



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

Neutropenia febril posterior a la quimioterapia en niños

Tamara Cedré Hernández¹
Laura Rodríguez Jiménez²
Marta Beatriz García Caraballoso³
Liliana Martínez Cárdenas⁴
Ana Alicia Vila Toledo⁵
Anaisa Amores Ramos⁶

¹ Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Santa Clara, Cuba, tcedre@infomed.sld.cu

² Policlínico Abel Santamaría, Encrucijada, Cuba, laurarj9502@gmail.com

³ Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Santa Clara, Cuba, martabeatrizgc@infomed.sld.cu

⁴ Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Santa Clara, Cuba, lilianamartinez@infomed.sld.cu

⁵ Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Santa Clara, Cuba, anatoledo9325@gmail.com

⁶ Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Santa Clara, Cuba, anaisar@infomed.sld.cu

Resumen:

Introducción: La neutropenia febril es frecuente en pacientes pediátricos oncológicos y resulta una causa común de hospitalización. **Objetivo:** Caracterizar la neutropenia febril en pacientes tratados en el servicio de oncohematología del Hospital Pediátrico José Luis Miranda.

Método: Se realizó un estudio descriptivo transversal. La población de estudio estuvo constituida por el total de episodios de neutropenia febril que presentaron los pacientes ingresados en el servicio de oncohematología del Hospital Pediátrico José Luis Miranda de enero de 2019 a diciembre de 2020. Los datos se recopilaron a partir de las historias clínicas, los resultados se mostraron en forma de tablas.

Resultados: La neutropenia febril se presentó con una razón de 3,48 episodios por paciente. Fue más frecuente en las leucemias agudas. Predominaron los episodios moderados y de menos de siete días. Se encontraron 90 episodios de alto riesgo, 68 de los cuales presentaron la neutropenia antes de los siete días y tuvieron un conteo de plaquetas $<50/\text{mm}^3$. La mayoría de los casos tuvo evolución favorable, los cinco fallecidos pertenecían al grupo de alto riesgo. **Conclusiones.** La neutropenia febril es más frecuente en pacientes con leucemias agudas, en los cuales es más severa y prolongada. La combinación de neutropenia precoz y trombocitopenia severa es el factor de alto riesgo más frecuente. La mayoría de los pacientes evolucionan favorablemente y los que tienen evolución desfavorable son de alto riesgo.

Palabras clave: neutropenia; neutropenia febril; quimioterapia

INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril es una complicación que se presenta con frecuencia tras la quimioterapia en pacientes con cáncer. A pesar de que la definición varía según los autores, neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos circulantes $\leq 500/\text{mm}^3$ o $\leq 1.000/\text{mm}^3$ si se predice una caída a una cifra $\leq 500/\text{mm}^3$ en las 24 o 48 h siguientes. Fiebre se considera un registro único de temperatura axilar $\geq 38,5^\circ\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^\circ\text{C}$ con una separación entre ambas determinaciones de al menos una hora. ^(1,2,3)

Muchos de estos pacientes tienen una infección establecida u oculta, que en su mayoría es de etiología bacteriana. Existe una alta probabilidad de mortalidad entre 5% y 20% en caso de que no se apliquen las medidas oportunas. ^(3,4,5)

Aunque la neutropenia constituye el principal factor condicionante de infecciones en estos pacientes, se reconocen otros elementos importantes como la duración e intensidad de la misma, la utilización reciente de quimioterapia intensiva, el estado de la enfermedad de base en el momento de la evaluación y los defectos de la inmunidad celular y humoral. También predisponen a las infecciones la presencia de catéteres venosos, urinarios, la ventilación mecánica; las alteraciones de la integridad de las barreras mucocutáneas; y las enfermedades debilitantes concomitantes. ^(3,6)

Estos pacientes conforman una población muy heterogénea, con un comportamiento clínico variable. Se ha demostrado que no todos los episodios revisten la misma gravedad o conllevan igual mortalidad, depende de la enfermedad de base y de las complicaciones asociadas. Los estudios en pediatría demuestran que desde el punto de vista clínico y de laboratorio, existen factores que permiten predecir el riesgo de tener una evolución desfavorable. ⁽²⁾

Se hace necesario establecer parámetros locales que permitan aplicar las estratificaciones de riesgo internacionales, para así disminuir las hospitalizaciones innecesarias, la resistencia antimicrobiana y con ello disminuir la morbilidad y la mortalidad.

