



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

División de estudios de Posgrado e Investigación

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

Departamento de Hematología

*“Características clínicas y factores de riesgo asociados a fiebre  
y neutropenia en pacientes con diagnóstico de Linfoma difuso  
de células grandes B que reciben tratamiento con R-CHOP”*

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGÍA

Presenta:

**DRA. CLAUDIA CRISTINA BARRERA CARMONA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. MYRNA GLORIA CANDELARIA HERNÁNDEZ**

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



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.

MEXICO, DISTRITO FEDERAL, JUNIO 2017

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA.**

TESIS DE POSGRADO.

*“Características clínicas y factores de riesgo asociados a fiebre y neutropenia en pacientes con diagnóstico de Linfoma difuso de células grandes B que reciben tratamiento con R-CHOP”*

FIRMAS DE ACEPTACIÓN

---

Dr. Eduardo Emir Cervera Ceballos

Director de Enseñanza y Profesor titular de la Subespecialidad de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología.

---

Dra. Silvia Verónica Villavicencio Valencia

Subdirección de Educación Médica. Instituto Nacional de Cancerología.

---

Dr. Juan Rafael Labardini Méndez

Profesor titular de la Subespecialidad de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología.

---

Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández

Subdirectora de Investigación Clínica y Profesor titular de la Subespecialidad de la Hematología. Instituto Nacional de Cancerología. **ASESOR DE TESIS.**

---

Dra. Claudia Cristina Barrera Carmona

Residente de 3er. año Hematología. Instituto Nacional de Cancerología. **TESISTA**

## **AGRADECIMIENTOS**

# INDICE

1. MARCO TEÓRICO .....	
1.1. Síntesis del proyecto.	
1.2. Marco de referencia	
a. Introducción.	
b. Linfoma Difuso de Células Grandes B	
c. Fiebre y neutropenia	
1.3. Pregunta de investigación. ....	
1.4. Justificación. ....	
1.5. Objetivos. ....	
1.6. Hipótesis. ....	
2. DISEÑO. ....	
2.1. Tipo de investigación.	
2.2. Tipo de estudio.	
3. GRUPOS DE ESTUDIO. ....	
3.1. Lugar y duración del reclutamiento de pacientes.	
3.1.1. Universo, unidades de observación, métodos de muestreo y tamaño de la muestra.	
3.1.2. Variables del estudio.	
3.1.3. Criterios de inclusión y exclusión.	
4. RECOLECCIÓN DE DATOS. ....	
5. ANÁLISIS DE DATOS Y MÉTODOS MATEMÁTICOS. ....	
5.1. Consideraciones éticas.	
5.2. Sujetos.	
5.3. Evaluación clínica y descripción del proceso	
5.5. Métodos estadísticos.	
6. RECURSOS. ....	
6.1. Humanos.	
6.2. Físicos.	
7. FINANCIAMIENTO. ....	
8. RESULTADOS. ....	
9. DISCUSIÓN. ....	
10. CONCLUSIONES. ....	

11. CUADROS, GRÁFICAS Y FIGURAS. -----

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. -----

## **1.0 MARCO TEÓRICO**

### **1.1 Síntesis del Proyecto. Resumen**

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el subtipo de linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente. La organización mundial de la salud (OMS) lo define como una neoplasia de células linfoides B grandes, con un núcleo de tamaño equivalente o mayor al núcleo de los macrófagos, o más de dos veces el tamaño de un linfocito normal, dentro de un patrón de crecimiento difuso. Tiene un curso agresivo y su supervivencia corta cuando no es tratado; aunado a la quimioterapia, la introducción de la inmunoterapia ha mejorado la supervivencia.

Los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia tienen el riesgo de presentar síntomas asociados a la administración de la misma, sin embargo, la mielosupresión es el efecto secundario más frecuente en este grupo de pacientes y el riesgo de presentar una infección incrementa con la gravedad y la duración de la misma.

La fiebre y neutropenia es una de las complicaciones asociadas a la administración de la quimioterapia que conllevan tasas altas de morbi-mortalidad y que retrasan la aplicación de los ciclos de quimioterapia a los intervalos indicados por las guías internacionales.

### **1.2. Marco de referencia**

#### **a. Introducción. Fiebre y neutropenia**

Los pacientes con cáncer tienen mayor predisposición para enfermedades infecciosas comparados con la población general, el riesgo es 10 veces mayor para presentar sepsis, contribuyendo del 2.3 al 5% de sepsis grave y choque séptico; la mortalidad en estos pacientes asciende hasta a 30 veces más, comparado con la población general; se estima que 10% de las muertes en pacientes con cáncer son por sepsis. <sup>(1)</sup>

La neutropenia grave (menos de  $500\text{cel}/\text{mm}^3$ ) es una consecuencia de la quimioterapia mielosupresiva en pacientes con neoplasias hematológicas y se asocia a un incremento en la frecuencia y gravedad morbi-mortalidad y costos por hospitalización asociado a hospitalizaciones por causas infecciosas <sup>(2)</sup>.

La neutropenia febril es un síndrome frecuente en estos pacientes y es la principal causa de hospitalización prolongada y falla orgánica en pacientes en quimioterapia <sup>(3)</sup>. La

incidencia en tumores sólidos es de 10 al 30%; y 7.6 de cada 1000 pacientes desarrollan sepsis grave; la incidencia es mayor en pacientes con neoplasias hematológicas, siendo de hasta 80% 66.4 por 1000 pacientes cursan con sepsis grave. La incidencia reportada en la literatura para el linfoma No Hodgkin es de 22%.

Un episodio de fiebre y neutropenia definido como el recuento absoluto de neutrófilos menor  $0.5 \times 10^9/l$  o menor de  $1.0 \times 10^9/l$  en donde se prevé el descenso de los mismos a menor  $0.5 \times 10^9/l$  en las siguientes 48 horas con una temperatura mayor a  $38^{\circ}C$  (4), puede afectar la administración de dosis plenas de quimioterapia en el tiempo indicado comprometiendo la supervivencia a largo plazo en el caso de una patología potencialmente curable.

La mayoría de los pacientes cursan con fiebre de origen incierto y se asocia a bacteremia por bacilos gramnegativos. La mortalidad en general es del 9.5%. La mortalidad en pacientes con choque séptico y neutropenia es de hasta 88%, en una media de tiempo de 2.5 días. Los costos estimados en 2008 por los Instituto Nacionales de Estados Unidos (National Institutes of Health) fueron de \$93.2 billones de dólares. (5)

Los agentes quimioterápicos, la radioterapia, el uso de glucocorticoides e hiperglucemia alteran la función de los neutrófilos y retardan la recuperación de los mismos. Los tres factores más importantes en determinar el riesgo de infección en pacientes con neutropenia son: la tasa de caída de neutrófilos, el grado de neutropenia y la duración de la misma. (6)

El riesgo de infecciones graves o invasivas es inversamente proporcional a la cuenta total de neutrófilos, y tiene una relación directa con la duración de la neutropenia. La frecuencia de infecciones es mayor cuando los neutrófilos son menores a  $1.0 \times 10^9/L$ , sin embargo la gravedad se incrementa cuando caen por debajo de  $0.5 \times 10^9/L$  (neutropenia grave), particularmente cuando es menor a  $0.1 \times 10^9/L$  (neutropenia profunda o Grado 4).

(7)

La mediana de tiempo del nadir de neutrófilos, ocurre al final, de la segunda semana, frecuentemente entre los días 10 y 14. Una cuenta de linfocitos menor de  $0.7 \times 10^9/L$  en el día 1 del tratamiento citotóxico se asocia con mayor riesgo de neutropenia febril.

La duración de la neutropenia se asocia directamente con el riesgo de infecciones; estrictamente todos los pacientes con neutropenia grado 4 de más de 3 semanas, cursan con algún tipo de infección. La persistencia de neutropenia después de la fiebre, resulta en baja respuesta a al manejo antiinfeccioso, y mayor frecuencia de complicaciones, si se



prolonga a más de 15 días, la tasa de respuesta es de 32%, en cambio es de 95% cuando es menor a 7 días. <sup>(8)</sup>

La clasificación del riesgo de neutropenia sirve para identificar a los pacientes que requieren hospitalización y estratificar a aquellos que se beneficiarían con el inicio de antifúngicos, el sistema más utilizado es el MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) ya que toma en cuenta características del paciente como la edad y comorbilidades, propias de la neoplasia (tipo de tumor y síntomas), así como del cuadro actual (hipotensión, deshidratación). <sup>(9)</sup>

Los regímenes de quimioterapia se clasifican en alto, mediano y bajo riesgo para neutropenia febril siendo de > 20%, de 20 al 5% y <5%, respectivamente. <sup>(10)</sup>

Las antraciclinas (doxorubicina), taxanos (docetaxel), alquilantes (ciclofosfamida) e inhibidores de la topoisomerasa (etoposido), gemcitabina y vinorelbina son particularmente citotóxicos. Otros factores de riesgo para fiebre y neutropenia son: edad mayor de 65 años, neutropenia preexistente, comorbilidades, infecciones previas, disfunción celular y humoral, esplenectomía, presencia de catéteres venosos, lesión de la barrera mucosa historia de quimioterapia o radioterapia previa y uso de 3 o más agentes quimioterápicos <sup>(11)</sup>.

En 60% de los casos de fiebre y neutropenia, no se identifica el foco infeccioso <sup>(12)</sup> debido a la ausencia de respuesta inflamatoria y de otros signos de infección (edema y eritema).

Los sitios más frecuentes de infección son las membranas mucosas, la piel y el tracto respiratorio, la bacteremia es frecuente en mucositis y portadores de catéteres intravenosos; ésta última se atribuye 20% a 30% de las bacteremias nosocomiales.

El manejo de la fiebre y neutropenia en las últimas tres décadas incluye la administración inmediata de antimicrobiano basado en las guías internacionales de tratamiento y adaptado a la epidemiología hospitalaria, la prevalencia de gérmenes aislados y tasas de resistencia, marcadores tempranos de infección fúngica y bacteriana. Debido al mal pronóstico y alta prevalencia de neutropenia febril; recientemente se han establecido medidas preventivas o terapia anticipada como uso de antimicrobianos, antifúngicos y factores de crecimiento <sup>(13)</sup>.

