

Aparición de episodios de neutropenia febril tras la quimioterapia citostática en el paciente oncológico

Appearance of febrile neutropenia episodes after cytostatic therapy on Oncology patients

Leonardo Lami Casaus^I; María Antonieta Arbesú Michelena;^{II} Sofía Alsina Sarmiento;^{III} Rosario Brito Iglesia^{IV}

^IEspecialista de I Grado de Oncología. Investigador Aspirante. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^{II}Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Ciencias. Instructor. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado de Oncología. Profesor Auxiliar. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^{IV}Licenciada en Enfermería. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El tratamiento con drogas citotóxicas en el paciente oncológico, tiene como toxicidad limitante de dosis más común la neutropenia y sus complicaciones infecciosas. Su aparición provoca retrasos y reducción de dosis en los ciclos posteriores de quimioterapia, así como deterioro en la calidad de vida de los pacientes. El colectivo de Medicina Oncológica, que incluye el Servicio de Farmacia, decidió realizar un estudio, con el objetivo de analizar la aparición de neutropenia febril tras la administración de la terapia citotóxica y la presencia de otros factores que pueden incrementar el riesgo de estas reacciones. Se estudiaron los 42 pacientes que ingresaron con neutropenia febril tras el tratamiento citotóxico en el periodo comprendido entre febrero y agosto del 2007. Se recogieron variables biomédicas del grupo de pacientes incluidos y se analizó el tratamiento citostático empleado previamente. El grupo de edad que prevaleció fue el de los pacientes mayores de 50 años, con un predominio del sexo masculino y los estadios avanzados con afecciones asociadas. Las localizaciones tumorales más frecuentes radicaron en mama, pulmón y linfoma no Hodgkin. El citostático más señalado en casos de neutropenia febril resultó la adriamicina con un 71,4 %, seguido de la ciclofosfamida con 52,4 %. Los factores que más se asociaron con la aparición de

neutropenia febril fueron: quimioterapia con antraciclinas, la edad mayor de 50 años, estadios avanzados y presencia de enfermedades asociadas.

Palabras clave: Neutropenia febril, citostáticos, reacciones adversas.

ABSTRACT

Treatment of oncology patient using cytotoxic drugs has the neutropenia and its infectious complications as the commonest dose-limiting toxicity. Its appearance provokes dose delays and reduction during post-chemotherapy cycles, as well as the quality of life deterioration of patients. Oncology Medicine Group including the Pharmacy Service carried out a study to analyze the appearance of febrile neutropenia after cytotoxic therapy administration, and the presence of other factors that may to increase the risk to these reactions. A total of 42 patients were studied admitted with febrile neutropenia after above therapy from February to August, 2007. Biomedical variables from included patient group were achieved and the previously applied cytostatic therapy. The prevalent age-group was those patients aged over 50 and predominance of male sex and advanced stages with associated affections. The more frequent tumor locations were in breast, lung, and non-Hodgkin lymphoma. The cytostatic agent more used in cases of febrile neutropenia was Adriamycin (71.4 %) followed by Cyclophosphamide (52.4 %). The factors more associated with febrile neutropenia appearance were: Anthracycline chemotherapy, age over 50, advanced stages, and presence of associated diseases.

Key words: Febrile neutropenia, cytostatic agents, adverse reactions.

INTRODUCCION

La neutropenia y sus subsecuentes complicaciones infecciosas, representan la toxicidad limitante de dosis más común en el paciente oncológico bajo tratamiento con quimioterapia. La infección en el huésped inmunocomprometido, supone una situación clínica de gravedad por su alta morbilidad y mortalidad.^{1, 2}

La neutropenia febril ocurre entre el 25-40 % de los pacientes vírgenes de tratamiento bajo regímenes comunes de quimioterapia, y su severidad depende de la toxicidad hematológica intrínseca del fármaco, de la intensidad de dosis, el tratamiento previo con radioterapia o drogas citotóxicas y la presencia de enfermedades asociadas.¹⁻³

La neutropenia febril provoca con frecuencia retrasos en los ciclos posteriores de quimioterapia o reducción de dosis en estos. Causa igualmente un incremento en la estadía hospitalaria y en los costos de diagnóstico, monitoreo y tratamiento y produce un deterioro en la calidad de vida de los pacientes.³⁻⁵

El colectivo de Medicina Oncológica y Farmacia del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), decidió realizar un estudio cuyo objetivo fuera el análisis de las características biomédicas de los pacientes ingresados con neutropenia febril postratamiento con quimioterapia y conocer cuál o cuáles fármaco citotóxicos o esquemas de citostáticos fueron los que predominaron en la muestra estudiada.

