar y destruir a bacterias y participar en el inicio del proceso inflamatorio	Cuantitativa discreta	Cifra en mm <sup>3</sup>
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos derivados de los megacariocitos	Cuantitativa discreta	Cifra en mm <sup>3</sup>

## **11. Resultados**

Se encontraron 500 eventos de neutropenia febril reportados en la base de datos de Sistema de farmacovigilancia, en el programa de reacciones adversas a medicamentos durante un periodo de seguimiento de 2 años, 213 (42.6%) correspondieron al sexo masculino y 287 (57.4%) al sexo femenino. (Tabla No. 1)

En cuanto a la frecuencia por grupos de edad, 24 (4.8%) eventos se presentaron en  $\leq 1$  año, 27 (5.4%) en  $>1$  año a 2 años, 81 (16.2%) en aquellos de  $>2$  a 4 años, 174(34.8%) en  $>4$  a 9 años, 60 (12%) eventos en  $>9$  a 12 años y 134 eventos reportados en  $>12$  a  $<18$  años. (Tabla No.1)

La frecuencia total de eventos de neutropenia febril (con menos de 500 neutrófilos totales) fue de 89.6%. (Grafica No.2)

Los eventos que reportaron una biometría hemática con 100 o menos neutrófilos fueron 287(57.4%), con 101 a 500 neutrófilos totales fue 161 (32.2%) y 52(10.4%) con 501 a 1000 neutrófilos totales. (Grafica No. 2)

Se identificaron 236 (47.2%) eventos que en la biometría hemática reportaron menos de 50,000 plaquetas y 264 (52.8%) con más de 50,000 plaquetas. (Grafica No. 3)

Asimismo se reportan 238 (47.6%) eventos de neutropenia febril en pacientes que habían recibido la quimioterapia durante los 7 días previos a este y 262 (52.4%) pacientes que recibieron quimioterapia presentaron neutropenia febril después de 7 días de haber recibido la misma. (Grafica No. 9)

De acuerdo al tipo neoplasia reportada en la base de datos se dividió en neoplasias de tipo hematológico y tumores sólidos, de las neoplasias hematológicas se reportaron 352 (70.4%) eventos y de los tumores sólidos se reportaron 148 (29.6%) eventos de neutropenia febril posterior a haber recibido el tratamiento de quimioterapia correspondiente al protocolo de cada neoplasia. (Grafica No. 4)

Los eventos que con más frecuencia se presentaron con 500 o menos neutrófilos totales fueron las neoplasias hematológicas (Grafica No. 5), dentro de estas, la leucemia aguda linfoblástica se relaciono con 215 (43%) eventos de neutropenia

febril, así también con la leucemia mieloide aguda se reportaron 59 (11.8%) eventos, y con los linfomas 29 (5.8%) eventos.

De las neoplasias solidas los sarcomas de tejidos blandos se relacionan con 48 (9.6%) eventos que se presentaron con 500 o menos neutrofilos totales, de los tumores de sistema nervioso central 29 (5.8%) se reportan con 500 o menos neutrofilos, (Grafica No. 6)

Dentro de los fármacos de quimioterapia que se mencionan en relación con eventos de neutropenia febril la citarabina se menciona en 95 (19%) de los eventos, el metotrexate con 73 (14.6%) eventos, así mismo 72 (14.4%) eventos de neutropenia febril posterior al uso de ciclofosfamida; con la aplicación de daunorrubicina se reportan 48 (9.6%) eventos de neutropenia febril, con la aplicación de etopósido se reportaron 38 (9.6%) eventos de neutropenia febril y posterior al uso de vincristina 32 (6.4%) y de la L-asparaginasa 22 (4.4%).(Grafica No 1)

Los eventos con 500 o menos neutrofilos y menos de 50,000 plaquetas y que se reportan con algún otro evento asociado son 9 (1.8%) eventos de choque séptico; sepsis grave con 8 eventos (1.6%), colitis neutropenia 7 (1.4%), mucositis grave 3 (0.6%) y neumonía 5 (1%) (Grafica No. 7 y 8)