#### **a. Linfoma Difuso de Células Grandes B**

Con respecto a la epidemiología del LDCG solo en Estados Unidos de América (EUA) en el 2012 se reportaron 70 130 nuevos casos de linfoma no Hodgkin, con un aproximado de 18 940 muertes. Más de dos terceras partes de los casos son diagnosticados en pacientes mayores de 60 años. En Gran Bretaña es la 5ª causa de cáncer, sin preferencia de género. De los Linfoma no Hodgkin el LDCGB es el más común, representa el 30%, no tiene una distribución geográfica específica<sup>(14)</sup>.

En México, el reporte del GLOBOCAN 2008 ubica al Linfoma No Hogkgin en la 9ª causa de cáncer con 4276 casos por año y una mortalidad de 2402, es decir la 11ª causa de muerte por cáncer. Siendo más frecuente en hombres con 2385 casos que en mujeres con 1891 casos<sup>(15)</sup>.

En la actualidad, tratamiento convencional con esquemas de quimioterapia que incluyen tratamiento citotóxicos, entre ellos incluidos las antraciclinas, pueden tener la capacidad de lograr la curación en muchos pacientes. Los nuevos avances en el tratamiento del LDCGB en los últimos años, en especial la asociación de anticuerpos monoclonales, han conseguido mejorar los resultados en la mayoría de los pacientes<sup>(16)</sup>.

Las guías terapéuticas para el LDCGB ofrecen diferentes estrategias para pacientes con estadios localizados y para estadios avanzados. Hasta hace 10 años, el régimen CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) había sido el estándar de tratamiento. Las combinaciones más agresivas, diseñadas para pacientes de más riesgo, resultaron, en general, significativamente más tóxicas. Un estudio prospectivo, aleatorizado, fase III promovido por los grupos cooperativos americanos SWOG y ECOG, comparó el régimen CHOP con otros 3 esquemas de poli quimioterapia en pacientes con LNH avanzado. El CHOP estándar obtuvo supervivencias similares a los otros regímenes, sin embargo su toxicidad fue menor.

Sin embargo hacia finales de los 90 surgió un anticuerpo quimérico monoclonal antiCD20, la cual tiene como blanco la proteína CD20 que se expresa de manera exclusiva en células B maduras. Rituximab<sup>(17)</sup> demostró buenos resultados en linfomas indolentes y agresivos en los primeros estudios fase II realizados por lo cual rápidamente se llevaron a cabo estudios en linfoma difuso.

En 2002, el Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) publicó los resultados de un estudio aleatorizado que comparaba, en pacientes >60 años con LDCGB y en primera

línea, CHOP en combinación con rituximab (R-CHOP) frente a CHOP solo. 31 La tasa de remisiones completas (RC) fue significativamente mayor en los pacientes tratados con R-CHOP (76% vs. 63%;  $p = 0.0005$ ), la supervivencia libre de enfermedad (Fig 5) y la supervivencia global a 2 años también fueron mayores, esta última de 70 vs 57% ( $p=0.007$ ) a favor de R-CHOP, sin aumento de la toxicidad grado 3/4; la mayor incidencia de efectos adversos grado 1/2 fue en el grupo de R-CHOP, los cuales estuvieron relacionados a la infusión del rituximab<sub>(18)</sub>. Con lo anterior, R-CHOP se estableció como esquema de elección en pacientes mayores de 60 años con linfoma difuso.

En el 2005 fue publicado por el mismo grupo el seguimiento a largo plazo del mismo estudio, donde el esquema combinado de R-CHOP sigue siendo superior a CHOP. A 5 años, la SLE fue de 47% frente a 29%, la supervivencia libre de progresión (SLP) 54% frente a 30% a favor del uso de rituximab; la ventaja se observó en ambos grupos independiente del riesgo, en pacientes con IPI bajo la SLP fue de 69 frente 34%;  $p=0.00013$  y en pacientes con IPI de alto riesgo 47% frente 29%;  $p=0.00078$ . La supervivencia global a 5 años en los pacientes tratados con R-CHOP fue de 58% frente a 45% en los pacientes con CHOP<sub>(19)</sub>.

Una vez comprobada la eficacia de rituximab en pacientes mayores, ensayos similares no se hicieron esperar en pacientes jóvenes; el estudio internacional MInT (Mab-Thera International Trial) que tuvo como líder al grupo alemán, comparó en pacientes de 18 a 60 años de edad con riesgo bajo e intermedio bajo (estadios II-IV con IPI ajustado a edad = 0-1, o estadio I con enfermedad voluminosa), tratados con CHOP o esquemas similares, con o sin rituximab<sub>(20)</sub>. El grupo tratado con R-quimioterapia obtuvo mejores resultados que aquellos donde no se utilizó rituximab, la SLE a 3 años fue de 79% vs 59% ( $p<0.0001$ ), así como la supervivencia global 93% vs 84% ( $p<0.0001$ ).<sup>37</sup> El seguimiento de este estudio permitió además diferenciar dos grupos con diferente pronóstico, aquellos con IPI bajo favorable (IPI=0 sin enfermedad voluminosa) y otro grupo IPI bajo desfavorable (IPI=1 con o sin enfermedad voluminosa), donde la SLP a 6 años fue de 84% vs 71% respectivamente. Actualmente se están llevando a cabo otros estudios en este grupo de pacientes jóvenes con IPI bajo, no obstante por el momento el tratamiento estándar sigue siendo R-CHOP<sup>21</sup>.

#### **b. Fiebre y neutropenia asociada al uso de R-CHOP**

Rituximab-Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) es considerado el estándar de tratamiento del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB). Aunque el LDCGB es un grupo de enfermedades clínica y genéticamente heterogénea, estudios de seguimiento a largo plazo han confirmado que el LDCGB es una enfermedad potencialmente curable con tratamiento a base de R-CHOP.

La neutropenia febril es la complicación hematológica más grave en el tratamiento quimioterapéutico que involucran el uso de agentes mielotóxicos. La administración inmediata de antibióticos de forma empírica es crucial en el tratamiento de los pacientes con fiebre y neutropenia ya que el proceso infeccioso es capaz de progresar de forma rápida. La neutropenia prolongada así como la fiebre y neutropenia no sólo incrementan la morbilidad y la mortalidad asociada a la enfermedad capaz de generar costos de salud elevados. Además, la neutropenia es una complicación que retrasa y disminuye la dosis de la quimioterapia estándar indicada para el tratamiento de estos pacientes. Dado que la quimioterapia administrada a menos del 90% de la intensidad de dosis relativa planeada ha sido asociada con resultados no favorables en esta neoplasia de alto grado, la profilaxis y el manejo apropiado de la fiebre y neutropenia en estos pacientes para mantener dosis plenas de quimioterapia durante los ciclos de quimioterapia parece ser una estrategia muy importante que ayude a garantizar un resultado favorable en el tratamiento de LDCGB en tratamiento con R-CHOP ya que la reducción de la eficacia de la quimioterapia de igual forma, también incrementa el costo del tratamiento. Aunque algunos modelos de riesgo han tratado de identificar a los pacientes con factores predisponentes, aún hace falta que sean valorados en estudios prospectivos a larga escala antes de su uso en la práctica clínica. Estos modelos tratan de predecir el riesgo de fiebre y neutropenia en base al nadir de la cuenta absoluta de neutrofilos después del primer ciclo, sin embargo, han sido desarrollados en una población específica tomadas de bases de datos retrospectivas. Además, su utilidad en la práctica clínica está limitada en el riesgo durante el primer ciclo de la quimioterapia. La mielotoxicidad se asocia al uso de ciclofosfamida y la doxorubicina, sin embargo, el rituximab también se ha asociado a cierto grado de neutropenia.

La incidencia de fiebre y neutropenia reportada en la literatura asociada al uso de R-CHOP en un estudio Europeo observacional en el que los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin recibían esquema parecidos al R-CHOP fue de 22%. En Estados Unidos de Norteamérica la incidencia de fiebre y neutropenia en pacientes que reciben R-

CHOP cada 21 días es de 17%, la mayoría de los autores han corroborado que esta complicación se observa en el primer ciclo de tratamiento. Sin embargo, la verdadera influencia de estos estudios es influenciada por la administración de factor estimulante de colonia de granulocitos (FEC-G).

La administración de FEC-G incrementa la cuenta de neutrófilos, disminuye la duración y gravedad de la neutropenia y reduce el riesgo de infecciones graves. Sin embargo, no se recomienda su uso rutinario, algunos autores sugieren reservar su uso en pacientes con infecciones documentadas que no responden adecuadamente al tratamiento específico, en infecciones fúngicas e infecciones graves. Sin embargo se recomienda el uso como profilaxis en pacientes de alto riesgo de un episodio febril (>20%) y que se espera neutropenia prolongada (>10 días) ya que reduce la incidencia de neutropenia febril e infecciones, así como los costos relacionados a complicaciones infecciosas, reducción del tiempo de hospitalización y el tiempo de recuperación hematológica; sin embargo no se ha documentado mejoría en la supervivencia.

Grados variables de fiebre y neutropenia han sido reportados entre los pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia a base de R-CHOP. Las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) evalúan el riesgo de fiebre y neutropenia considerando factores de riesgo propios del paciente y del régimen de quimioterapia empleado y recomiendan profilaxis con factor estimulante de colonia de granulocitos (FEC-G) en pacientes que presentan un riesgo >20% de fiebre en el contexto de neutropenia. De acuerdo con las guías de tratamiento, el régimen de R-CHOP-21, es decir, aquel que involucra ciclos cada 21 días, tiene un riesgo intermedio para fiebre y neutropenia, sin embargo, múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con R-CHOP debería ser considerado como de riesgo alto para presentar esta complicación. Sin embargo, es importante reconocer cuáles son los factores de riesgo para fiebre y neutropenia en pacientes que reciben el régimen de quimioterapia con R-CHOP.

Los pacientes de edad avanzada, pobre estado funcional, enfermedad avanzada, comorbilidades, recuentos celulares bajos en la citometría hemática e índice de masa corporal bajo son factores de riesgo bien identificados para la presentar fiebre en el contexto de neutropenia. Sin embargo, algunos estudios han reportado con respecto a la fiebre y neutropenia en pacientes que recibieron CHOP específicamente. Además, los factores de riesgo de los pacientes no son idénticos entre los estudios realizados. Existen muy pocos estudios observacionales que incluyen a pacientes con diagnóstico de LDCGB

que recibieron tratamiento con R-CHOP en el que los investigadores analizaron los factores de riesgo, así también, no existe información de estos factores de riesgo en la población mexicana.