MÉTODOS

Se tomaron los criterios de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) para definir la neutropenia febril; se precisó la neutropenia como el recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ o $< 1\,000/\text{mm}^3$ que se prevea que vaya a bajar de 500 y fiebre como una toma aislada de temperatura mayor o igual de $38,3^\circ\text{C}$, o mayor o igual a 38°C al menos durante 1 h.

Se analizaron los pacientes con neutropenia febril tras tratamiento citotóxico ingresados en el INOR entre febrero y agosto de 2007 (6 meses de intervalo). En este grupo de pacientes se recogieron edad, sexo, comorbilidad, localización tumoral, estadio y tratamiento antineoplásico. Se tuvo en cuenta igualmente el número de sesiones de quimioterapia aplicada y los esquemas empleados en el Servicio de Medicina Oncológica en este periodo y se relacionaron con la aparición de neutropenia febril.

Para la mejor comprensión de los resultados, estos se expresan en porcentaje y están organizados en tablas.

RESULTADOS

En el estudio se analizaron los 42 pacientes que ingresaron con neutropenia febril tras tratamiento citotóxico durante el periodo de febrero a agosto de 2007.

La edad media de los pacientes con neutropenia febril fue de 54 años y se presentó un mayor número de pacientes entre 50 a 60 años que representaron el 66,7 % de la muestra, el sexo masculino (64,3 %) predominó sobre el femenino y el 52,4 % de la muestra manifestó la presencia de una enfermedad crónica sobreañadida a la afección neoplásica. Las localizaciones tumorales más frecuente observadas fueron mama 16 (38,1 %), pulmón 6 (14,3 %), linfomas (Hodgkin, no Hodgkin) con 5 de cada uno (11,9 % respectivamente). En relación con las características de la enfermedad oncológica de los pacientes con neutropenia febril, 29 presentaron enfermedad avanzada y 13 en etapas iniciales. Los estadios clínicos con mayor presencia en la muestra fueron el III y el IV con 19 y 10 pacientes respectivamente ([tabla 1](#)).

Tabla 1. Características biomédicas de la muestra y valor porcentual que representa

Característica biomédica	Porcentaje de aparición
Grupo de edad de más 50 años	66,7
Sexo masculino	64,3
Enfermedades asociadas	52,4
Estadios clínicos avanzados III-IV	69,0

Los signos y síntomas que con mayor frecuencia acompañaron la neutropenia febril, fueron la anemia en un 67 % de los pacientes, síntomas respiratorios en un 38 % y mucositis en un 36 %. En el análisis de la clasificación de la neutropenia febril, se observó que 29 pacientes presentaron una neutropenia severa, con valores < 500 cel/mL y 13 pacientes clasificaron como moderada con valores entre 500-1 000 cel/mL.

En las [tabla 2](#) se aprecia que los tratamientos con antraciclinas fueron los más vinculados con la neutropenia (71,5 %) y se manifestaron en el 45 % de las neutropenias severas, los cuales correspondieron a los esquemas de adriamicina/ciclofosfamida (AC12 pacientes), adriamicina/bleomicina/vincristina dacarbacina (ABVD-7 pacientes) y adriamicina/ifosfamida (6 pacientes). El citostático con más frecuencia señalado en casos de neutropenia febril, fue la adriamicina presente en 30 de las combinaciones para un 71,4 % y le siguió la ciclofosfamida presente en 22 combinaciones (52,4 %), de los esquemas: AC, CMF (ciclofosfamida/ metotrexate/5fluoracilo) y CHOP (ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/prednisona).

Tabla 2. Esquemas de quimioterapia administrados, número de pacientes y el valor porcentual que presentaron neutropenia febril

Esquemas quimioterapia	No. pacientes con neutropenia febril	Porcentaje que representa	Porcentaje referido en la literatura médica ⁴⁻⁷
AC	12	28,6	3
CMF	5	12,0	9
CHOP	5	12,0	12
Carboplatino/VP-16	4	9,5	9-12
Taxanos	3	7,1	5
ABVD	7	16,6	14
Adriamicina/Ifosfamida	6	14,3	2
Total	42	100,0	

Fuente: Historias Clínicas.

AC: adriamicina/ciclofosfamida; CMF: ciclofosfamida/metotrexate/5fluoracilo;

CHOP: ciclofosfamida/adriamicina/vincristina/prednisona; VP16: etoposido;

taxanos: Paclitaxel o Docetaxel;

ABVD: adriamicina/bleomicina/vinblastina/dacarbacina.