## **12. Discusión**

La neutropenia febril en los pacientes con cáncer constituye una situación clínica potencialmente grave, que requiere una rápida identificación y un manejo oportuno, protocolizado y controlado. En estudios latinoamericanos se han reportado frecuencias de neutropenia febril posterior a quimioterapia de 66.1% y 71.4%, en Italia 20%, en Arabia 39% y en Tailandia 43.9%, la frecuencia obtenida de neutropenia febril posterior a quimioterapia reportada en el presente estudio fue de 89.6%

En la Guía de IDSA 2010 se reporta que la neutropenia febril inducida por quimioterapia ocurre en 10 a 50% de los pacientes con tumores sólidos y hasta 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas pueden desarrollar neutropenia febril después de un ciclo de quimioterapia, en el presente estudio de

los eventos de neutropenia febril 70.4% se reporto en neoplasias hematológicas y 29.6% en tumores sólidos, la leucemia aguda linfoblastica reporto el 43% de los eventos con  $\leq 500$  neutrofilos/mm<sup>3</sup>, mientras en estudios realizados en Latinoamérica se reporta hasta 62% en los casos de pacientes con leucemia aguda linfoblastica en inducción.

De acuerdo a la Guía IDSA 2010 los sitios más comúnmente asociados los eventos de neutropenia febril son las infecciones del tracto gastrointestinal, neumonía e infecciones de mucosas y tejidos blandos aunque la mayoría reportan ausencia de sitio clínico. Bermúdez, et al<sup>9</sup>, reporto 75.7% de origen desconocido, 10.8% infección de tejidos blandos; 9.5% infección de vías urinarias; 2.7 % con foco gastrointestinal. En Italia<sup>12</sup> 61% se catalogaron como de origen desconocido; lo reportado en nuestra base de datos fue: 93% de origen desconocido, 1.4% foco gastrointestinal (colitis), mucositis grave 0.6%, neumonía 1% y absceso glúteo 0.2%.

Los eventos de sepsis ocurren en 10 al 25% de los pacientes según los reportes internacionales y en nuestra base de datos encontramos 3.4%.

Encontramos  $< 500$  neutrofilos/mm<sup>3</sup> en los eventos de neutropenia febril en 89.6%, comparado con los reportes latinoamericanos que mencionan 71.4%.

La mayoría de los episodios ocurren en los casos donde se encuentra neutropenia profunda ( $\leq 100$  neutrofilos/mm<sup>3</sup>) como lo reportado en nuestro estudio donde encontramos 57.4% de casos con neutropenia profunda.

También se observa que se presentaron 238 (47.6%) eventos de neutropenia febril en pacientes que habían recibido la quimioterapia durante los 7 días previos, reportado en la Guía IDSA 2010 como factor de alto riesgo para infección bacteriana invasiva.

### **13. Conclusión**

Al finalizar con el análisis de nuestros resultados, las conclusiones que obtuvimos del presente estudio, son los siguientes:

-La frecuencia de neutropenia febril en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez es más alta que la que se reporta a nivel internacional.

- Las neoplasias hematológicas se relacionan con más frecuencia a neutropenia febril que los tumores sólidos, posterior a recibir quimioterapia.

- La leucemia aguda linfoblástica es la neoplasia que con más frecuencia se relaciona con fiebre y neutropenia después de recibir quimioterapia

-De todos los tumores sólidos, los sarcomas de tejidos blandos presentan la mayor frecuencia de neutropenia febril posterior a un ciclo de quimioterapia.

-Se presenta con más frecuencia la neutropenia febril posterior a quimioterapia en las niñas.

-Se presenta con más frecuencia la neutropenia febril posterior a quimioterapia en >4 años a 9 años

**14. Cronograma de actividades**

	Mar 2014	Abr-May2014	Jun-Ago 2014	Sep-May2015	Jun 2015
Selección de tema de tesis					
Revisión bibliográfica					
Realización del protocolo					
Revisión de expedientes					
Análisis de los resultados					
Elaboración del reporte final					
Entrega de tesis completa					

