

Neutropenia Febril: caracterización clínica y terapéutica de pacientes atendidos en un hospital de referencia nacional.

Febrile Neutropenia: clinical and therapeutic characterization of patients treated in a national reference hospital.

¹Cindy Paola Rivas Manzanares, ²Marcos Moisés Mora Alemán, ³Douglas Alberto Rosales, ⁴Anagabriela Duarte Dávila

^{1,2} Médico Servicio social, carrera de Medicina y Cirugía de la Facultad de Ciencias Médicas, UNAN-Managua, Nicaragua.

¹rivasmanzanares3@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-7382-5149>,

²drmarcosmora99@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-3298-5389>

³ Médico especialista en medicina interna y sub especialista en Hematología, HMMP, Nicaragua.

doroor@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-0982-5805>

⁴ Médico epidemióloga, docente Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, UNAN-Managua, Nicaragua.

aduarte@unan.edu.ni, <https://orcid.org/0000-0002-2065-869>



RESUMEN

La neutropenia febril (NF) es una urgencia oncológica e infectológica secundaria a quimioterapia que provoca interrupciones en el tratamiento, aumento de morbi-mortalidad y costos de salud en el manejo del paciente con cáncer. El diagnóstico y tratamiento oportuno es clave para evitar complicaciones y muerte por NF. Se realizó un estudio descriptivo, serie de casos transversal en pacientes del hospital Manolo Morales Peralta, Nicaragua, durante 2017-2021, con el objetivo de caracterizar clínica y terapéuticamente a 93 episodios de NF. Los episodios afectan principalmente a pacientes masculinos 53.8 %, con una edad media de 44 años y con el diagnóstico oncológico más frecuente de Leucemia Linfocítica Aguda. En el 100% de los episodios se realizó la estratificación de riesgo con el índice MASCC (55.9% bajo riesgo) y la escala CISNE (77.4% riesgo intermedio). Predomina la infección clínicamente documentada 72% y el foco de piel/tejidos 16.1%. No se realizó cultivo en el 71% de casos. Se administró principalmente tratamiento empírico 97.8%, siendo ciprofloxacina el fármaco más utilizado. El tratamiento dirigido sólo se aplicó al 7.5%, siendo Meropenem/Imipenem más vancomicina el régimen terapéutico más empleado. El 68.8% no presentó complicaciones y se registraron muertes asociadas a NF en 16.1% de los pacientes.

Palabras Clave:

Neutropenia febril, infecciones, hematología, cáncer.

ABSTRACT

Febrile neutropenia (NF) is an oncological and infectious emergency secondary to chemotherapy that causes interruptions in treatment, increased morbidity, mortality and health costs in the management of cancer patients. Timely diagnosis and treatment is key to avoiding complications and death from NF. A descriptive cross sectional case series study was carried out in patients at the Manolo Morales Peralta Hospital, Nicaragua, during 2017-2021, with the objective of clinically and therapeutically characterizing 93 episodes of NF. The episodes mainly affect male patients 53.8%, with a mean age of 44 years and with the most frequent oncological diagnosis of Acute Lymphoid Leukemia. In 100% of the episodes, risk stratification was performed with the MASCC index (55.9% low risk) and the CISNE scale (77.4% intermediate risk). The classification of clinically documented infection 72% and skin/tissue focus 16.1% predominated. Culture was not performed in 71% of cases. The most frequent treatment was empirical 97.8%, ciprofloxacin was the most used drug. Targeted treatment was only applied to 7.5%, with Meropenem and Imipenem plus vancomycin being the most used therapeutic regimen. 68.8% of patients did not present complications, deaths associated with NF were recorded in 16.1% of patients.

Palabras Clave:

Febrile neutropenia, infections, haematology, cancer.

INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril (NF) es una urgencia oncológica e infectológica, que se define como la temperatura corporal mayor a 38.3 °C en una sola toma, o ≥ 38.0 °C sostenida durante 1 hora en conjunto con una disminución del recuento absoluto de neutrófilos¹. Actualmente a nivel global tiene una tasa de mortalidad entre 4% y 10%, dependiendo de la enfermedad de base, el estado inmunológico y las comorbilidades de los pacientes².

En Nicaragua, según el mapa nacional de salud del Ministerio de Salud (MINSAL) en 2020 murieron 3,070 personas por causa de cánceres malignos. Según estudios internacionales la neutropenia febril afecta aproximadamente un 50 % de los pacientes con tumores sólidos y a más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas⁴, representando de esta manera una complicación frecuente y grave entre los pacientes que se someten a quimioterapia⁵ y a su vez es un factor de mayor riesgo para el desarrollo de infecciones secundarias⁶, lo que aumenta la morbimortalidad, estancia hospitalaria y gastos en salud de estos pacientes y disminuye la tasa de sobrevivencia de los mismos. Por ello, para evitarlo se requiere abordaje oportuno y adecuado.

Se han realizado diversos estudios a nivel internacional sobre las características clínicas y manejo de la neutropenia febril. En Colombia, Borré-Naranjo et al.¹ realizaron un estudio de 31 episodios de NF en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neoplasia, encontrando que la mediana de edad era de 44.7 años, predominaba el sexo masculino 53%. La estancia hospitalaria fue de 30.6 días, el 77.4% de los episodios de NF fueron en pacientes con neoplasias hematológicas y el 64% estuvieron precedidos por administración de quimioterapia.