Con relación a la procedencia de las administraciones de estos esquemas, resultó que el 27 % (11 pacientes) se le administró la quimioterapia hospitalizados en la institución, mientras que 31 pacientes (73 %) fueron atendidos de forma ambulatoria.

A pesar de la gravedad de los pacientes sujetos al estudio, 41 de ellos (97,6 %) presentaron una evolución favorable con la combinación de tratamiento antibiótico y de soporte, y solamente se lamentó el fallecimiento de un paciente (2,4 %), que presentaba la mayor edad, la enfermedad en estadio IV y varias enfermedades asociadas, los cuales todos constituyen factores de riesgo que incrementan las neutropenia febril.^{1,4,5}

DISCUSION

Los resultados obtenidos vinculados a las características biomédicas y la gravedad de la neutropenia febril de la muestra, se corresponden a lo planteado en la literatura médica sobre la presencia de factores de riesgo como el deterioro provocado por la edad, las enfermedades concomitantes y los estadios avanzados de la enfermedad oncológica y la presencia de neutropenia febril severa sobre la moderada y la aparición de episodios de neutropenia febril; sin embargo, existen discrepancias sobre si es el sexo masculino o el femenino el más afectado,^{4,5} lo cual puede deberse a que no se analizaron otros factores de riesgo, como hábitos tóxico, alimentarios, estilos de vida, etcétera.

Estudios similares muestran que los pacientes que ingresan por episodios de neutropenia febril y con las combinaciones de adriamicina y ciclofosfamida presentan una ocurrencia del 19 y 24 % respectivamente;⁴⁻⁷ no ocurre así con los resultados de este estudio (valores superiores a 50 %,) solamente presentan comportamientos similares los esquemas CHOP y carboplatino /VP16 y algo menor en el caso de los taxanos, por lo que sería útil diseñar estudios dirigidos a determinar la causa de estos resultados.

El mayor porcentaje de los pacientes que fueron ingresados por presentar neutropenia febril, recibieron la quimioterapia de forma ambulatoria, lo cual no coincide con lo planteado en la literatura médica, ya que es más frecuente que los esquemas que presentan mayor riesgo de provocar neutropenia febril y otros efectos indeseables, se les administre a los pacientes previa hospitalización, por lo que merita realizar un análisis posterior dirigido a verificar y detectar las posibles causas de este comportamiento.^{4,5}

Los resultados de este estudio permitieron identificar algunos de los factores relacionados con la aparición de neutropenia febril en la muestra estudiada, entre los cuales los más representados fueron la quimioterapia cuyos esquemas de tratamiento incluía a la adriamicina, seguida de la ciclofosfamida, los pacientes mayores de 50 años, los estadios avanzados de la enfermedad y la presencia de enfermedades asociadas, lo que coincide con otros estudios similares reportados en la literatura médica.^{6,7}

Con este estudio descriptivo se diseñará un estudio de farmacovigilancia que permita demostrar la causalidad entre los fármacos y la aparición de neutropenia febril en los pacientes que reciban tratamiento oncoespecífico en el Instituto de Oncología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Segal B, Robert L, Brown E, Casper C, Dubberke E. Prevention and treatment of cancer related infections. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2008, 01/16/2008 National Comprehensive Cancer Network. Accessed: 2008 May 17. Available from:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
2. Cosler LE, Sivasubramaniam V, Agboola O. Effect of outpatient treatment of febrile neutropenia on the risk threshold for the use of CSF in patients with cancer treated with chemotherapy. *Value Health*. 2005;8(1):47-52.
3. Hellman S, Jaffe E, De Vita VT. Adverse Effects of Treatment. En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S (eds.). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7 ed. Chapter 54. Philadelphia: JB Lippincott; 2005.
4. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European organization for research and treatment of cancer-international antimicrobial therapy group study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2005;40(2):239-45.
5. Perrone J, Hollander JE, Datner EM. Emergency Department evaluation of patients with fever and chemotherapy - induced neutropenia. *J Emerg Med*. 2004;27(2):115-9.
6. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol*. 2000;18(21):3699-706.
7. Feld R, Paesmans M, Freifeld AG. Methodology for clinical trials involving patients with cancer who have febrile neutropenia: updated guidelines of the Immunocompromised Host Society/Multinational Association for Supportive Care in Cancer, with emphasis on outpatient studies. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(12):1463-8.

Recibido: 16 de julio de 2009.

Aprobado: 20 de agosto de 2009.

Dr. *Leonardo Lami Casaus*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Calle 27 esquina a F, El Vedado, municipio Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Correo electrónico: marbesu@infomed.sld.cu