## **15. Referencias bibliográficas**

1. IDSA Guidelines: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Disease Society of America.
2. Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia, Hospital Infantil de México, Federico Gómez, Revisión, 2011
3. Rendon, GH, Noriega BA Criterios de alto riesgo en neutropenia febril de niños con leucemia aguda linfoblástica, Bol Clin. Hosp. Infant. Edo. Son. 2013; 30(1): 2-7
4. Santolaya ME, Álvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan 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(14):3415-21
5. Lehrnbecher TA , Phillips RA, Fisher B, Santolaya M Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation, J Clin Oncol 2012;30(35): 4427-38
6. Hana HM, Patricia M. Flynn, M. Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children, J Pediatr Hematol Oncol. 2009 September ; 31(9): 623–629
7. Moore K, Crom D. Hematopoietic support with moderately myelosuppressive chemotherapy regimens: a nursing perspective. Clin J Oncol Nurs. 2006; 10(3):383-388
8. Moore J. Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology, risk factors, and classification. En: Sekeres MA, Kalaycio M, Bolwell BJ. Clinical Malignant Hematology. New York: McGrawHill; 2007:103-110.
9. Bermúdez C Trabajo de grado presentado para optar el título de Especialista en Hematología. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. 2009.

10. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist*. 2005; 10 (6):427-437.
11. Paganini HR, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier RG, Ensinck G, et al. A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2007; 109(12):2572-9.
12. Neshar L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*. 2013.
13. Wright JD, Neugut AI, Ananth CV, et al. Deviations from guideline-based therapy for febrile neutropenia in cancer patients and their effect on outcomes. *JAMA Intern Med*. 2013; 173 (7):559-568.
14. Paganini HR, Santolaya ME, et ál. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev. Chil. Infect.* 2011; 28 (Supl 1):10-38.
15. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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* 52:e56-e93, 2011
16. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. Apr 1; 2005 40(Suppl 4):S240–245. [PubMed:15768329]
17. Gina H, Eyzaguirre R, Febrile Neutropenia after consolidation Chemotherapy in Pediatric Patients with acute Lymphoblastic Leukemia in Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen during 2008 – 2010 *Rev. cuerpo méd. HNAAA* 4(2) 2011.
18. Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol*. Dec; 1990 8(12):1998–2004.
19. Drgona L, Paul M, Bucaneve G, et al: The need for aminoglycosides in combination with lactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. *Eur J Cancer* 5:13-22, 2007

## **16. Limitaciones del estudio**

Los fármacos de quimioterapia que con más frecuencia se reportaron asociados a neutropenia febril fueron la citarabina, seguido del metotrexate, ciclofosfamida y L-asparaginasa, sin embargo el análisis de la estadística se realizó como tratamiento de monoterapia, ya que así era reportada en la base de datos en la cual se basa el presente trabajo, NO como terapia combinada, por lo que no fue posible analizar la frecuencia de la neutropenia febril secundaria a protocolos de tratamiento, sin embargo los fármacos antes mencionados forman parte de la mayoría de los protocolos de tratamiento oncológico, especialmente en neoplasias hematológicas, de las cuales se reportó la mayor frecuencia de neutropenia febril.