Un estudio Koreano (Yong y cols) realizaron un análisis retrospectivo en el cual incluyeron a 181 pacientes con diagnóstico de LDCGB que recibieron tratamiento con R-CHOP, el 42.2% de los pacientes presentaron al menos un episodio de fiebre y neutropenia, el 48.8% previamente comentados presentaron este episodio durante el primer ciclo de R-CHOP y no presentaron nuevamente ningún episodio de fiebre durante el resto del esquema de tratamiento. Los factores de riesgo identificados en dicho estudio en un análisis univariado incluyeron edad, estadio clínico avanzado, IPI alto, edad mayor de 65 años, comorbilidades, infiltración a médula ósea y albúmina basal menor a 3.5 mg/dl. En un análisis multivariado, comorbilidades (P= 0.009), involucro de médula ósea (P= 0.006) y el género femenino (P= 0.024) fueron identificados como factor de riesgo independiente.

Con respecto al género femenino no hay estudios que exploren o discutan este asunto, ya que no es fácil determinar porque las mujeres presentan un grupo de riesgo mayor al recibir quimioterapia. Se ha demostrado que las drogas citotóxicas se depuran lentamente por diferentes razones, incluyendo mayor distribución de grasa, metabolismo más lento, excreción lenta de las drogas. Por ejemplo, la doxorubicina tiene un perfil de farmacocinética diferente de acuerdo al género. Estas diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres explique probablemente la sensibilidad a la mielosupresión en mujeres que reciben tratamiento con R-CHOP.

Los factores de riesgo para fiebre y neutropenia deber ser categorizados en el tipo de tumor, estadio clínico de la enfermedad y factores de riesgo genético. La enfermedad en estado avanzado ha demostrado un factor de riesgo muy importante en diferentes neoplasias como el cáncer de mama, ovario, pulmón, colorectal, cáncer de próstata y linfoma no Hodgkin.

En el estudio IMPACT (Salar y cols.) evaluaron el riesgo de fiebre y neutropenia y el uso de factor estimulante de colonia de granulocitos en la práctica clínica en paciente con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin, incluyó 1829 pacientes, de los cuales 1136 pacientes tenían el diagnóstico de LDCGB y 704 recibieron tratamiento con R-CHOP cada 21 días. Los factores de riesgo identificados en guías previas y modelos publicados consideraron en este estudio incluyeron como factores de riesgo la edad, estadio clínico, estado

funcional, comorbilidades, hemoglobina basal <12 g/dL, índice de masa corporal, género, índice de masa corporal, niveles de DHL e infiltración a médula ósea.

De la población estudiada 133 pacientes (19%) presentaron al menos un episodio de fiebre y neutropenia en al menos un ciclo de tratamiento. Los factores de riesgo identificados incluyeron edad adulto, pobre estado funcional, estadio clínico avanzado y niveles disminuidos de hemoglobina basal.

### **1.3. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características clínicas y factores de riesgo asociados a los episodios de neutropenia febril, en pacientes con diagnóstico de Linfoma Difuso de Células Grandes B tratados con quimioterapia a base de R-CHOP comparado con pacientes que no presentaron ninguna complicación infecciosa asociada a neutropenia en el Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2015?

### **1.4. Justificación**

Los pacientes con enfermedades hematológicas sometidos a quimioterapia mielosupresora y acondicionamiento para trasplante de médula ósea; frecuentemente cursan con neutropenia febril; este síndrome es la principal causa de hospitalización prolongada. La mayoría de los pacientes cursan con fiebre de origen incierto y se asocia a bacteriemia por bacilos gramnegativos. La frecuencia de sepsis grave en algunas cohortes es de 80%; 66.4 por 1000 pacientes. La mortalidad en pacientes con choque séptico y neutropenia llega hasta el 88%. Esta complicación incrementa la morbilidad y mortalidad así como gastos por hospitalización. Consideramos necesario estimar los factores de riesgo principales del síndrome de neutropenia febril en pacientes clínico-radiológicos y microbiológicos que nos proporcionen información necesaria para realizar adecuadas intervenciones profilácticas y terapéuticas.

El sitio de infección es documentado solo en 40-50% de los casos, y el tratamiento anticipado o el inicio temprano de antibióticos orientados en la epidemiología hospitalaria logran el control de los síntomas y disminuyen las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria.

En México existen pocos estudios de neutropenia febril en pacientes con neoplasias hematológicas por lo que se desconoce la epidemiología local y actual de este grupo de pacientes.

Existen intervenciones terapéuticas que pueden afectar la evolución del cuadro clínico así como la respuesta inflamatoria y presencia de microorganismos resistentes; particularmente el uso de FEC; transfusiones sanguíneas, nutrición parenteral y uso de antimicrobianos de amplio espectro durante largo plazo.

En el hospital Instituto Nacional de Cancerología cada año se diagnostican y tratan pacientes que requieren hospitalización para manejo de complicaciones asociadas a la quimioterapia, especialmente infecciosas; incrementando la morbi y mortalidad, así como gastos por hospitalización. Consideramos necesario estimar los factores del síndrome de neutropenia febril en pacientes con el diagnóstico hematológico más frecuente, el linfoma difuso de células grandes B asociado a la administración de la quimioterapia de primera línea, R-CHOP. Para que la información proporcionada, sea una herramienta que nos ayude a realizar adecuadas intervenciones profilácticas y terapéuticas en estos pacientes con un impacto favorable en la supervivencia y otros desenlaces clínicos.

### **1.5. Objetivo.**

- **Primario**
  - Describir, la frecuencia, las características clínicas y epidemiológicas de los episodios de neutropenia febril en pacientes con diagnóstico de Linfoma Difuso de Células Grandes B en tratamiento con R-CHOP que ingresaron a hospitalización al Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2015.
  - Determinar los factores de riesgo más importantes encontrados en nuestra población de acuerdo a los factores identificados publicados en la literatura.
  
- **Secundarios**
  - Realizar un estudio comparativo de acuerdo a las características recabadas con pacientes que cuenta con el diagnóstico de Linfoma Difuso de Células Grandes B en tratamiento con R-CHOP que no presentaron ningún episodio de



neutropenia febril durante el tratamiento para así poder identificar los factores de riesgo en un centro de referencia y dirigido a la población mexicana.

- Realizar una escala de riesgo de acuerdo a los factores implicados en el desarrollo de fiebre y neutropenia en pacientes con diagnóstico de Linfoma Difuso de Células Grandes B que ingresan al Instituto Nacional de Cancerología.
- Con los resultados obtenidos se pretende definir estrategias de salud que ayuden a identificar a aquellos pacientes con diagnóstico de Linfoma Difuso de Células Grandes B que tengan un riesgo importante de presentar fiebre y neutropenia durante el tratamiento con R-CHOP.

## **1.6. Hipótesis**

- **Primaria**

- Existen factores de riesgo identificados capaces de predisponer a pacientes con diagnóstico de Linfoma Difuso de Células Grandes B a presentar una complicación infecciosa en el contexto de neutropenia en el transcurso del tratamiento quimioterapéutico a base de R-CHOP en la población mexicana.

- **Secundaria**

- La hipótesis primaria de nuestro estudio se enfoca a los pacientes afectados con una complicación asociada al tratamiento quimioterapéutico en el contexto de un diagnóstico oncológico definido. Se propone la búsqueda de factores de riesgo identificados en una población mexicana que ayuden a disminuir su frecuencia y la morbi-mortalidad asociada.
- Se propone así mismo la realización de una escala de riesgo en base a características clínicas que sea capaz de identificar de forma oportuna a estos pacientes, para que así, podamos realizar estrategias de prevención adecuadas.

## **2. DISEÑO**

### **2.1. Tipo de investigación.**

Se trata de un protocolo de investigación clínica

## **2.2. Tipo de estudio.**

Estudio de investigación de tipo retrospectivo, observacional y descriptivo a 5 años, con dos grupos de pacientes.

## **3. GRUPOS DE ESTUDIO.**

### **3.1. Lugar y duración del reclutamiento de pacientes.**

Se incluyeron pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico corroborado de Linfoma Difuso de Células Grandes B, información obtenida del reporte de patología en el expediente electrónico que recibieron como primera línea de tratamiento esquema de quimioterapia con R-CHOP a dosis estándar y que durante algún ciclo de tratamiento presentaron fiebre en el contexto de neutropenia que ameritó su hospitalización para recibir manejo antibiótico.

#### **3.1.1. Universo, unidades de observación, métodos de muestreo y tamaño de la muestra.**

Se recabará en una hoja de recolección de datos electrónica las principales características clínicas y epidemiológicas para así comparar con una cohorte de pacientes que cuentan con el mismo diagnóstico, que recibieron el mismo tratamiento, pero que no presentaron fiebre y neutropenia durante el transcurso de la enfermedad.

El número de pacientes que acuden al Instituto Nacional de Cancerología es considerable, aproximadamente se espera una muestra de al menos 600 pacientes.

#### **3.1.2. Variables del estudio.**

**Variables continuas:** Las variables incluidas dentro de las características demográficas y clínicas abarcan; género, edad, grupo de edad (mayor o menor de 60 años), peso (kg), talla (m), índice de masa corporal (IMC), superficie corporal (SC), comorbilidades (diabetes e hipertensión), estado funcional según la escala de ECOG y la presencia o ausencia de síntomas B.

Las variables empleadas de los estudios de laboratorio incluyeron glucosa, creatinina, albúmina, valores incrementados o normales de deshidrogenasa láctica y de beta 2 microglobulina, así también recuento total de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, linfocitos totales.

Tipo de linfoma difuso de células grandes B (centrogerminal, no centrogerminal, no clasificable), infección por virus de hepatitis B o C, VIH, si el paciente al diagnóstico presenta un tumor voluminoso (Bulki), número de sitios extranodales, estadio clínico (Ann Harbor), infiltración a la médula ósea e índice pronóstico internacional (IPI) así como el número de ciclos de R-CHOP recibidos.

Con respecto a los pacientes que presentaron algún episodio de fiebre y neutropenia se capturó el número del ciclo en donde se presentó fiebre y neutropenia, en cuantos ciclos presentó fiebre y neutropenia, si se empleó o no profilaxis primaria o secundaria y si la causa de muerte se relacionó al episodio de fiebre y neutropenia.

**Categorías:** Defunciones asociadas

### **3.1.3. Criterios de inclusión y exclusión.**

- **Criterios de inclusión**

- a) Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico corroborado de Linfoma Difuso de Células Grandes B según los criterios de la OMS con reporte de patología en el expediente clínico.
- b) Pacientes que por diagnóstico oncológico son candidatos a Seguro Popular, que reciben tratamiento de primera línea con R-CHOP.
- c) Pacientes que recibieron de 1 a 8 ciclos de tratamiento con R-CHOP con dosis plenas o ajustado a la edad en pacientes ancianos.