Lobatón et al.⁴ documentaron en Colombia 76 casos de NF, donde la edad promedio fue de 43 años y el 55 % de los pacientes era de sexo masculino, 84.2 % de los casos se presentó en pacientes con neoplasias hematológicas, siendo las leucemias agudas las de mayor prevalencia. Las infecciones del tracto respiratorio fueron el foco infeccioso clínico predominante 21 % y los bacilos Gram negativos fueron los gérmenes más frecuentemente aislados. La tasa de mortalidad relacionada con neutropenia febril fue del 14 %.

A nivel nacional, López⁷ evaluó los episodios de NF en el Hospital Militar Escuela “Doctor Alejandro Dávila Bolaños”, encontrando que la NF predomina entre los 35-64 años y en el sexo femenino. El 65% cursaban con tumores hematológicos, principalmente leucemia linfocítica y linfoma. El foco gastrointestinal y urinario fueron los más frecuentes. En el 78.5% se aislaron agentes bacterianos, predominando gram negativos. La terapia antimicrobiana de vancomicina/ meropenem tuvo un 100% de éxito.

La presente investigación contribuye a caracterizar clínica y terapéuticamente a los pacientes con neutropenia febril atendidos en un hospital de referencia nacional de Nicaragua durante 2017 a 2021 con el objetivo de proporcionar información epidemiológica y clínica relevante sobre los episodios de NF para proponer estrategias oportunas de abordaje diagnóstico y terapéutico temprano para reducir la morbi-mortalidad y mejorar el pronóstico de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, **observacional**, retrospectivo con enfoque cuantitativo, tipo serie de casos transversal, en el hospital Manolo Morales Peralta. El universo estuvo constituido por 121 pacientes con diagnóstico de NF del servicio de Hemato-Oncología, de los cuales se obtuvo una muestra de 93 pacientes. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico oncológico y hematológico por anatomo-patología y que cursan con su primer episodio de NF. Se excluyeron pacientes con expedientes incompletos, infección por VIH, y NF inducida por fármacos no quimioterapéuticos. La fuente de información fue secundaria, se obtuvo de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión antes mencionados.

Para la recolección de la información se elaboró una ficha de datos, la cual se validó con la revisión de un expediente, dicho instrumento consta de 4 acápite: características demográficas, características clínicas, tratamiento y evolución clínica.

La investigación fue aprobada por las autoridades de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua- Managua y al área de docencia del Sistema Local de Atención Integral en Salud (SILAIS-Managua). Se resguardó el anonimato y confidencialidad de los sujetos en estudio, basados en los principios éticos de investigaciones médicas según la Declaración de Helsinki y de la Asociación Médica Mundial.

Los datos fueron procesados en una base de datos construida en el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 20. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos, para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes y para variables cuantitativas, medidas de tendencia central.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En relación a las características demográficas de los pacientes con neutropenia febril: la edad media fue de 44 años con una desviación estándar ± 15 años, predominando el grupo etario entre 38-47 años con el 24.7% (23), seguido de 28-37 años con el 21.5% (20), de 48-57 años con el 19.4% (18), 18-27 años con el 16.1% (15), 58-67 años con el 11.8% (11) y por último los mayores de 67 años con un 6.5% (6). El sexo fue mayoritariamente masculino con 53.8% (50), mientras que el femenino fue de 46.2% (43) (figura 1).

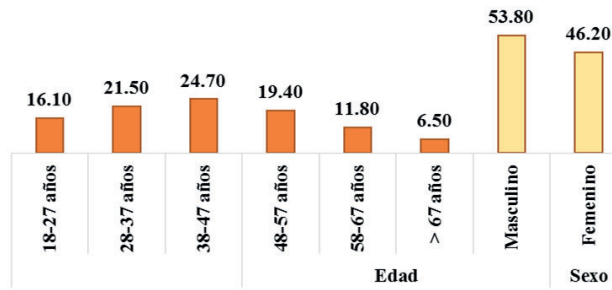


Figura 1. Características demográficas de los pacientes con neutropenia febril

Fuente: Ficha de recolección de datos

La edad media encontrada (44 años), coincide con los resultados obtenidos por Borré-Naranjo et al.¹ cuyos pacientes tenían edad media de 44.7 años, al igual que Lobatón et al.⁴, el cual documenta una edad media de 43 años. Baluch y Shewayish⁸, refieren que la edad avanzada es un factor de riesgo para neutropenia febril.

El predominio del sexo masculino coincide con el estudio de Lobatón et al.⁴ y Borré-Naranjo et al.¹ en los que el 55% y el 53% eran pacientes masculinos, respectivamente. Mientras que López⁷ tuvo una frecuencia mayor de pacientes femeninos con el 61%, sin embargo, la literatura refiere que el riesgo de episodios de NF no tiene relación con el sexo.