Objetivo:

Caracterizar la neutropenia febril en pacientes tratados en el servicio de oncohematología del Hospital Pediátrico José Luis Miranda.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo transversal. La población de estudio estuvo constituida por el total de episodios de neutropenia febril (115) que presentaron 33 pacientes ingresados en el servicio de oncohematología del Hospital Pediátrico José Luis Miranda de enero de 2019 a diciembre de 2020. Se consideró la duración y severidad de la neutropenia en relación a la enfermedad de base. Se evaluó la evolución de los pacientes basado en la estratificación de riesgo. Los datos se recopilaron a partir de las historias clínicas y se procesaron utilizando en el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 21.0. Los resultados se mostraron en forma de tablas.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra la distribución de los episodios de neutropenia febril según la enfermedad oncológica. En general se presentaron 3,48 episodios por paciente. En la leucemia linfocítica aguda (LLA) se presentó la mayor cantidad de episodios, con un total de 97 en 24 pacientes, con una proporción de 4,04. Fue seguida en frecuencia por la leucemia mielocítica aguda (LMA), con 10 episodios. Esta mostró una proporción superior, con cinco episodios por paciente.

Tabla 1. Episodios de neutropenia febril según enfermedad oncológica

Enfermedad oncológica	Pacientes	Episodios	Razón
	No.	No.	No.
Leucemia mieloide aguda	2	10	5
Leucemia linfocítica aguda	24	97	4,04
Linfoma de Hodgkin	1	1	1
Linfoma no Hodgkin	2	3	1,5
Tumores sólidos	4	4	1
Total	33	115	3,48

Tabla 2. Severidad de la neutropenia según enfermedad oncológica

Enfermedad oncológica	Severidad de la neutropenia								Total	
	Ligera		Moderada		Severa		Muy severa			
	No.	%*	No.	%*	No.	%*	No.	%*	No.	%*
LMA	0	0	8	80,0	1	10,0	1	10,0	10	100
LLA	23	23,7	54	55,7	16	16,5	4	4,1	97	100
LH	0	0	1	100	0	0	0	0	1	100
LNH	0	0	3	100	0	0	0	0	3	100
Tumores sólidos	2	50,0	0	0	2	50,0	0	0	4	100
Total	25	21,7	66	57,4	19	16,5	5	4,3	115	100

*Porcentaje calculado en relación al total de la fila

LMA: Leucemia mieloide aguda, LLA: Leucemia linfocítica aguda, LH: Linfoma Hodgkin, LNH: Linfoma no Hodgkin

Se encontraron diferencias en la severidad de la neutropenia en diferentes enfermedades oncológicas (tabla 2). En las leucemias y linfomas predominaron los episodios moderados. El 80% de las LMA presentaron neutropenia de moderada a muy severa, en ningún caso fue ligera. Solo fue severa o muy severa en las leucemias y en el 50% de los tumores sólidos.

En la tabla 3 se aprecia que el 50,4% de los episodios de neutropenia tuvieron una duración inferior a los siete días, solo el 17,4% se prolongó por más de 15 días. En la LMA fueron más extensos, el 60,0% se ubicó entre 7 y 15 días y en el 10% de los casos tardó más de 15 días la recuperación. Todos los episodios que se presentaron en los tumores sólidos duraron menos de siete días.

Tabla 3. Duración de la neutropenia según enfermedad oncológica

Enfermedad oncológica	Duración de la neutropenia						Total	
	Menos de 7 días		De 7 a 15 días		Más de 15 días			
	No.	%*	No.	%*	No.	%*	No.	%*
LMA	3	30,0	6	60,0	1	10,0	10	100
LLA	51	52,6	28	28,9	18	18,6	97	100
LH	0	0	1	100	0	0	1	100
LNH	0	0	2	66,7	1	33,3	3	100
Tumores sólidos	4	100	0	0	0	0	4	100

*Porcentaje calculado en relación al total de la fila

LMA: Leucemia mieloide aguda, LLA: Leucemia linfocítica aguda, LH: Linfoma Hodgkin, LNH: Linfoma no Hodgkin

De los 115 episodios de neutropenia febril estudiados, 90 fueron considerados de alto riesgo (78,26%) y 25 de bajo riesgo (21,74%).