- **Criterios de exclusión**

- d) Pacientes con diagnóstico oncológico previo o enfermedad hematológica concomitante.
- e) Pacientes que el diagnóstico de Linfoma Difuso de Células Grandes B no se encuentra bien definido o que el reporte de patología no es definitivo.
- f) Pacientes que por estado funcional o comorbilidades asociadas no recibieron quimioterapia con R-CHOP.

- g) Pacientes que recibieron un esquema diferente al R-CHOP.
- h) Pacientes con diagnóstico previo de Linfoma Difuso de células Grandes B que recibieron tratamiento con R-CHOP fuera del instituto y que se encuentran a ante una recaída.
- i) Pacientes con expediente clínico o información incompleta.

#### **4. RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Se realizó una hoja de trabajo estandarizada para este estudio, en la cual se incluyeron los datos socio-demográficos de los pacientes, así como los datos obtenidos en la consulta de seguimiento. Se consignó en dicha hoja de trabajo los eventos de fiebre y neutropenia.

También se consignaron resultados de estudios de laboratorio (biometría hemática), estadio clínico de la enfermedad según la clasificación de Ann-Harbor y la infiltración a médula ósea.

Los estudios previamente descritos forman parte del estándar de atención médica institucional para pacientes con neoplasias hematológicas como las que se están estudiando. Todas estas variables fueron recolectadas en una base de datos realizada en SPSS para su análisis posterior.

#### **5. ANÁLISIS DE DATOS Y MÉTODOS MATEMÁTICOS.**

##### **5.1. Consideraciones éticas.**

El protocolo presentado no presenta ningún conflicto ético ya que por ser estrictamente observacional y descriptivo no se realizará ningún tipo de intervención terapéutica y no se realizó carta de consentimiento informado.

##### **5.2. Sujetos.**

Los registros clínicos de los pacientes fueron obtenidos de la clínica de Linfomas y de los pacientes referidos de otras instituciones, públicas o privadas.

##### **5.3. Evaluación clínica y descripción del proceso**

No se realizó ninguna evaluación clínica ya que este estudio es descriptivo, compartivo y observacional.

El proceso llevado incluye la recolección de los datos de los pacientes que cumplan con criterios de inclusión, es decir, aquellos pacientes con diagnóstico de Linfoma Difuso de Células Grandes B entre enero de 2011 a diciembre de 2015 que recibieron al menos 1 ciclo de R-CHOP con o sin el soporte de factor estimulante de colonia de granulocitos. El regimen de R-CHOP (Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> dosis máxima 600 mg por lineamientos de Seguro Popular, Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, Vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup>, todos en el día uno y Prednisona 100 mg vía oral cada 24 horas por 5 días, este régimen se administró cada 3 semanas, considerando el cumplimiento de los pacientes y la disponibilidad técnica para la administración de la quimioterapia de forma ambulatoria, se podía considerar extender el intervalo hasta 4 semanas.

Se capturarán todas las variables para cada hospitalización en la que hayan presentado neutropenia febril sin límite en el número de cada una de ellas.

Se analizarán los datos según el tipo de quimioterapia recibida, el tipo de bacteremia: primaria, secundaria, en el caso de bacteremia primaria se clasificara en relacionada a daño de mucosas, infección endógena secundariamente con infección de catéter. Se definirá la presencia de colitis neutropénica y se les analizarán sus hospitalizaciones y evolución clínica asimismo se documentarán todos los cuadros de mucositis.

Se describirán otras intervenciones terapéuticas que pueden afectar la evolución del cuadro clínico, así como la respuesta inflamatoria; particularmente el uso de FEC; transfusiones sanguíneas y nutrición parenteral.

Los desenlaces clínicos serán: muerte, remisión (pacientes que continuarán seguimiento ambulatorio de control) y desconocido (referido a otro hospital o negación a continuar tratamiento. En los casos de máximo beneficio, serán considerados como muerte y según la evolución clínica se atribuirá a la progresión de la neoplasia o a progresión infecciosa.

## **CRONOGRAMA**

- Marzo-Mayo 2017: Revisión del proyecto.
- Mayo 2017: Captura de expedientes.
- Mayo-Junio 2017: Descripción y análisis de la información.

- Julio 2017: Reporte de resultados.

#### **5.4. Evaluación de la fiebre y neutropenia.**

Se considerará a los pacientes que ingresaron a hospitalización con el diagnóstico de fiebre y neutropenia.

#### **5.5. Métodos estadísticos.**

Las características demográficas y clínicas de todos los pacientes fueron analizados utilizando estadística descriptiva.

En cuanto a la parte de análisis de la información, se sacaron las tasas correspondientes a cada variable, se realizó la descripción de los resultados y estos últimos se compararon entre ambos grupos estudiados, así como con lo publicado en la literatura médica actual correspondiente al tema estudiado.

### **6. RECURSOS.**

#### **6.1. Humanos.**

- Pacientes
- Tutora de tesis
- Médico residente

#### **6.2. Físicos.**

- Equipo de cómputo
- Tinta de impresoras
- Hojas de recolección de datos
- Plumaz y lápices
- Expedientes clínicos electrónicos

**7. FINANCIAMIENTO.** El presente estudio no requirió ningún tipo de financiamiento.

## 8. RESULTADOS.

### Aspectos demográficos y clínicos

De enero de 2011 a diciembre de 2015 se identificaron a 695 pacientes con el diagnóstico de Linfoma Difuso de células grandes B que cumplieron con los criterios de diagnóstico mencionado previamente. Se excluyeron a 191 pacientes que recibieron tratamiento con esquemas quimioterapéuticos diferentes a R-CHOP. Se revisaron 504 pacientes que cumplieron con los criterios operacionales previamente comentados. La edad media fue de 55 años con intervalos entre 20 y 90 años. No existió una diferencia significativa en el género ya que el grupo de pacientes del género masculino representó el 51.2% y del género femenino 48.8%. **Tabla No. 1**

Con respecto al índice de masa corporal promedio fue de 25.12 kg/m<sup>2</sup> (15.95 kg/m<sup>2</sup> a 41.43 kg/m<sup>2</sup>), las comorbilidades reportadas en este estudio incluyeron la presencia de diabetes e hipertensión, el 12.5% (63 pacientes) padecían diabetes, mientras que la prevalencia de hipertensión fue de 16.3% (82 pacientes), la infección por VIH se identificó en el 5.0% de los casos (25 pacientes) y de hepatitis en el 2.2% (11 pacientes).

Con respecto a la escala pronóstico el índice de riesgo internacional (IPI) la distribución fue de la siguiente manera el 24.6% (124 pacientes) tenían un IPI de riesgo bajo, el 24% (121 pacientes) tenían un IPI de riesgo intermedio bajo, 28.4% (143 pacientes) IPI de riesgo intermedio alto y 22.4% (113 pacientes) con IPI de riesgo alto.

Los niveles de beta 2 microglobulinas se encontraron en rangos normales en el 42.1% (212 pacientes) y elevados en el 44% (222 pacientes) y en el 13.9% de los casos (70 pacientes) no se determinó dicho parámetro.

Como protocolo de estudio se realizó biopsia de médula ósea de las cuales el 93.1% (469) pacientes fueron reportadas por el departamento de patología sin infiltración y solo 6.9% (35 pacientes) presentaron infiltración a médula ósea.

La media del estadio clínico según Ann Harbor fue 3, y la media de ciclos que recibieron los 504 pacientes fue de 8 ciclos. Las pruebas clínicas de laboratorio que fueron recabadas incluyeron los valores de hemoglobina, la media fue de 13.39 gr/dL (5.2-19.7), plaquetas 33,000 miles/mm<sup>3</sup>, el nivel de albúmina fue de 3.56 gr/dL (1.43-4.70), creatinina

0.9 mg/dL (0.24-17.2), glucosa 110.28 mg/dL (41-523 mg/d) y de linfocitos 1653 miles/mm<sup>3</sup> (100-19,000).

### **Patrones de neutropenia y fiebre después de la administración de R-CHOP en pacientes con LDCGB**

Con respecto al número de ciclos de R-CHOP recibidos por paciente con diagnóstico de Linfoma difuso de células grandes B, el 70.5% de los casos (355 pacientes) recibieron entre 6 ciclos (135 pacientes, 30.4%) y 8 ciclos de tratamiento con R-CHOP (202 pacientes, 40.1%). **Tabla No. 2.** El resto de los pacientes recibieron de uno a cinco ciclos aproximadamente (3.2% a 6.2%) y solo 23 pacientes (4.6%) recibieron 7 ciclos de tratamiento.

De la población estudiada el 81.2% (409 pacientes) no presentaron fiebre y neutropenia durante todo el tratamiento independientemente del número de ciclos que hayan recibido. En general el 18.8 % de la población (90 pacientes) presentaron, al menos, un episodio de fiebre y neutropenia; la mayoría de los episodios de fiebre y neutropenia se presentaron en el primer y segundo ciclo de tratamiento (46 y 12 casos respectivamente). De los pacientes que presentaron fiebre y neutropenia, 74 casos (13.9%) presentaron solo un episodio de fiebre y neutropenia, es decir, el 82% los pacientes.

De forma significativa llama la atención la presencia de fiebre y neutropenia de acuerdo al número de ciclos recibidos. Se analiza de forma subsecuente a los pacientes que no presentaron fiebre y neutropenia contra los que sí la presentaron de acuerdo al número de ciclos recibidos. **Tabla No. 3.**

Sin embargo, la presencia de fiebre y neutropenia se observa con mayor frecuencia en el primer ciclo de tratamiento en comparación con el mismo grupo de pacientes que no presentaron ningún episodio. **Tabla No. 4.** En los episodios donde se observó con mayor frecuencia fiebre y neutropenia comparado con el mismo número de ciclos en la población fue en el ciclo número 1. (Chi cuadrado 64.2 valor p 0.000).

Al realizar análisis multivariado se encontró una predicción mayor de la presencia de fiebre y neutropenia al realizar la unión de las siguientes variables: Grupo de edad mayor



de 60 años en un 0.03% pertenecer al género masculino en un 0.02%, la presencia de síntomas B en un 4.6%, así como tener la DHL elevada en un 4.4% con un valor de p de 0.000.

Se realizó análisis multivariado encontrándose una predicción mayor de la presencia de fiebre y neutropenia al realizar la unión de las siguientes variables: presencia de hipertensión en un 0.6%, la presencia de síntomas B en un 5.2%, con un valor de p de 0.000.