Con relación al diagnóstico oncológico de los pacientes con NF, el 97.8% (91) fueron tumores de tipo hematológico, 1.1% (1) tumor sólido y 1.1% (1) linfoma. Dentro de los diagnósticos hematológicos se encuentra mayoritariamente LLA (leucemia linfocítica aguda) con 69.9% (65), LMA (leucemia mieloide aguda) con 13% (12), seguida de LMC (leucemia mieloide crónica) con 10.8% (10), LLC (leucemia linfocítica crónica) con 3.2% (3) y leucemia aguda fenotípica con 1.1% (1). Los linfomas están representados con LN_H (linfoma no Hodgkin) en 1.1% (1) y los tumores sólidos con cáncer de Próstata en 1.1% (1) (figura 2).

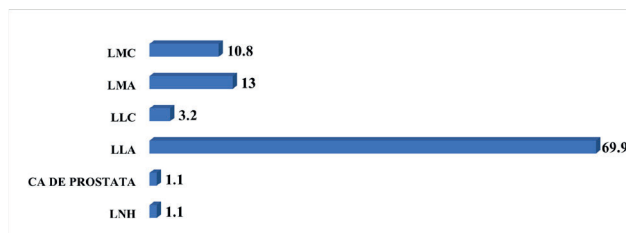


Figura 2. Diagnóstico Oncológico de los pacientes con neutropenia febril

Fuente: Ficha de recolección de datos

La prevalencia de tumores hematológicos, principalmente leucemias agudas (LLA y LMA), corresponde con los hallazgos encontrados por varios investigadores^{1,2,4}. Esto se debe a que, según estudios internacionales, la neutropenia febril afecta aproximadamente un 50 % de los pacientes con tumores sólidos y a más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas en adultos. Lobatón et al.⁴ refieren que la NF se presenta con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas debido a que esta población recibe esquemas de quimioterapia que ocasionan mayores tasas de mielosupresión severa.

La clasificación de neutropenia fue moderada en 45.2% (42) de los pacientes, leve en 31.2% (29) y grave en 23.7% (22). El índice MASCC obtuvo un puntaje mayor o igual a 21 (NF bajo riesgo) en 55.9% (52) y menor de 21 (NF alto riesgo) en 44.1% (41). En la escala CISNE, el 77.4% (72) de los pacientes obtuvo 1-3 puntos (riesgo intermedio), seguido de 14% (13) con 4-8 puntos (riesgo alto) y 8.6% (8) obtuvo 0 puntos (riesgo bajo). La categoría del episodio fue infección clínicamente documentada en 72% (67), seguida de fiebre de origen desconocido en 21.5% (20) y de infección microbiológicamente documentada en 6.5% (6) (figura 3).

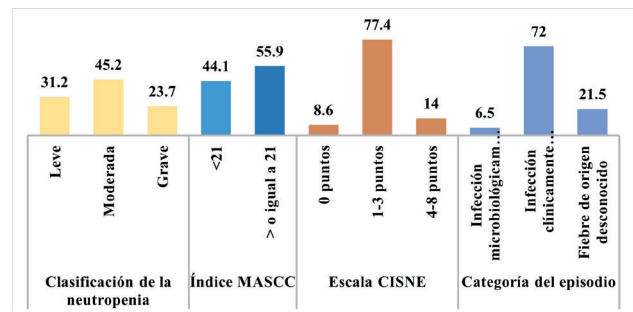


Figura 3. Clasificación de la neutropenia, índice MASCC, escala CISNE y categoría del episodio de los pacientes con neutropenia febril

Fuente: Ficha de recolección de datos

Lobatón et al.⁴ y Rivas⁹ coinciden en que la herramienta pronóstica más validada es la escala del Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), la cual, a partir de estudios multicéntricos, desarrollo una escala basada en los antecedentes del paciente y hallazgos de la historia clínica. Esta escala posee un buen rendimiento para predecir complicaciones, así como para determinar el tipo de manejo y el uso inmediato de antibióticos por vía endovenosa. Según esta escala, la mayoría de episodios de NF se categorizó como bajo riesgo, si bien la mayoría de pacientes de bajo riesgo pueden manejarse con un tratamiento oral/ambulatorio con un resultado satisfactorio, un 9%-15% de los episodios clasificados de bajo riesgo sí pueden desarrollar complicaciones infecciosas.

Barroso et al.¹⁰ afirman que recientemente se publicó una nueva herramienta, el índice clínico de neutropenia febril, (CISNE del inglés Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia), con la finalidad de prevenir el alta precoz a los pacientes que, a pesar de su aparente estabilidad clínica, tienen un riesgo alto de complicaciones. Ambas escalas pronosticas es importante calcularlas porque permiten un abordaje terapéutico más dirigido para cada paciente. En esta investigación la mayoría de episodios fue de riesgo intermedio en la escala CISNE.

La categoría del episodio de NF más frecuente fue infección clínicamente documentada. Sólo 6.5% de los episodios fueron infección microbiológicamente documentada, una cantidad muy baja, lo que refleja la falta de cumplimiento de la realización de cultivos que permitan aislar al agente patógeno y evaluar su susceptibilidad antimicrobiana.