En la tabla 4 se observa el comportamiento de los factores de alto riesgo identificados. La mayor representatividad fue para los que cumplen con dos condiciones: aparición de la neutropenia antes de siete días más un conteo de plaquetas $<50/\text{mm}^3$, con un total de 68

episodios para un 75,6% de los considerados de alto riesgo. En orden de frecuencia fue seguido de la LLA en recaída con 41 episodios (45,6%), la LMA con 10 episodios (11,1%) y la hipotensión en solo ocho episodios (7,8%).

Tabla 4. Factores de alto riesgo

Factores de alto riesgo (n=90)	No.	%*
Leucemia mieloide aguda	10	11,1
Leucemia linfóide aguda en recaída	41	45,6
Hipotensión arterial	7	7,8
Aparición de la neutropenia antes de los siete días+ conteo de plaquetas < 50/mm ³	68	75,6

En la tabla 5 se muestra la evolución de los pacientes en ambos grupos de riesgo. La mayoría (62,6%) tuvo una evolución favorable sin complicaciones, solo cinco pacientes fallecieron (4,3%), todos de alto riesgo. Los pacientes con episodios de bajo riesgo presentaron evolución favorable sin complicaciones en un 72% (18 casos). El porcentaje de evolución favorable con complicaciones fue superior en el grupo de alto riesgo (34,4%).

Tabla 5. Evolución de los pacientes según factores de riesgo

Evolución		Factores de riesgo				Total	
		Alto riesgo		Bajo riesgo			
		No.	%	No.	%	No.	%
Favorable	Sin complicaciones	54	60,0	18	72,0	72	62,6
	Con complicaciones	31	34,4	7	28,0	38	33,0
Fallecido		5	5,6	0	0	5	4,3
Total		90	100	25	100	115	100 *

*Porcentaje calculado en relación al total de la columna

DISCUSIÓN

La coexistencia de factores dependientes del paciente y del tratamiento hace que el manejo de la neutropenia febril deba ser cada vez más individualizado, al variar el riesgo para el desarrollo de complicaciones graves.

Se reporta que el número promedio de episodios de neutropenia febril que presenta un niño con cáncer durante su tratamiento con quimioterapia es de seis a ocho. ⁽²⁾ En la presente investigación el máximo de episodios por paciente fue cinco en la LMA, seguida por la LLA (4,04). Los tumores sólidos presentaron menor número de episodios, lo cual se considera en relación con la integridad de su médula ósea en el momento en que reciben el tratamiento citotóxico.

Con el diagnóstico de leucemia, se reconoce el daño medular. Esto asociado a la más lenta recuperación hematológica después del uso de quimioterapia intensiva, provoca la persistencia de neutropenia por un período mayor a siete días y profundiza el grado de la misma. En la serie estudiada los pacientes con leucemias presentaron episodios severos y muy severos, con una duración prolongada, a diferencia de aquellos con tumores sólidos.

El riesgo de mielotoxicidad varía según el esquema quimioterapéutico recibido. Los ciclos de tratamiento para tumores sólidos causan períodos más cortos de neutropenia en comparación con los utilizados en las malignidades hematológicas. Solo el 10-50 % de los pacientes con tumores sólidos presentarán neutropenia febril en al menos un ciclo de quimioterapia, mientras que ocurre en la mayoría de los pacientes con hemopatías malignas. ⁽⁷⁾

Dentro de las malignidades hematológicas se destacan las LMA por tener mayor número de infecciones; asimismo los episodios de neutropenia son más duraderos en dicha entidad. Lo anterior se atribuye a la disfunción mieloide. Se reconoce la LLA en recaída más propensa a desarrollar neutropenia febril que los tumores óseos.^(8,9) Un estudio realizado en Cienfuegos encontró mayor número de pacientes con Linfoma no Hodgkin agresivo.⁽¹⁰⁾