## **9. DISCUSIÓN**

La mielosupresión inducida por la quimioterapia y que resulta en fiebre y neutropenia obliga a la hospitalización y a la administración de antibióticos intravenosos, así como a un protocolo exhaustivo en busca de la fuente de infección y se ha asociado con una considerable morbilidad y mortalidad, así como también en un incremento importante de los costos por esta complicación.

Las guías actuales dividen los esquemas de quimioterapia de acuerdo al riesgo de fiebre y neutropenia. Sin embargo, esta clasificación está basada en varios estudios clínicos, en un ambiente controlado y pacientes elegibles para ellos. En nuestro centro, el LDCGB es la neoplasia hematológica que se observa con mayor frecuencia y las estrategias para disminuir su incidencia, evitar complicaciones adicionales, retraso en el esquema de tratamiento y mortalidad son cruciales.

La incidencia de fiebre y neutropenia que se observa en nuestra población estudiada, es del 18.8%, coincide con la literatura revisada en donde de forma general se reporta un riesgo de 17 a 22%.

En el estudio de Won Choi y cols. Incluyó a 181 pacientes con diagnóstico de LDCGB que recibieron tratamiento con R-CHOP, de los cuales 43 pacientes presentaron fiebre y neutropenia. Mencionan de forma interesante que aquellos pacientes que presentaron fiebre y neutropenia durante el primer ciclo de tratamiento, nunca presentan un nuevo episodio durante los ciclos subsecuentes y con una mortalidad asociada a esta complicación 0%.

Es importante mencionar que el descenso de la fiebre y la neutropenia a partir del segundo ciclo de la quimioterapia, puede verse notablemente influenciado con el uso de factor estimulante de colonias como profilaxis primaria.

En el estudio IMPACT NHL, Salazar y cols. incluyeron 1829 pacientes con diagnóstico de LDCGB en 14 centros europeos y Australia en donde 139 pacientes presentaron fiebre en el contexto de neutropenia, los factores encontrados como de riesgo incluyeron la edad con IPI de riesgo y enfermedad avanzada. En ese estudio se identifican a aquellos pacientes que recibieron profilaxis primaria con diferentes factores estimulantes de colonias (pegilado o no pegilado) de acuerdo a la determinación del riesgo que otorgaban por centro a este esquema de quimioterapia, al 47% de los centros definieron el esquema con R-CHOP como de riesgo alto para presentar fiebre y neutropenia y el resto con un riesgo menor a 20% para la presencia del mismo, sin embargo, en ambos grupos menos del 50% de los pacientes recibieron algún FEC-G para profilaxis primaria.

Con respecto a nuestro análisis es difícil determinar cuantos pacientes recibieron profilaxis primaria, sin embargo, de forma general la mayoría de los pacientes reciben FEC-G como profilaxis secundaria y de forma primaria en ciclos subsecuentes, sin tomar en cuenta los factores de riesgo reportados en la literatura para considerar el uso de FEC-G como profilaxis primaria del primer ciclo de tratamiento. Salazar encontró una diferencia en aquellos pacientes considerados de alto riesgo que recibieron profilaxis primaria y quienes fueron considerados de riesgo intermedio y no recibieron profilaxis. El análisis multivariado para fiebre y neutropenia muestra una fuerte asociación entre la falta de profilaxis con FEC-G y la presencia de esta complicación así como la reducción de la incidencia de los pacientes que si recibieron profilaxis primaria. Estos hallazgos están fuertemente relacionados al hecho que el uso de profilaxis primaria depende del criterio del médico tratante.

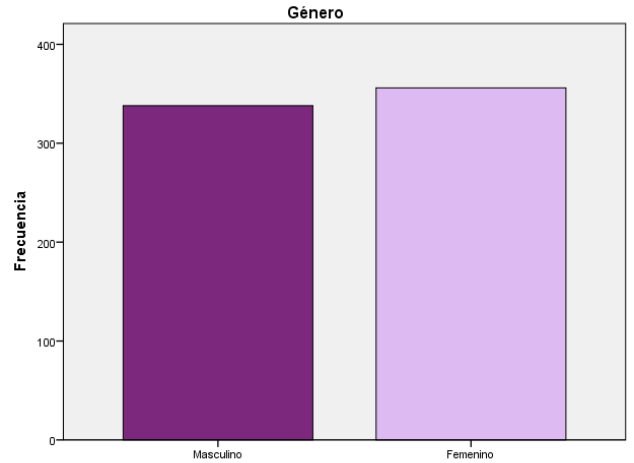
Cabe mencionar que todos los pacientes que presentaron fiebre y neutropenia durante el transcurso de la administración de quimioterapia, cualquiera que haya sido el ciclo, fueron hospitalizados para la administración de antibioticoterapia intravenosa incluyendo el uso de antibióticos con actividad anti Pseudomonas y uso de aminoglucósidos, de igual forma, se realizó un protocolo de fiebre y neutropenia en el que se incluía la toma de

hemocultivos, urocultivo, radiografía de tórax y estudios adicionales de acuerdo al cuadro clínico inicial.

## 11. CUADROS, GRÁFICAS Y FIGURAS.

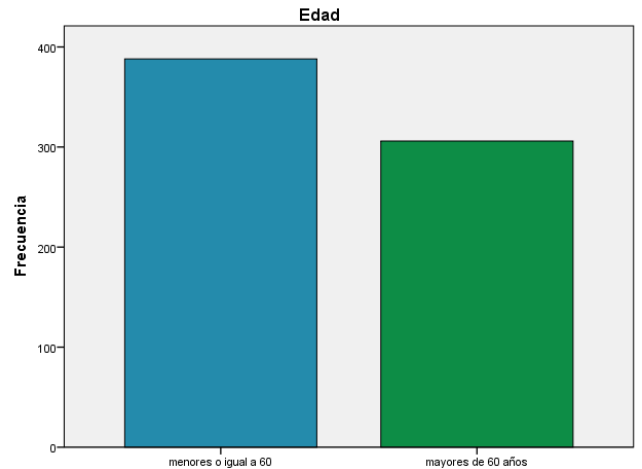
**Género**

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	338	48.7
Femenino	356	51.3
Total	694	100.0



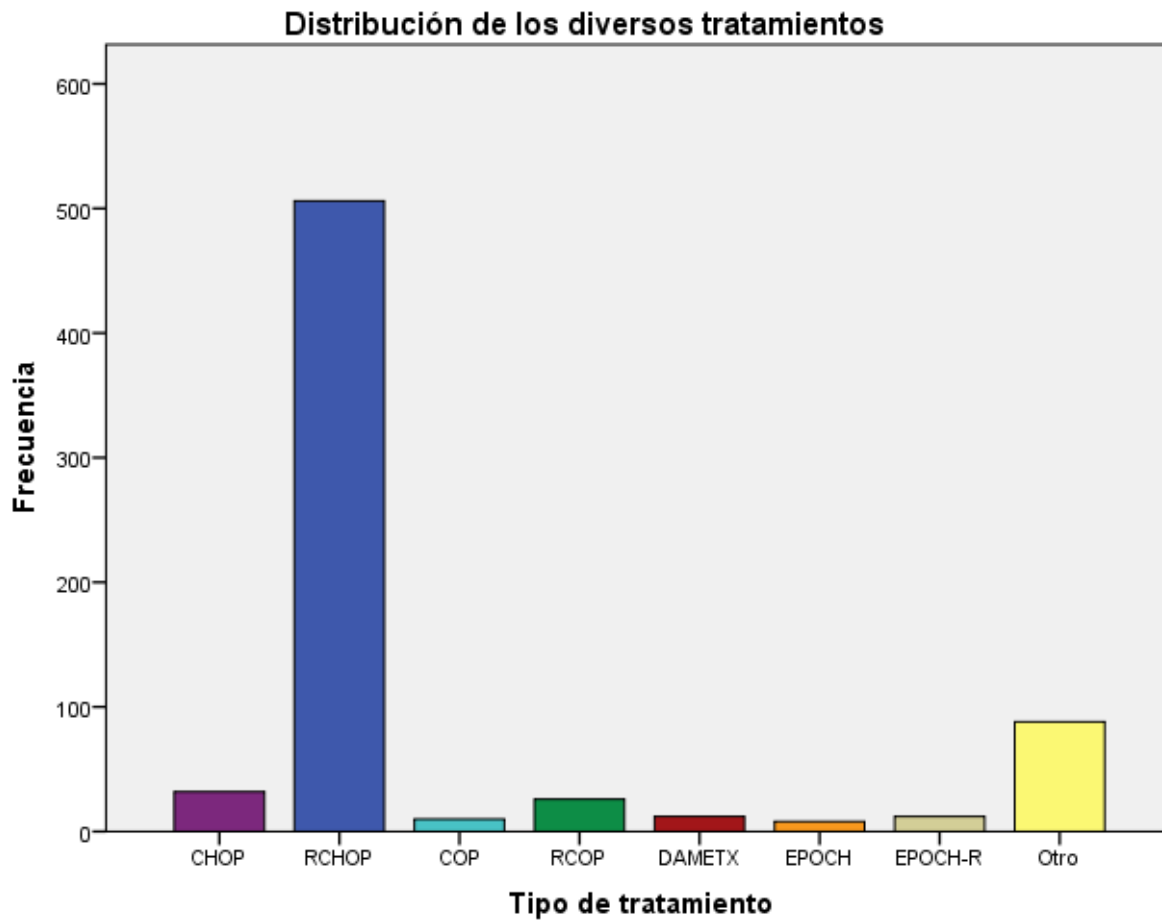
**Edad por grupo**

Edad	Frecuencia	Porcentaje
Menores o igual a 60	388	55.9
Mayores de 60 años	306	44.1
Total	694	100.0



Los cuales tenían los siguientes tratamientos:

<b>Tratamiento</b>		
Tipo de tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
CHOP	32	4.6
RCHOP	506	72.9
COP	10	1.4
RCOP	26	3.7
DAMETX	12	1.7
EPOCH	8	1.2
EPOCH-R	12	1.7
Otro	88	12.7
Total	694	100.0