Rabagliati et al.¹¹ señalan que en pacientes hemato-oncológicos es de vital importancia la realización de estudios que determinen factores de riesgo para bacteriemias por especies resistentes y con ello efectuar algoritmos de esquemas antimicrobianos que aseguren la cobertura de vigilancia epidemiológica según adaptaciones nacionales o internacionales de manejo. Por otro lado, Manterola et al.¹² mencionan que dentro de la evaluación inicial de analítica y exploraciones especiales debe existir la toma de hemocultivos y luego el tipo de pruebas orientadas al foco infeccioso que se sospeche.

Respecto a la presencia de manifestaciones clínicas por sistemas al momento del ingreso: las manifestaciones en piel y tejidos blandos (celulitis, flebitis, abscesos, herpes, entre otros) estuvieron ausentes en el 73.1% (68) y presentes en el 26.9% (25); las manifestaciones respiratorias (neumonía, IVRS) estuvieron ausentes en el 78.5% (73) de los pacientes y presentes en el 21.5% (20); las manifestaciones neurológicas (síndromes meníngeos) estuvieron ausentes en el 96.8% (90) y presentes en el 3.2% (3). Mientras que las manifestaciones gastrointestinales (gastroenteritis, colitis, sangrado, hepatitis) estuvieron ausentes en 72% (67) de los pacientes y presentes en el 28% (26); las manifestaciones genitourinarias (infección urinaria, sangrado transvaginal) estuvieron ausentes en 92.5% (86) de los pacientes y presentes en el 7.5% (7). Por último, las manifestaciones de orofaringe no se presentaron en 75.3% (70) de los pacientes y se presentaron en el 24.7% (23) (figura 4).

Referente a las manifestaciones clínicas por sistema, se evidenció que en la mayoría de pacientes estuvo ausente otra sintomatología además de la fiebre, es decir, que no tuvieron ningún síntoma o signo clínico adicional, esto se puede deber a que según Lobatón et al.⁴, la neutropenia febril es asintomática hasta que aparece un foco infeccioso, además, los pacientes con neutropenia febril no presentan los síntomas usuales de una infección localizada o sistémica a diferencia de los pacientes inmunocompetentes; en ocasiones la fiebre es el único indicador del desarrollo de una infección y hasta 50% de los pacientes con neutropenia febril se recuperan sin encontrarles foco infeccioso

aparente, ya sea por características clínicas, radiológicas o microbiológicas. Por ello, es importante la realización de estudios microbiológicos y radiológicos que complemente la evaluación clínica en estos pacientes.

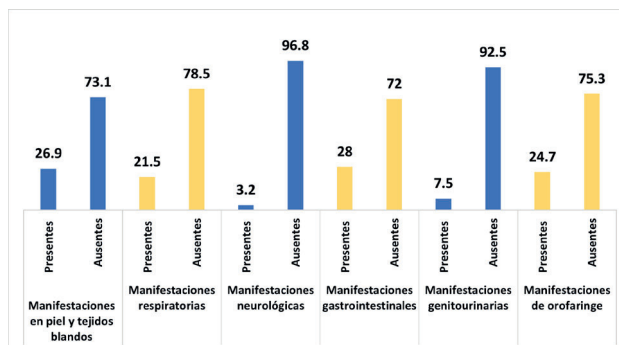


Figura 4. Manifestaciones clínicas por sistemas de los pacientes con neutropenia febril

Fuente: Ficha de recolección de datos

Respecto al foco infeccioso este fue identificado en el 75.3% (70) de los pacientes y no se logró identificar en el 24.7% (23). El foco infeccioso predominante fue piel y tejidos con 16.1% (15), seguido del gastrointestinal con 12.9% (12), piel y tejidos con 11.8% (11), orofaringe con 11.8% (11), respiratorio con 8.6% (8), orofaringe más otros con 5.4% (5), genitourinario con 4.3% (4), respiratorio más gastrointestinal con 2.2% (2), neurológico con 1.1% (1) y respiratorio más genitourinario más neurológico con 1.1% (1) (tabla 1).

Variable	Categoría	Nº	%
Foco infeccioso	Si	70	75.3
	No	23	24.7
Tipo de foco infeccioso	Piel y tejidos	11	11.8
	Respiratorio	8	8.6
	Genitourinario	4	4.3
	Neurológico	1	1.1
	Gastrointestinal	12	12.9
	Orofaringe	11	11.8
	Piel y tejidos + otros	15	16.1
	Orofaringe + otros	5	5.4
	Respiratorio+ Gastrointestinal	2	2.2
	Respiratorio+ Genitourinario+ Neurológico	1	1.1
	Ninguno	23	24.7
	Total		93

Fuente: Ficha de recolección de datos

En relación a la realización de cultivos, al 71% (66) de los casos de NF no se le realizó cultivo, sólo se cultivó el 29% (27). Los tipos de cultivos realizados fueron: cultivo de LCR con 11.8% (11), seguido de Hemocultivo con 7.5% (7), urocultivo con 4.3% (4), hemocultivo más urocultivo con 2.2% (2), cultivo de secreción con 1.1% (1), coprocultivo más hemocultivo con 1.1% (1) y cultivo de LCR + hemocultivo + cultivo de secreción de TET 1.1% (1) (figura 5).