## 17. Anexos

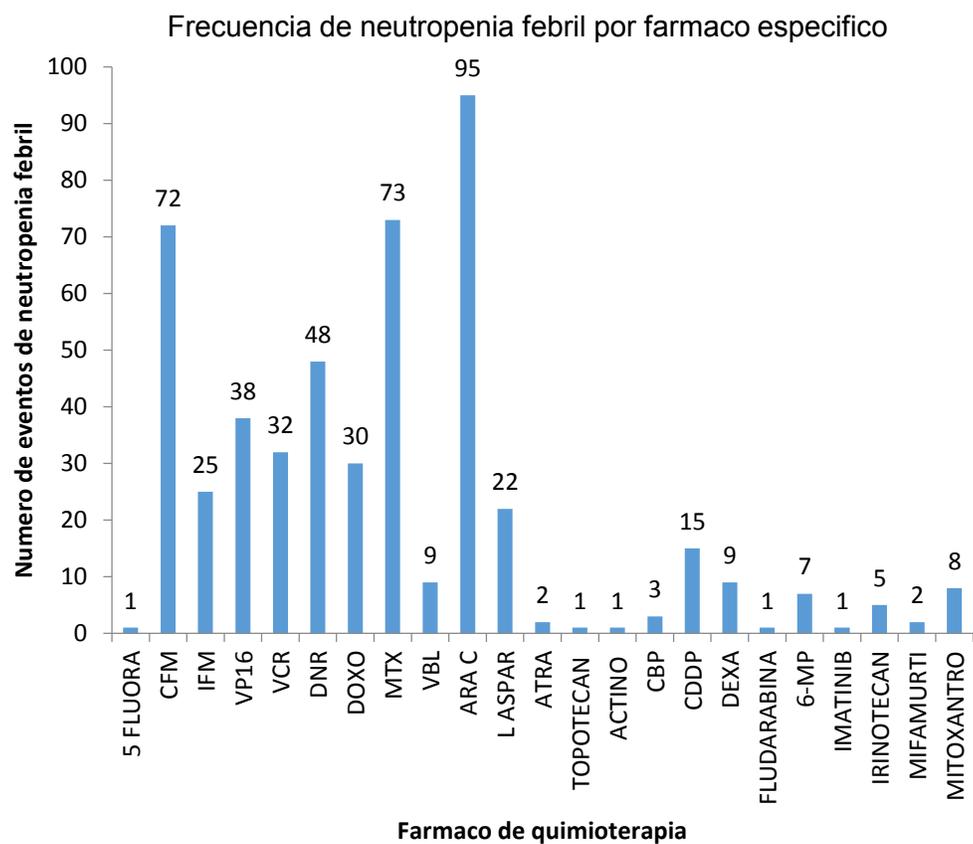
**Tabla No. 1**  
Características generales de los pacientes en los eventos estudiados

<b>Características</b>	<b>N (%)</b>
<b>Genero</b>	
Femenino	287 (57.4%)
Masculino	213 (42.6%)
<b>Edad</b>	
≤1 año	24 (4.8%)
>1 año a 2 años	27 (5.4%)
>2 años a 4 años	81 (16.2%)
>4 años a 9 años	174 (34.8%)
>9 años a 12 años	60 (12%)
>12 años a <18 años	134 (26.8%)