Se analizaron 506 casos los cuales tenían tratamiento con RCHOP

Demográficos y clínicos

N:506

Edad (mediana)	56	(20-90)
Género (Masculino:Femenino)	246:260	(51.4:48.6%)
Índice de masa Corporal	26.12	(15.95-41.13)
Superficie corporal	1.72	(1.01-20.20)
Presencia de diabetes (NO:SI)	443:63	(87.5:12.5%)
Presencia de hipertensión (NO:SI)	424:82	(83.8:16.2%)
Presencia de VIH (NO:SI)	481:25	(95.1:4.9%)
Presencia de Hepatitis (NO:SI)	495:11	(97.8:2.2%)
índice pronóstico internacional(IPI)		
Bajo	124	24.5%
Intermedio Bajo	121	23.9%
Intermedio Alto	143	28.2 %
Alto	116	22.9%
Nivel de beta 2 microglobulina		
Bajo	213	42.1%
Alta	221	43.7%
No se determino	72	14.2 %
Tipo Molecular		
centro germinal	239	47.2%
no centro germinal	174	34.3%
no se clasifico	93	18.5%
Biopsia aspirado de medula ósea		
negativo	471	93.1%
con infiltración	35	6.9%
Estadio clínico (Ann Habor)		
I	55	10.9%
II	104	20.6%
III	123	24.3%
IV	224	44.3%
Estado funcional (escala de ECOG)		
0	100	19.8%
1	267	52.8%
2	92	18.2%
3	41	8.1%
4	6	1.2%
Numero de ciclos		
1	31	6.1%
2	22	4.3%
3	16	3.2%
4	30	5.9%
5	24	4.7%
6	153	30.2%
7	24	4.7%

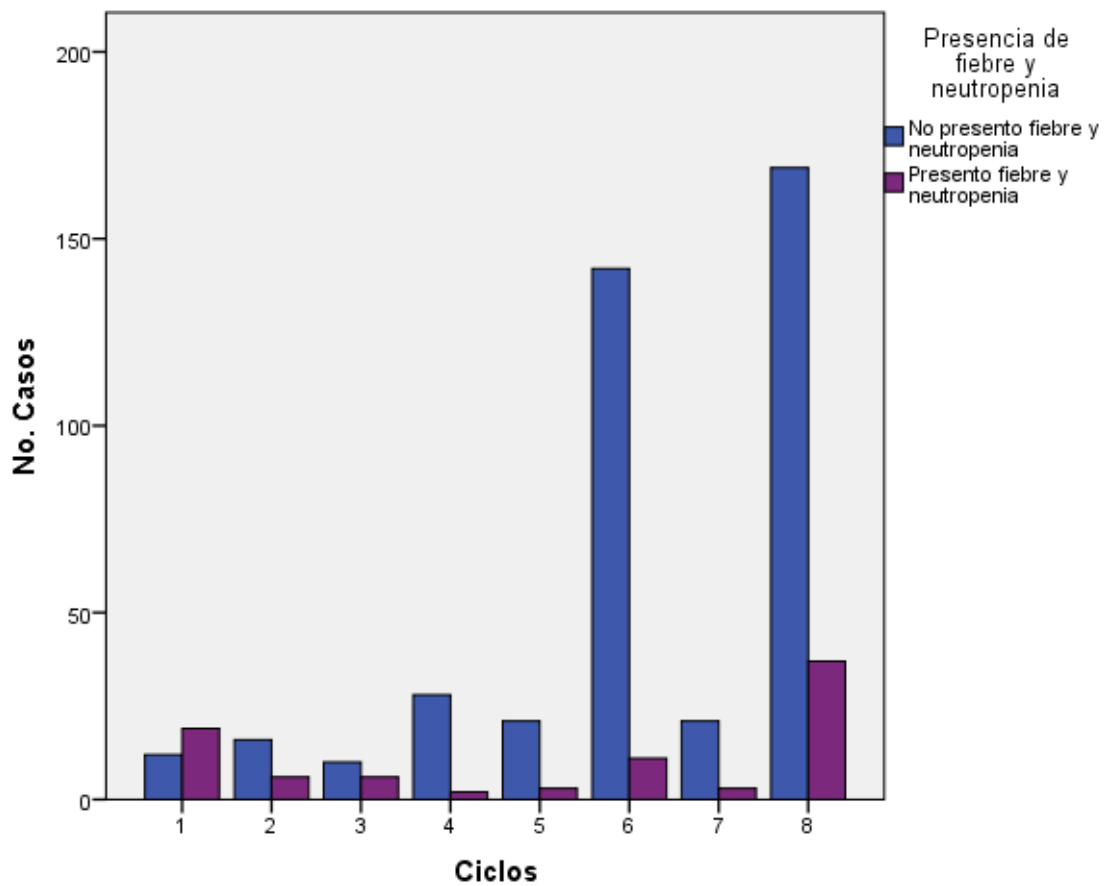
8	206	40.7%
Pruebas clínicas		
Hemoglobina (media)	13.39	(5.2-19.7)
Plaquetas (media)	330.03	(47-10220)
Albumina (media)	3.56	(1.43-4.70)
Creatinina(media)	0.91	(0.24-17.2)
Glucosa(media)	110.28	(41-523)
Leucocitos	7.6	(1.1-29.9)
Linfocitos	16.52	(1-19)

Numero de ciclo en el que presento por primera ocasión fiebre y neutropenia	N= 506	%
0	419	82.81
1	45	8.89
2	12	2.37
3	7	1.38
4	4	0.79
5	9	1.78
6	3	0.59
7	6	1.19
8	1	0.20
Numero de episodios que presento fiebre y neutropenia	N= 87	%
1	72	14.20
2	10	2.00
3	3	0.60
4	1	0.20
5	0	0.00
6	1	0.20

**Ciclos y la presencia de fiebre y neutropenia**

Ciclos	No presento fiebre y neutropenia	%	Presento fiebre y neutropenia	%
1	12	2.9	19	21.8
2	16	3.8	6	6.9
3	10	2.4	6	6.9
4	28	6.7	2	2.3
5	21	5.0	3	3.4
6	142	33.9	11	12.6
7	21	5.0	3	3.4
8	169	40.3	37	42.5
	419	100	87	100

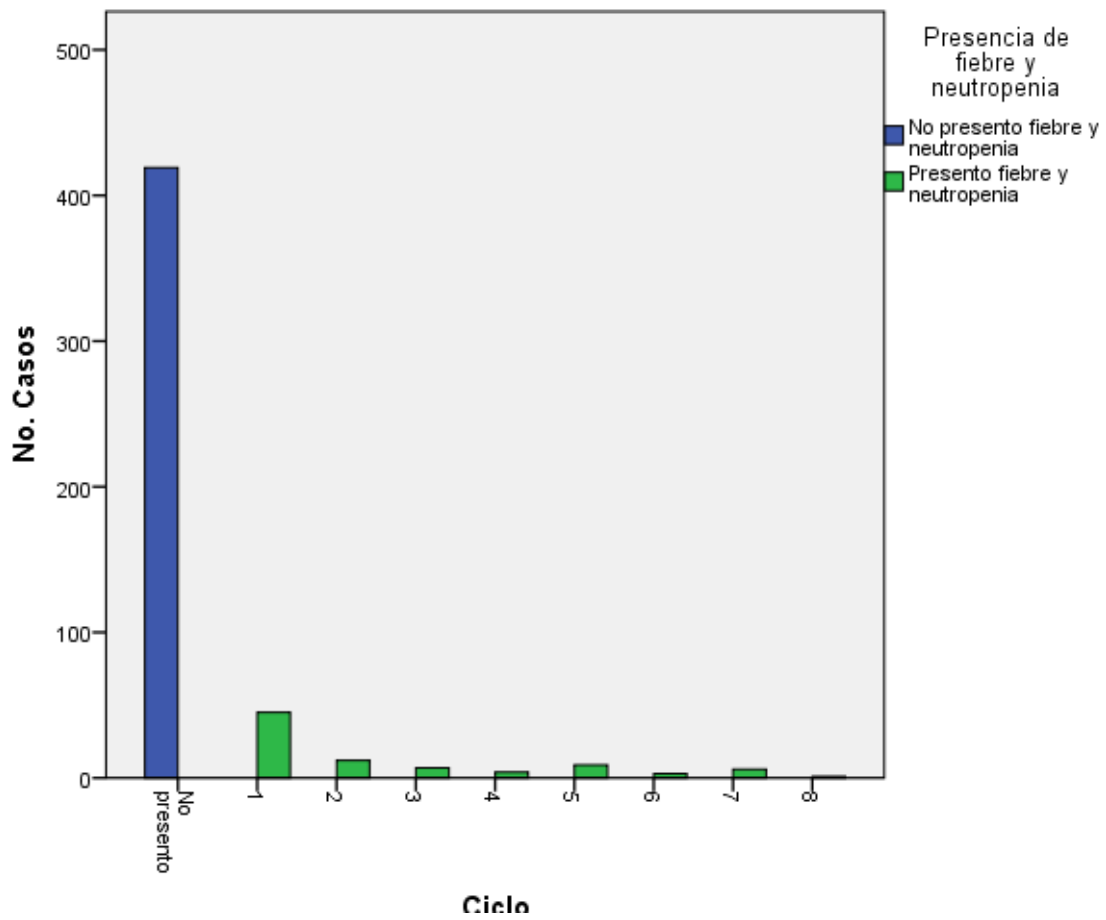
Chi 62.4 P=0.000



Ciclo en el que presento fiebre y neutropenia

Ciclo en el que presento fiebre y neutropenia	No presento fiebre y neutropenia		Presento fiebre y neutropenia	
	No presento fiebre y neutropenia	%		%
No presento	419	82.8	0	0
1	0	0	45	51.7
2	0	0	12	13.8
3	0	0	7	8.0
4	0	0	4	4.6
5	0	0	9	10.3
6	0	0	3	3.4
7	0	0	6	6.9
8	0	0	1	1.1