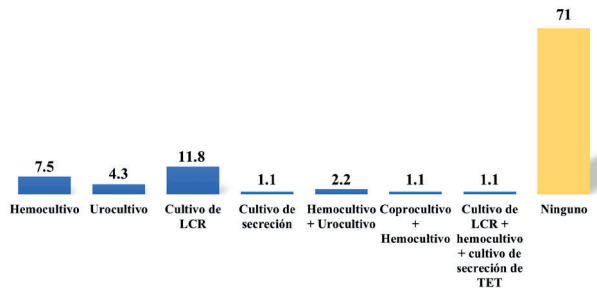


Figura 5. Realización de cultivo a los pacientes con neutropenia febril

Fuente: Ficha de recolección de datos

Se puede observar que a la mayoría de pacientes no se les realizó cultivo. Según Cuervo-Maldonado et al.¹³ para la búsqueda de agentes infecciosos, se requiere la toma de por lo menos dos hemocultivos antes de iniciar terapia antibiótica. Y en este estudio solo se realizó Hemocultivo a 7.5% de los pacientes. Vela¹⁴ afirma que se decide iniciar tratamiento empírico durante la primera hora de presentarse el cuadro febril porque dicha demora del inicio de la terapéutica se encuentra asociada a una mortalidad aproximada al 50%. La terapia recomendada es en base a la frecuencia de microorganismos aislados, en su mayoría bacteriemias por Gram negativos, luego se modificará la terapia empírica inicial según la evolución clínica, si hay sospecha de resistencia antimicrobiana, o ante la obtención del resultado de los cultivos. Por ende, aquí radica la importancia de tomarles cultivos a los pacientes desde el área de emergencia si es posible.

Del 29% (27) de casos en que se realizó cultivo, en el 21.5% (20) el resultado no se encontró en el expediente clínico, sólo 7.7 % (7) tenían el reporte del agente etiológico aislado, los cuales correspondieron a: *Acinetobacter baumannii* en 1.1% (1), seguido de *Escherichia coli* con 1.1% (1), *Escherichia coli* + *Candida albicans* con 1.1% (1), *Staphylococcus aureus meticulo resistente* con 1.1% (1), *Klebsiella pneumoniae* con 1.1% (1), *Klebsiella pneumoniae* + *Acinetobacter baumannii* + *Pseudomonas aeruginosa* con 1.1% (1) y *Pneumocystis jirovecii* con 1.1% (1) (figura 6).

Se observa un predominio de Gram negativos en los agentes aislados lo cual coincide con lo reportado por Madrid et al.¹⁵ cuyo estudio evidencia que los microorganismos Gram negativos

son los más comunes y señala a *E. coli* como el patógeno más frecuente, seguido por *K. pneumoniae* y *S. aureus*. Se debe tener en cuenta que la poca realización de cultivos se puede estar generando un sesgo de información, ya que la mayoría de los casos no fueron microbiológicamente documentados.

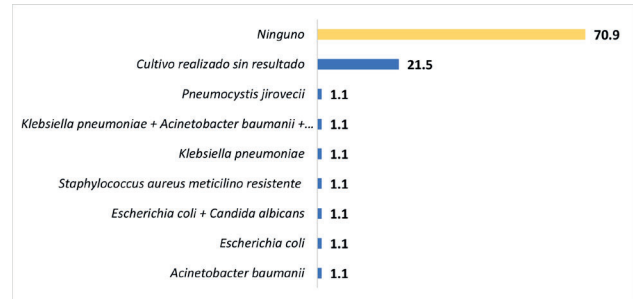


Figura 6. Agentes microbianos aislados en el reporte de cultivo de los pacientes con neutropenia febril

Fuente: Ficha de recolección de datos

El aislamiento de hongos fue poco frecuente en este estudio. Lobatón et al.⁴ refieren que algunas infecciones asociadas a neutropenia febril son causadas por hongos, sin embargo, las infecciones micóticas son raramente identificadas como causa de fiebre en la primera semana y afectan principalmente a pacientes con neutropenia prolongada y profunda; los agentes más aislados suelen ser especies de *Candida*, *Aspergillus* y *Fusarium*.

Respecto a la realización de antibiograma y hallazgos de sensibilidad se encuentra que no se realizó antibiograma al 92.5% (86) de los casos. Sólo se realizó al 7.5 % (7) de los pacientes, de los cuales, el 4.3% (4) reporta microorganismos sensibles sólo a Carbapenémicos (Meropenem/Imipenem/Ertapenem) + Vancomicina + Fluconazol; mientras que 3.2% (3) eran sólo sensible a Meropenem + Piperacilina/Tazobactam (tabla 2).