N= Número de eventos

Fuente: Base de datos 2013-2015

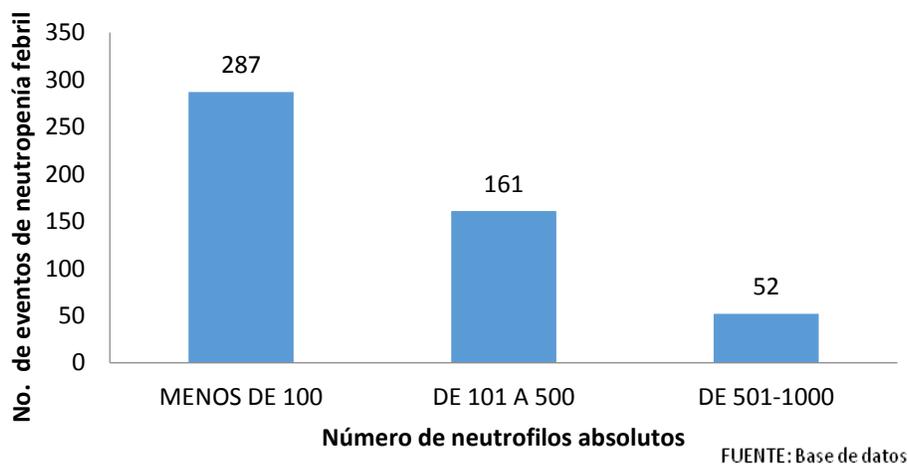
**Grafica No. 1**



FUENTE: Base de datos

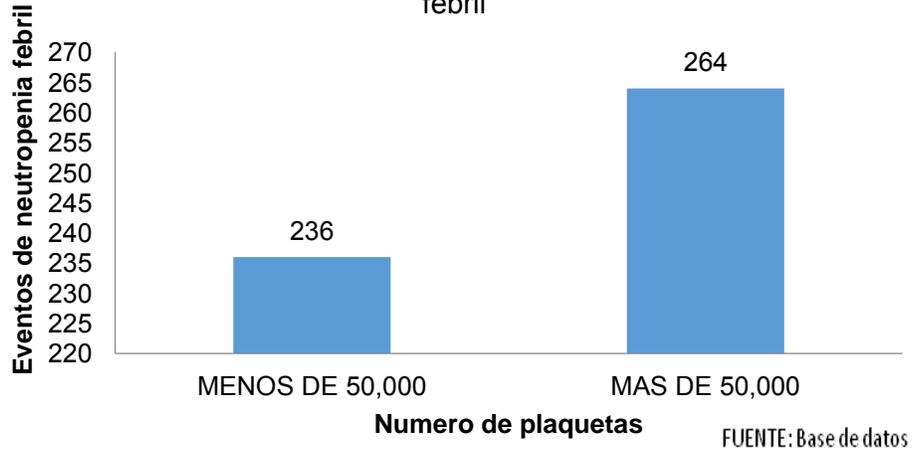
**Grafica No. 2**

Numero de neutrofilos en los eventos estudiados



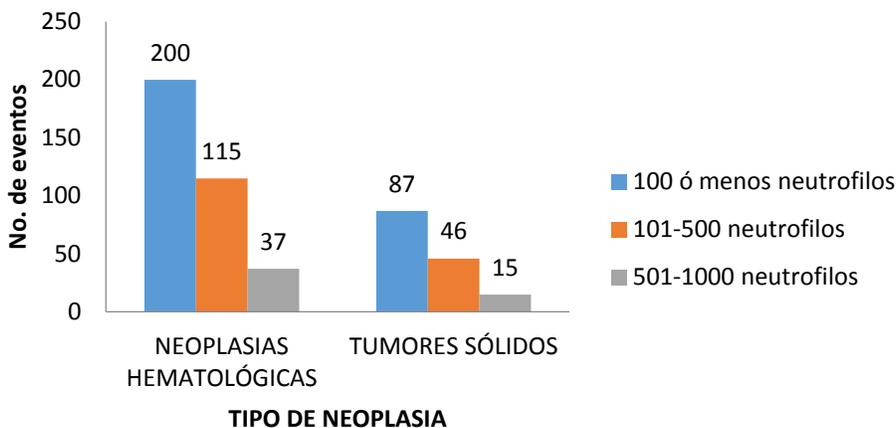
**Grafica No. 3**

Numero de plaquetas en los eventos de neutropenia febril



**Grafica No. 4**

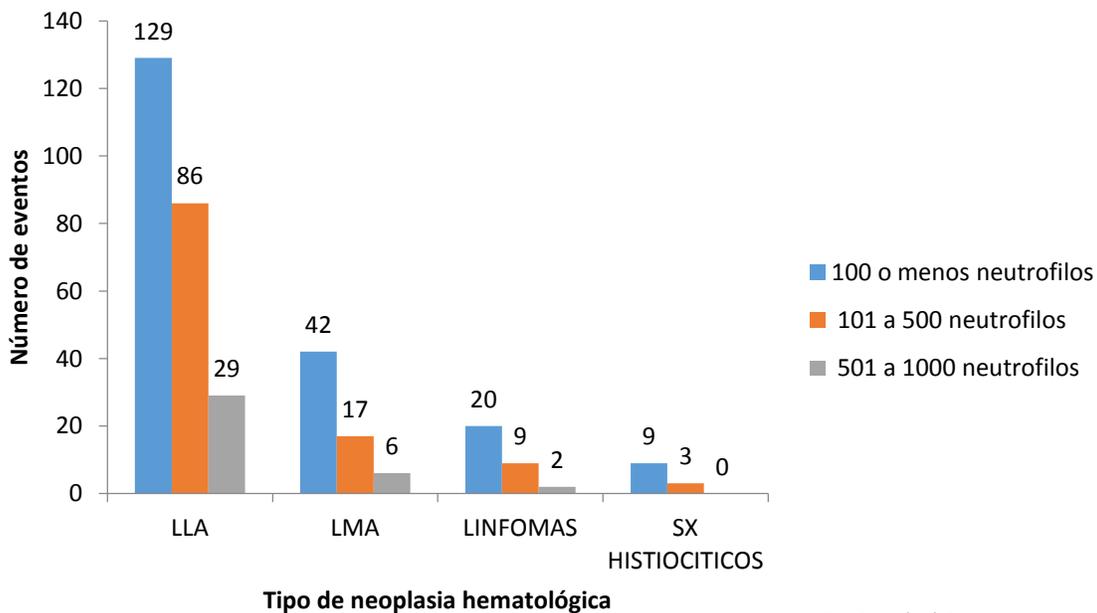
Número de eventos de neutropenia febril por recuento de neutrófilos y tipo de neoplasia