En la actual investigación se utilizó la predicción de riesgo de infección bacteriana invasora descrita por Santolaya y colaboradores en el 2021. Se consideró de alto riesgo el episodio de neutropenia febril que cumplió uno de las siguientes condiciones: diagnóstico de leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica en recaída, hipotensión arterial o los siguientes dos criterios en conjunto: número de días desde el último ciclo de quimioterapia ≤ 7 , recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$.⁽²⁾

A pesar de estar definida como criterio de riesgo en dicho consenso, y ser considerada entre los elementos de mayor importancia pronóstica, no se incluyó en este estudio la determinación de proteína C reactiva cuantitativa $\geq 90 \text{ mg/L}$, por no existir disponibilidad de este estudio en la institución.

De los 115 episodios estudiados, 90 fueron clasificados como de alto riesgo y 25 de bajo riesgo.

Esto se debe en gran medida a que la mayoría de los casos se corresponden con leucemia agudas que condicionan los principales elementos a tener en cuenta en dicha clasificación. La mayor representatividad de los casos considerados de alto riesgo fue para los que cumplen con dos condiciones: aparición de la neutropenia antes de siete días más un conteo de plaquetas $< 50\,000/\text{mm}^3$.

En orden de frecuencia se ubicó a continuación la LLA en recaída, lo cual se corresponde con lo referido por otros investigadores.^(7,8)

Estos avances permitieron categorizar a los afectados como pacientes de alto riesgo y de bajo riesgo lo que permite una estrategia de "manejo selectivo", que demostró ser adecuada. Esta conducta permite, por un lado, intensificar las medidas de apoyo y la terapia antibiótica en aquellos casos de alto riesgo, en los cuales se concentra la mayor mortalidad; y por otra parte, disminuir la toxicidad, la selección de microorganismos resistentes a antibióticos y los días de hospitalización, en aquellos casos con bajo riesgo de infección severa.^(3,7,11)

En general predominó la evolución favorable sin complicaciones, solo cinco pacientes tuvieron evolución desfavorable. Esto se debe a la instauración oportuna de terapéuticas antimicrobianas y de sostén que redundaron en una mejor evolución de los pacientes. Los cinco pacientes fallecidos se clasificaron como riesgo alto, lo que reviste importancia a dicha estratificación, pues son estos casos los que requieren tratamientos más intensivos.

Los resultados del estudio se corresponden con otros consultados. Ramphal reportó como parte de la evolución clínica de los pacientes estudiados, que el 98% tienen evolución favorable, 1% evolución favorable con complicaciones y solo el 1% desfavorable. Sin embargo a pesar de que sus pacientes tuvieron una evolución satisfactoria, existió la necesidad de cambios de antibióticos, en algunos pacientes se prolongó un poco más su estancia intrahospitalaria, lo cual se evitaría o reduciría al predecir el riesgo presente en los pacientes.⁽¹²⁾

Dicho comportamiento infiere, la necesidad de estratificar al ingreso a los pacientes de alto y bajo riesgo, lo que permitiría intervenciones oportunas adecuadas que lleven a disminuir las tasas de morbilidad de las complicaciones infecciosas presentadas por este grupo de pacientes.

Un estudio reciente realizado en Colombia se encontró 14,6% de mortalidad, lo que se relacionó con la duración de la neutropenia y el retardo en el inicio de la terapéutica antimicrobiana.⁽¹³⁾

No todos los pacientes con neutropenia febril tienen el mismo riesgo de mortalidad que está en dependencia de los factores asociados. El tiempo que tarda la administración del antibiótico a partir del desarrollo de la fiebre es un factor importante para prevenir la progresión de la sepsis o shock. Así plantea Roncha en una investigación realizada en Managua, e insiste en la necesidad de la estratificación de riesgos para evitar dichas situaciones.⁽¹⁴⁾

CONCLUSIONES

La neutropenia febril es más frecuente en pacientes con leucemias agudas, en los cuales es más severa y prolongada. El estado de la enfermedad en el momento de la evaluación no influyó en la severidad ni duración de la neutropenia. La combinación de neutropenia precoz y trombocitopenia severa es el factor de alto riesgo más frecuente. La mayoría de los pacientes evolucionan favorablemente y los que tienen evolución desfavorable son de alto riesgo.