Tabla 2. Antibiograma y hallazgos de sensibilidad de los pacientes con neutropenia febril

Variable	Categoría	Nº	%
Realización de antibiograma	Si	7	7.5
	No	86	92,5
Hallazgos de sensibilidad	Solo sensible a Carbapenémicos (Meropenem/Imipenem/Ertapenem) + Vancomicina + Fluconazol	4	4,3
	Solo sensible a Meropenem + Piperacilina/Tazobactam	3	3.2
	Ningún resultado	86	92,5

Fuente: Ficha de recolección de datos

A través de estos datos, se observa que la no realización de antibiograma y no documentación microbiológica trae como consecuencia aumento de la resistencia debido al uso irracional de antibióticos, ya que en este estudio de los pocos pacientes a los que se les realizó antibiograma, el agente aislado ya es sensible solo a antibiótico de amplio espectro. Según Arroyave-Peña et al.² el desarrollo de resistencia microbiana con el uso indiscriminado de antibióticos ha obligado a estudiar a los pacientes complejos con algún grado de inmunosupresión, en especial, se ha encontrado un aumento de la resistencia antibiótica a Gram negativos en personas con NF.

Esto revela la importancia de documentar microbiológicamente los casos de NF y utilizar un tratamiento dirigido que permita el uso racional de antibiótico según el perfil de susceptibilidad que se detecte en el hospital. Además, en este estudio muchos casos que fueron clasificados como NF de bajo riesgo, no cumplieron con las recomendaciones de terapia y fueron manejadas como una NF de alto riesgo, provocando un uso indiscriminado de antibióticos.

En 97.8% (91) de los pacientes se administró terapia empírica, mientras que en el 2.2% (2) no se utilizó tratamiento empírico. En los pacientes que recibieron terapia empírica, la ciprofloxacina fue el fármaco que más uso tuvo con 74.2% (69), seguido del uso de amikacina + gentamicina 21.5% (20) y luego ciprofloxacina y amoxicilina más ácido clavulánico en 2.2% (2) de los pacientes (figura 7).

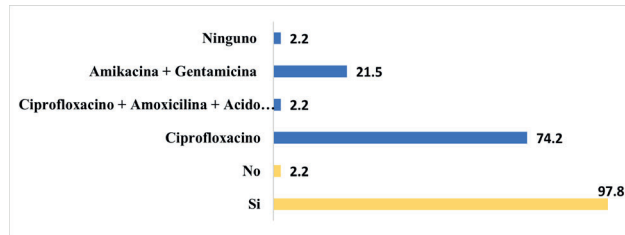


Figura 7. Tratamiento empírico de los pacientes con neutropenia febril

Fuente: Ficha de recolección de datos

La terapia empírica más utilizada fue monoterapia con ciprofloxacina, lo que difiere de las recomendaciones de terapia empírica, en la cual se sugiere una combinación de amoxicilina más ácido clavulánico¹⁶, sin embargo, esta terapia combinada solo fue empleada en el 2.2% de los pacientes y en otros utilizaron amikacina y gentamicina 21.5%. Además, en la mayoría de casos se aplicó terapia intravenosa, a pesar de que eran casos clasificados como bajo riesgo, contradiciendo las recomendaciones de las guías internacionales para episodios de NF de bajo riesgo según puntuación MASCC que sugieren el uso de terapia empírica oral con amoxicilina más ácido clavulánico y una fluoroquinolona¹⁶. Esto evidencia un uso irracional de antibióticos.

No se administró tratamiento dirigido en el 92.5% (86) de los pacientes, sólo en el 7.5% (7). Los fármacos que se utilizaron para la terapia dirigida fueron principalmente: meropenem/ Imipenem + piperacilina tazobactam 3.2% (3) y meropenem/ Imipenem + vancomicina 4.3% (4) (figura 8).

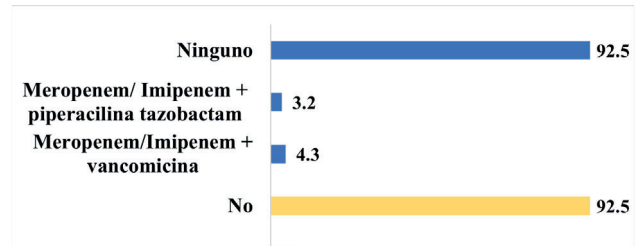


Figura 8. Tratamiento dirigido de los pacientes con neutropenia febril

Fuente: Ficha de recolección de datos

En referencia al uso de tratamiento dirigido, este se empleó en muy pocos casos, subsecuente a la falta de realización de cultivos que documenten microbiológicamente la infección. El tratamiento dirigido más empleado fue un carbapenémico más vancomicina o piperacilina tazobactam. Neumann et al.¹⁷ señalan que estos fármacos están indicados sólo en pacientes de alto riesgo, en infecciones severas y uso de catéter endovenoso. El uso de vancomicina está indicado en infecciones de piel y tejidos blandos colonizados por *S. aureus* meticilino resistente, lo que se podría relacionar al foco infeccioso de mayor predominio en este estudio, que fue la piel. El uso de carbapenémicos se reserva para bacterias Gram negativas productoras de beta-lactamasa de espectro extendido (ESBL).

Con respecto a las complicaciones que se hicieron presentes, la mayoría 68.8% (64) de los pacientes no presentó y el resto si 31.2% (29), de los pacientes que si presentaron complicaciones, la neumonía fue la más frecuente en un 10.8% (10), seguida de alteraciones hemorrágicas con 6.5% (6), shock 5.4% (5), falla multiorgánica 2.2% (2), alteraciones pulmonares 2.2% (2), y por último con el mismo porcentaje candidiasis invasiva 1.1% (1), colitis neutropénica 1.1% (1), mucositis 1.1% (1) e infiltración a SNC 1.1% (1) (figura 9).