FUENTE: Base de datos

**Grafica No. 5**

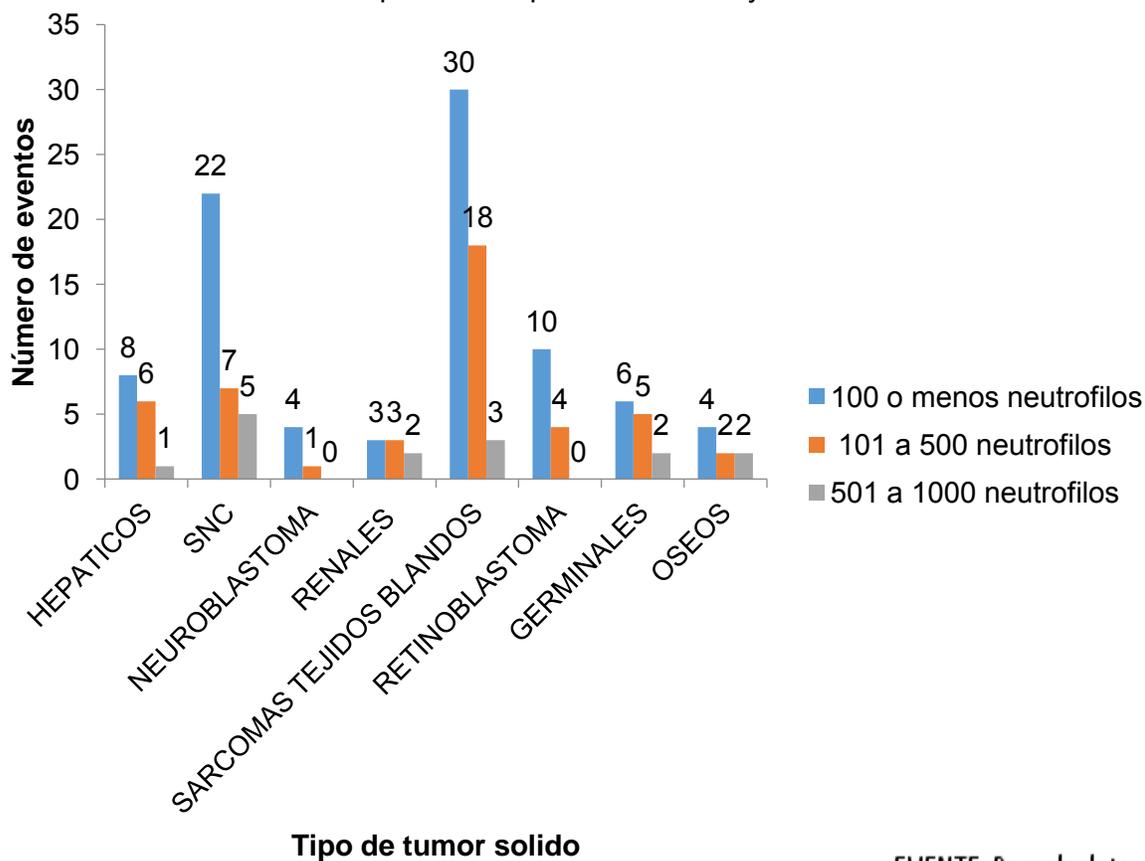
Eventos de neutropenia febril por neoplasia hematológica y recuento de neutrófilos



FUENTE: Base de datos

**Grafica No. 6**

Eventos de neutropenia febril por tumor solido y recuento de neutrófilos



FUENTE: Base de datos