REFERENCIAS

1. Alcarraz C, Gil-Olivares F, Banda-Flores C, Rabanal-Carretero C, Seas-Ramos C, Ochoa-Woodell T, et al. Manejo multidisciplinario de la Neutropenia Febril: Consenso Institucional. Lima, Perú. Rev. Cuerpo Med. HNAAA. [Internet]. 2021; 14 (2) [Citado 10 de enero de 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.142.1087>
2. Santolaya MR, Contard V, Torres JP, López-Medina E, Rosanova MT, Álvarez AM, et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. Rev Chilena Infectol. [Internet]. 2021; 38 (6): 857-909. [Citado 9 de enero de 2023] Disponible en: <https://revinf.cl/index.php/revinf/article/view/1316>
3. Barroso Sánchez G, Quintero Sierra Y, Rivas Cruz YC. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en el paciente oncohematológico. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. [Internet]. 2020; 36(4) [Citado 9 de enero de 2023] Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v7n4/v7n4a02.pdf>
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis [Internet]. 2018 [citado 2020 Dic 11]; 34(6): 730 -51. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/4461963?seq=1>
5. Martínez Ávila DR, Santos González H, Reyes Castilla S. Neutropenia febril postquimioterapia, Instituto de Oncología y Radiobiología. Instituto de Oncología y Radiobiología. Rev Cubana Farm [Internet]. 2017 [citado 2020 Dic 14]; 50(1): 44-52. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152016000100005&nrm=iso
6. León Barrios YL, Céspedes Quemado MC, Vinente Céspedes AM. Neutropenia inducida por citostáticos en oncología. MEDISAN [Internet]. 2017 [citado 2020 Nov 11]; 21(11). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192017001100004&Ing=es

7. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML, Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2018; 35 (1). [Citado 9 de enero de 2023] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000100062>
8. Sang-Min O, Ja Min B, Euijin E , Chang K, Dong-Yeop S, Youngil K, et al. Incidence of invasive fungal infection in acute lymphoblastic and acute myelogenous leukemia in the era of antimold prophylaxis. *Scientific Reports* [Internet]. 2021 11:22160 [Citado 10 de enero de 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01716-2>
9. Maschmeyer G, Bullinger L, Garcia-Vidal C, Herbrecht R, Maertens J, Menna P, et al. Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia Net (ELN). *Leukemia* [Internet]. 2022; 36:1215 – 1226. [Citado 10 de enero de 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01556-7>
10. García Pérez DL, García Guirola DL, Gómez Rodríguez MM, Cabrera Hernández D, Fernández Águila JD. Neutropenia febril post-quimioterapia en pacientes con hemopatías malignas. *Revista Científica Estudiantil de Cienfuegos*. [S.I]; 4(3) ISSN 2708-8456. [Citado 29 de enero de 2023] Disponible en: <http://www.inmedsur.cfg.sld.cu/index.php/inmedsur/article/view/141/14>
11. Baro Fernández M, Tesis Doctoral predicción de riesgo de infección grave en niños con NF secundaria a quimioterapia, Madrid [Internet]. 2017. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130933>
12. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities change of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* [internet] 2017[citado 2021 Feb 17]; 39: S25- S31. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088985881200013>
13. González-Avellaneda L, Martínez-Acosta JC, Fernández A. Factores de riesgo asociados con mortalidad intrahospitalaria en pacientes con neutropenia febril postquimioterapia: una cohorte de pacientes de la clínica Universitaria Colombia. *Rev. Col. Hematol. Oncol.* [Internet]. 1 de noviembre de 2022 [Citado 29 de enero de 2023]; 9(1). Disponible en: <http://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/399>
14. 19. Roncha Solano MJ. Factores que influyen en el tratamiento antimicrobiano para la NF severa en pacientes ingresados en el servicio de hematología del hospital infantil Manuel de Jesús Rivera [Tesis]. Managua. [Internet]. 2017 [citado 2020 Mar 03]; 7(9):5–11. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v7n4/v7n4a02.pdf>