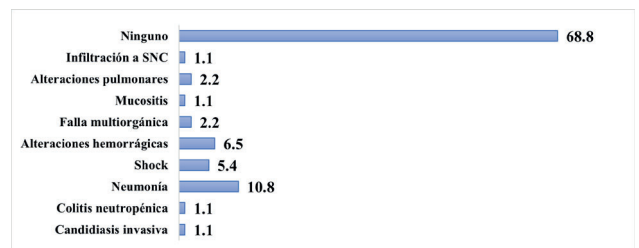


Figura 9. Tipos de complicaciones de los pacientes con neutropenia febril

Fuente: Ficha de recolección de datos

Las complicaciones más frecuentes que se encontraron fueron la neumonía, alteraciones hemorrágicas, shock y falla multiorgánica. Hallazgos similares fueron encontrados por Villafuerte-Gutiérrez et al.¹⁸.

Finalmente se registró que el 83.9% (78) no tuvieron una muerte atribuible a neutropenia febril en comparación con un 16.1% (15) que si fallecieron secundario a la NF (figura 10).

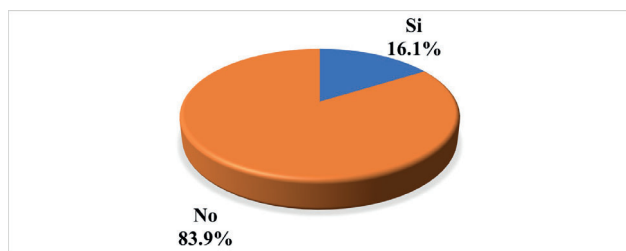


Figura 10. Muerte atribuible de los pacientes con neutropenia febril

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La mortalidad atribuible a neutropenia febril en este estudio fue baja 16.1%. La mortalidad varía según la región geográfica (países desarrollados y países en vías de desarrollo), en algunos estudios la mortalidad por NF se reporta en un 20-30% de los casos¹⁹, mientras que en otros se reporta mortalidad en el 9%²⁰. Además, influye la estratificación de riesgo, lo que puede explicar los resultados de este estudio, en el que la mayoría de pacientes presentaban NF de bajo riesgo.

Si bien, la mortalidad en pacientes con neutropenia febril ha disminuido considerablemente, aún sigue siendo significativa y se presenta principalmente en pacientes que sufren complicaciones derivadas de la infección como hipotensión, deshidratación, afectación neurológica, falla renal, infecciones micóticas, entre otras²⁰. Por lo que la presencia de estas complicaciones puede servir como predictores de muerte.

La disminución en la cantidad y en la funcionalidad del neutrófilo en los pacientes con neutropenia febril post-quimioterapia, unida con la pérdida de las barreras mucocutáneas (debido al efecto de la quimioterapia y al uso de dispositivos médicos para el tratamiento), favorece la presentación de infecciones bacterianas y micóticas y desarrollo de complicaciones¹³.

CONCLUSIONES

Los episodios de neutropenia febril predominan en los tumores hematológicos de tipo leucemia y se presente principalmente en paciente entre los 38-47 años, predominando en el sexo masculino. La mayoría de casos son de bajo riesgo según el índice MASCC y de riesgo intermedio según la escala CISNE. La mayoría de pacientes no presentaban otros síntomas además de la fiebre. El foco infeccioso más identificado fue piel y tejidos. La categoría de casos predominante fue infección clínicamente documentada, sólo pocos casos fueron microbiológicamente documentados.

En el 71% de casos no se realizó cultivos y en los pocos que se realizaron, sólo 7.7 % tenían el reporte en el expediente clínico y en estos predominó el aislamiento de bacterias Gram negativas. La terapia más utilizada fue la empírica, pero no se cumplió con las recomendaciones internacionales ya que el tratamiento más empleado fue ciprofloxacina. La terapia dirigida se cumplió sólo en el 7.5% de los casos. Se reportó mortalidad atribuible a NF en un 16.1% de los pacientes. Si bien el porcentaje de mortalidad que se registro es bajo, se evidencia falta del uso racional de antimicrobianos debido a que no se obtienen los reportes de los resultados de cultivos y antibiogramas necesarios para el tratamiento dirigido y apropiado de cada caso individual. Debe garantizarse la realización de estudios microbiológicos para un tratamiento oportuno, basado en las guías internacionales.