Chi2 506 P=0.000

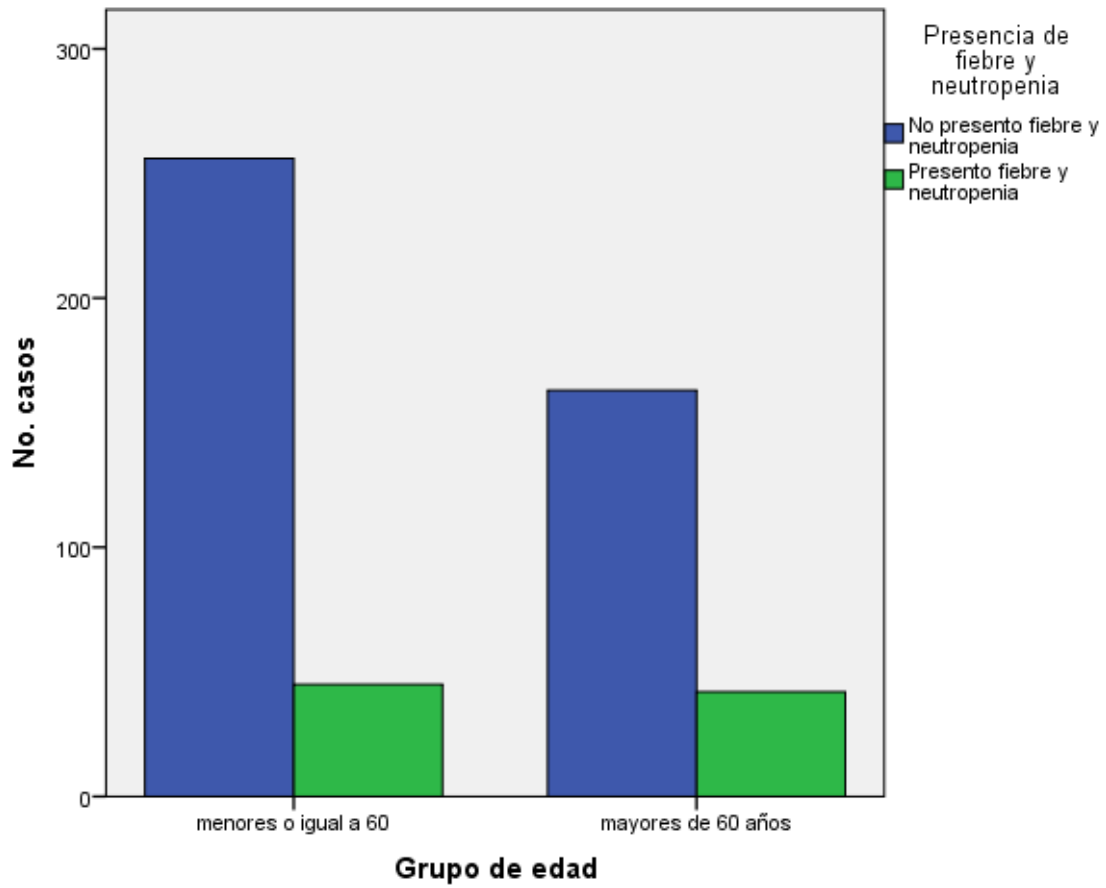




**Grupo de edad y Presencia de Fiebre y Neutropenia**

		No presento fiebre y neutropenia		Presento fiebre y neutropenia	
Grupo edad	menores o igual a 60	256	52.5%	45	8.7%
	mayores de 60	163	32.3%	42	8.1%

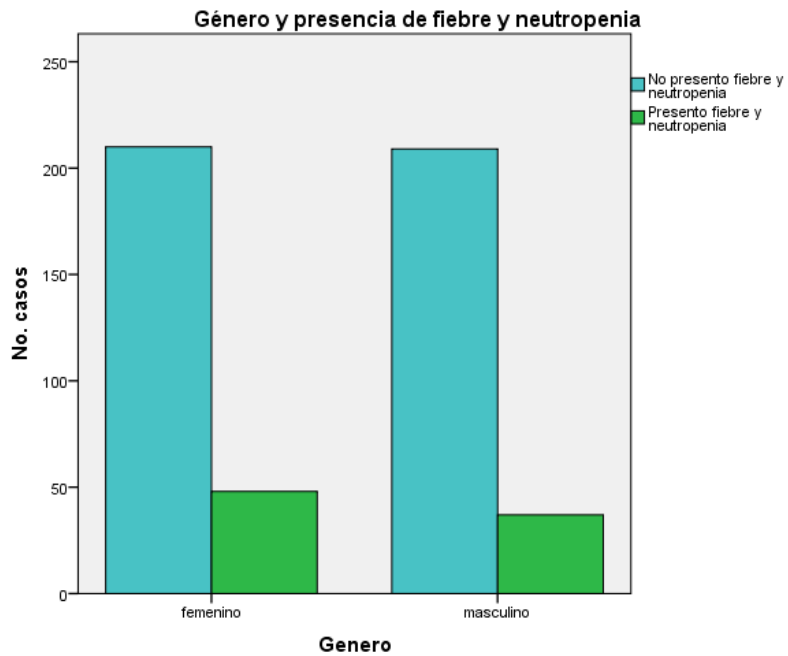
Chi cuadrado 2.6 Valor p 0.119



### Género y Presencia de Fiebre y Neutropenia

		No presento fiebre y neutropenia		Presento fiebre y neutropenia	
Genero	femenino	207	40.9%	39	7.7%
	masculino	212	41.8%	48	9.4%
Total		419	82.8%	87	17.1%

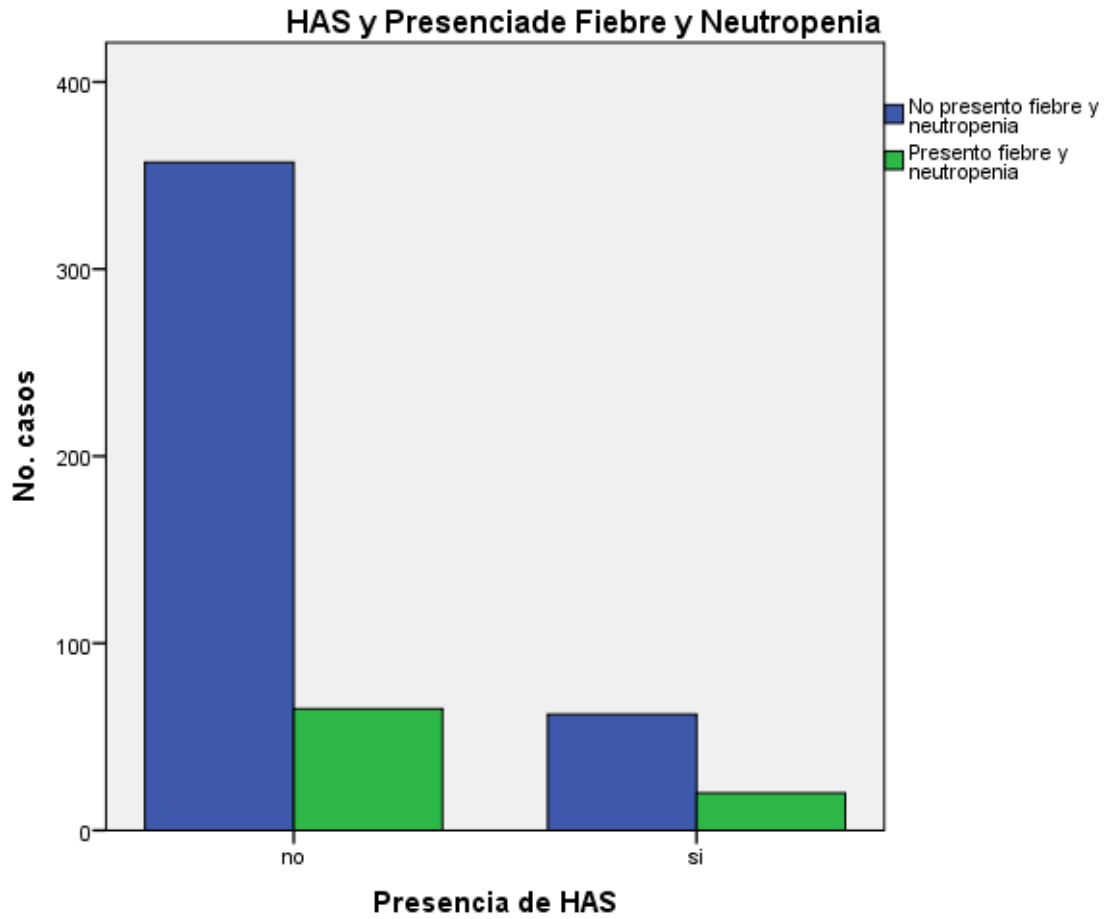
Chi cuadrado 0.604 Valor p 0.480



### HAS y Presencia de Fiebre y Neutropenia

		No presento fiebre y neutropenia		Presento fiebre y neutropenia	
HAS	No	358	70.7%	66	13.0%
	Si	61	12.5%	21	4.1%
Total		419	82.8%	87	17.1%

Chi cuadrado 4.8 Valor p 0.03



### Análisis univariado

		Presento fiebre y neutropenia		No presento fiebre y neutropenia		P	OR	IC	RRR
		n=87	%	n=419	%				
Grupo de edad	mayores de 60 años	42	8%	163	32,21%	0.105	*	*	*
	menores o igual a 60	45	9%	256	50,59%				

Género	femenino	48	9%	212	41,90%	0.437	*	*	*
	masculino	39	8%	207	40,91%				
Presencia de diabetes	si	7	1%	56	11,07%	0.171	*	*	*
	no	80	16%	363	71,74%				
Presencia de hipertensión	si	21	4%	61	12,06%	0.027	1.8	1.06-3.27	*
	no	66	13%	358	70,75%				
IMC	sobrepeso u obesidad	43	8%	241	47,63%	0.204	*	*	*
	peso normal o bajo	42	8%	174	34,39%				
EGOG	2-4	34	7%	105	20,75%	0.008	1.9	1.18-3.11	*
	0-1	53	10%	314	62,06%				
Síntomas B	SI	75	15%	249	49,21%	0.000	4.2	2.25-8.09	*
	no	12	2%	170	33,60%				
Glucosa	SI >100	46	9%	225	44,47%	0.888	*	*	*
	No <100	41	8%	194	38,34%				
Creatinina	Creatinina mayor de 1.5	10	2%	10	1,98%	0.000	5.3	2.13-13.19	*
	Creatinina menor de 1.5	77	15%	409	80,83%				
Albumina	3.4 o mayor	42	8%	291	57,51%	0.000	0.411	0.25-0.65	2.4
	3.3 o menor	45	9%	128	25,30%				
DHL	alta	53	10%	229	45,26%	0.284	*	*	*
	normal	34	7%	190	37,55%				
Leucocitos	4.6 o mayor	0	0%	0	0,00%	*	*	*	*
	4.5 o menor	87	17%	419	82,81%				
Hemoglobina	11 o mayor	66	13%	363	71,74%	0.011	0.485	0.27-0.85	2.0
	10 o menor	21	4%	56	11,07%				
Plaquetas	Mayor de 100000	79	16%	402	79,45%	0.044	0.418	0.17-1.00	2.3
	100000 o menor	8	2%	17	3,36%				
Linfocitos	1401 o mas	42	8%	216	42,69%	0.578	*	*	*
	1400 o menos	45	9%	203	40,12%				
B2microglobulina	normal	22	4%	191	37,75%	0.096	*	*	*
	alta	45	9%	176	34,78%				
	no se determino	20	4%	52	10,28%				
VIH	positivo	8	2%	17	3,36%	0.056	*	*	*
	negativo	79	16%	402	79,45%				
Hepatitis	positivo	2	0%	9	1,78%	0.930	*	*	*
	negativo	85	17%	410	81,03%				