REFERENCIAS

1. Borré Naranjo D, Montes Farah J, Carmona Meza Z. Caracterización clínica y hallazgos microbiológicos durante episodios de neutropenia febril en pacientes con cáncer. *Rev Cienc Biomed* [Internet]. 15 de abril de 2021 [citado 20 de enero de 2024]; 10(2): 91-7. Disponible en: <https://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cbiomedicas/article/view/3369>
2. Arroyave Peña T, Puerta Rojas JD, Beltrán Benavidez RE, Salgado Gómez TM, Ramírez Cadavid DC, Arroyave Ávila D, Ruiz Ceballos AC, Londoño Aguilar LF, James Barragán FA. Características de los pacientes adultos con neutropenia febril en un hospital universitario (Medellín, 2012-2016). *Med UPB* [Internet]. 15 de diciembre de 2019 [citado 20 de enero de 2024];38(2):108-13. Disponible en: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/586>
3. Ministerio de salud de Nicaragua. Mapa de salud [Internet]. Managua: Nicaragua; 2022 [Consultado el 10 de agosto 2023]. Disponible en: <https://mapasalud.minsa.gob.ni/mapa-de-padecimientos-de-salud-de-nicaragua/>
4. Lobatón JF, González ME, Aruachán SE, Meza LA, García M, Borré DP, Paz Maza A, Ramírez R, Pinto JC, Rocha E. Caracterización clínico patológica y hallazgos microbiológicos de la neutropenia febril en pacientes oncohematológicos en una clínica privada en la ciudad de Montería-Colombia. *Rev.Col.Hematol.Oncol* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 20 de enero de 2024];7(2):33-41. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/79>
5. Wang XJ, Chan A. Optimizing Symptoms and Management of Febrile Neutropenia among Cancer Patients: Current Status and Future Directions. *Curr Oncol Rep*. [Internet]. 7 de marzo 2017 [citado 20 de enero de 2024]; 19 (20). Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-017-0578-5>

6. Bermúdez CD. Caracterización de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfocítica aguda, tratados con quimioterapia de alto riesgo, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología desde 1 de enero al 31 de diciembre de 2008. [Tesis]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2009 [citado 20 de enero de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/70260/598245.2009.pdf?sequence=1>
7. López Zamora JI. Manejo clínico y terapia antimicrobiana de la neutropenia febril en paciente ingresado en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Militar Escuela "Dr. Alejandro Dávila Bolaños enero 2018 a octubre 2020. [Tesis]. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2021 [citado 20 de enero de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/16507/>
8. Baluch A, Shewayish S. Neutropenic Fever. En: Velez A, Lamarche J, Greene J, editores. *Infections in Neutropenic Cancer Patients*. Suiza: Springer, Cham; 2019 [citado 20 de enero de 2024]. p.105-177. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-21859-1_8
9. Rivas Llamas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gac Mex de Oncol*. [Internet]. Julio – agosto 2016 [citado 20 de enero de 2024]; 15(4): 212-221. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116300517?via%3Dihub>
10. Barroso G, Quintero Y, Rivas YC. Diagnóstico y Tratamiento de la neutropenia febril en el paciente oncohematológico. *Rev Cub Hem, Inm y Hemo*. [Internet]. 1 de diciembre 2020 [citado 20 de enero de 2024]; 36(4): 1-17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000400002
11. Rabagliati R, Bertin P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera Á et al. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma: Estudio de cohorte de un hospital público y privado de Santiago, Chile. *Rev. niño. infectol*. [Internet]. Diciembre de 2014 [citado 20 de enero de 2024]; 31(6): 721-728. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600013
12. Manterola A, Romero P, Martínez E, Villafranca E, Arias F, Domínguez MA, Martínez M. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2004 [citado 20 de enero de 2024]; 27 (3): 33-43. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000600004
13. Cuervo SI, Bermúdez CD, Enciso L, Gómez JC, Castillo JS, Sánchez R, Ballesteros M, Buitrago G, Gamboa O, Acosta S, Rivas P, Quevedo R, Arroyo C, Díaz J. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. *Rev Col Cancer*. [Internet]. Octubre – diciembre 2014 [citado 20 de enero de 2024]; 18(4): 186-196. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0123901514000353?via%3Dihub>
14. Vela JM. Factores de riesgo asociados a neutropenia febril en pacientes del servicio de oncología Hospital María Auxiliadora 2015-2018. [Tesis]. Lima: Universidad de San Martín de Porres. 2019 [citado 20 de enero de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.usmp.edu.pe/handle/20.500.12727/6375>
15. Madrid C, Díaz L, Combariza J, Gálvez K, Olaya V, Ramírez I, Donado J.. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasias hematológicas en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev. niño. infectol*. [Internet]. Abril de 2013 [citado 20 de enero de 2024]; 30(2): 195-201. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000200010
16. Zimmer A, Freifeld A. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *Jour Oncol Prac*, [Internet]. 10 de enero 2020 [citado 20 de enero de 2024]; 15(1): 19-24. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.18.00269>
17. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, Von Lilienfeld TM. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology. *Annals Hematol*, [Internet]. 15 de febrero 2013 [citado 20 de enero de 2024]; 92 (2013): 433–442. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1698-0>
18. Villafuerte P, Villalón L, Lora JE, Henríquez-Camacho C. Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: a critical review and update. *Adv Hematol*. [Internet]. 27 de noviembre 2014 [citado 20 de enero de 2024]. 2014: 986938. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25525436/>
19. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals Oncol*. [Internet]. 27 de agosto 2016 [citado 20 de enero de 2024]; 27 (5): 111-118. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31643-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31643-6/fulltext)
20. Ramos P, Sánchez R, Gamboa Óscar, Cardona AF. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril. *Rev.Col.Hematol. Oncol* [Internet]. 1 de diciembre de 2012 [citado 20 de enero de 2024]; 1(4):15-22. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/319>