Tipo molecular	centro germinal	41	8%	198	39,13%	0.391	*	*	*
	no centrol germinal	34	7%	140	27,67%				
	no se clasifico	12	2%	81	16,01%				
Biopsia aspirado de Medula Osea	con infiltracion	6	1%	29	5,73%	0.993	*	*	*
	negativo	81	16%	390	77,08%				
Bulky	si	52	10%	224	44,27%	0.282	*	*	*
	no	35	7%	195	38,54%				
Sitios extranodales	0	25	5%	183	36,17%	0.008	3.0	1.56-5.86	*
	1	36	7%	164	32,41%				
	2	10	2%	43	8,50%				
	3	10	2%	18	3,56%				
	4	6	1%	10	1,98%				
	24	0	0%	1	0,20%				
AnnArbor	1	8	2%	47	9,29%	0.025	1.7	1.03-3.10	*
	2	11	2%	93	18,38%				
	3	17	3%	106	20,95%				
	4	51	10%	173	34,19%				
IPI	BAJO	10	2%	114	22,53%	0.001	1.9	1.19-3.10	*
	INTERMEDIO	21	4%	102	20,16%				
	BAJO INTERMEDIO	23	5%	120	23,72%				
	ALTO ALTO	33	7%	83	16,40%				
Ciclos	1	19	4%	12	2,37%	0.000	0.306	0.18-0.50	3.2
	2	6	1%	16	3,16%				
	3	6	1%	10	1,98%				
	4	2	0%	28	5,53%				
	5	3	1%	21	4,15%				
	6	11	2%	142	28,06%				
	7	3	1%	21	4,15%				
	8	37	7%	169	33,40%				
Ciclo en el que presento de fiebre y neutropenia	1	45	9%	0	0,00%	*	*	*	*
	2	12	2%	0	0,00%				
	3	7	1%	0	0,00%				
	4	4	1%	0	0,00%				
	5	9	2%	0	0,00%				

	6	3	1%	0	0,00%				
	7	6	1%	0	0,00%				
	8	1	0%	0	0,00%				
	1	72	14%	0					
Numero de episodios que presento de fiebre y neutropenia					0,00%				
2	10	2%	0	0,00%	*	*	*	*	
3	3	1%	0	0,00%					
4	1	0%	0	0,00%					
6	1	0%	0	0,00%					

### Regresión de riesgo

#### Presencia de fiebre y neutropenia

VARIABLES	Constante	B	t	P
HAS	0.24	0.92	2.09	0.03
ECOG	0.24	0.46	1.17	0.23
Síntomas B	0.24	0.133	3.75	0.00
Creatinina	0.24	0.263	3.12	0.00
Sitios extra nodales	0.24	0.127	2.16	0.03
Ann Arbor	0.24	0.18	0.42	0.67
IPI	0.24	0.003	0.07	0.94

R<sup>2</sup>=0.092 ANOVA p=0.00

### Regresión protección

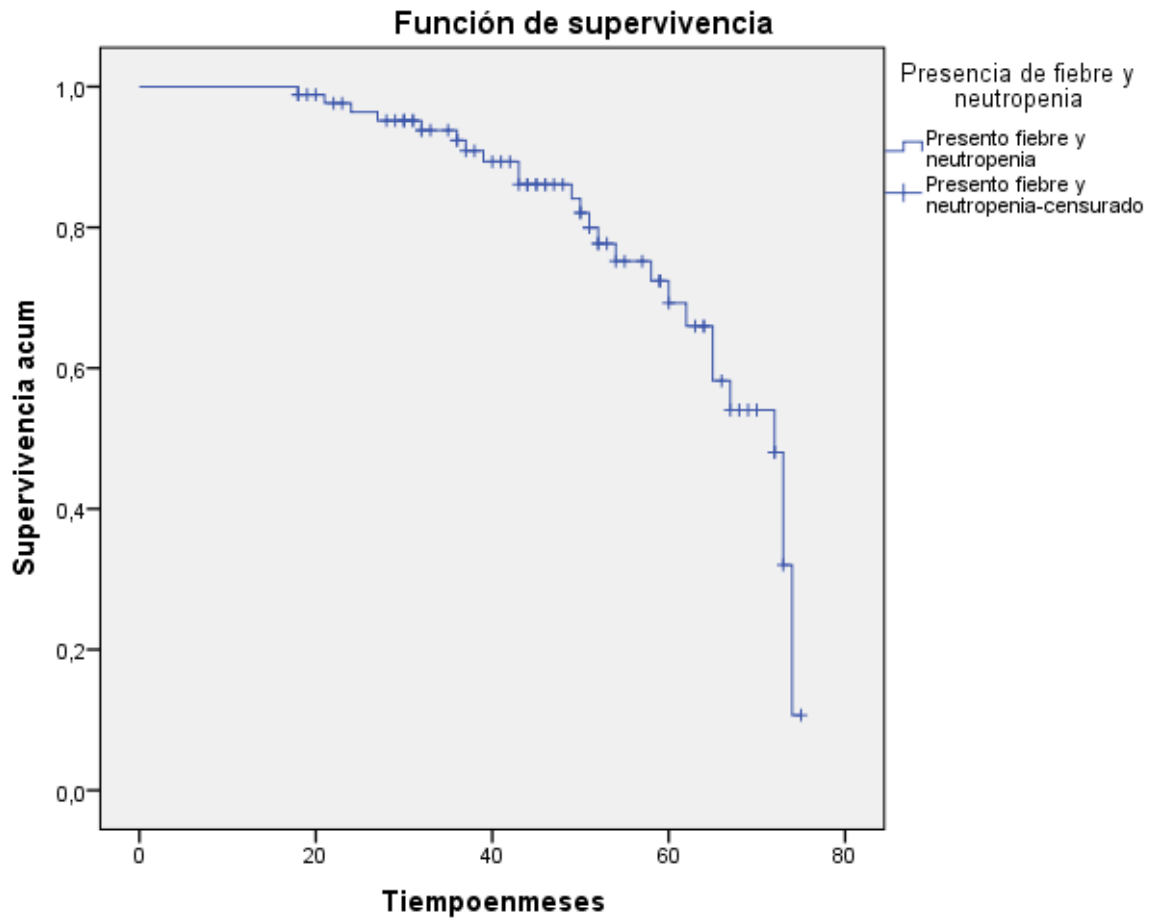
#### Presencia de fiebre y neutropenia

VARIABLES	Constante	B	t	P
Albumina	0.52	-0.092	-2.47	0.14
Hemoglobina	0.52	-0.060	-1.23	0.218
Plaquetas	0.52	-0.103	-1.35	0.175
Ciclos	0.52	-0.181	-4.38	0.00

R<sup>2</sup>=0.071 ANOVA p=0.00

Análisis de sobrevivencia por prueba de Kaplan-Meier en pacientes con Fiebre y neutropenia

Con un promedio de sobrevivencia de 63 meses (media) IC 59.6-67.9 o de 72 meses (mediana) IC 66.3-77.6



## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viscoli C, Varnier O, and Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:S240–5.
2. Klastersky J., Naurois J, Rolston D, et al. Management of febrile neutropenia: Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v111–v118, 2016
3. Danai PA, Moss M, Mannino DM, et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006; 129: 1432–40.
4. Schwartzberg LS, Neutropenia: Etiology and Pathogenesis. *Clinical Cornerstone*. 2006;8 [Suppl 5]:S5–S11
5. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of Unknown Origin in Febrile Leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 1055–1090
6. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005;33: 1624–33 .
7. 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. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(4): e 56–e93
8. Bow EJ. Infection in Neutropenic Patients with Cancer. *Crit Care Clin* 2013; 29: 411–441
9. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038–51
10. Lyman GH, Abella E, Pettengell R, Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2014;1938.
11. Neshler L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection* 2014; 42: 5–13.
12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 25:551-573, 1997.



13. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8–32.
14. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW: Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2012; 380 (9844): 848-57.
15. GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer. WHO. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=484>
16. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002-1006.
17. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:268-76.
18. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242.
19. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23:4117-4126.
20. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large- B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391.
21. Yong Won Choi, Seong Hyun Jeong, Mi Sun Ahn, et al. Patterns of Neutropenia and Risk Factors for Febrile Neutropenia of Diffuse Large-B Cell Lymphoma Patients Treated with Rituximab-CHOP.
22. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004; 100: 228-37.
23. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for lifethreatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000; 37: 351-60.

24. Yan Y, Chan WC, Weisenburger DD, et al. Clinical and prognostic significance of bone marrow involvement in patients with diffuse aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1336–42.
25. Salar A, Haioun C, Rossi FG, Duehrsen U, Pettengell R, Johnsen HE, Jaeger U, Verhoef G, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. The need for improved neutropenia risk assessment in DLBCL patients receiving R-CHOP-21: findings from clinical practice. *Leuk Res* 2012; 36: 548-53.
26. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23: 4117–26.
27. AaproMS, BohliusJ, CameronDA, DalLagoL, DonnellyJP, KearneyN, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2010; 47: 8–32.
28. Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, Bosly A, Paridaens R, Constenla M, et al. Impact of Neutropenia in Chemotherapy-European Study Group (INC-EU). Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer* 2008; 16:1299–309.
29. Case DC, Desch CE, Kalman LA, Vongkovit P, Mena RR, Fridman M, et al. Community-based trial of R-CHOP and maintenance rituximab for intermediate- or high-grade non-Hodgkin lymphoma with first cycle filgrastim for elderly patients. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7: 354–60.
30. Gerlier L, Lamotte M, Awada A. The use of chemotherapy regimens carrying a moderate high risk of febrile neutropenia and the corresponding management of febrile neutropenia: an expert survey in breast cancer and non-Hodgkin's lymphoma. *BMC Cancer* 2010, 10: 642.
31. Sosa R., Li Shuling, Molony JT, et al. Use of prophylactic growth factors and antimicrobials in elderly patients with cancer: a review of the Medicare database. *Support Care Cancer* DOI 10.1007/s00520-017-3720-x.
32. Moreau M., Klastersky J., Schwarzbald A. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. *Annals of Oncology* 2009,

20; 513-519.