



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**NEUTROPENIA FEBRIL Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN
PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
CLÍNICA ONCOSALUD 2015-2016**

PRESENTADA POR
PAMELA PATRICIA CARRIÓN CALDERÓN

ASESOR
DR. JOSE LUIS PACHECHO DE LA CRUZ

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
MÉDICA**

**LIMA – PERÚ
2019**



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**NEUTROPENIA FEBRIL Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN
PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
CLÍNICA ONCOSALUD 2015-2016**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTADO POR
PAMELA PATRICIA CARRIÓN CALDERÓN**

ASESOR

DR. JOSE LUIS PACHECHO DE LA CRUZ

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

	Págs.
PORTADA	i
ÍNDICE	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	14
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	15
3.1 Formulación de la hipótesis	15
3.2 Variables y su operacionalización	15
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	16
4.1 Tipos y diseño	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	16
4.4 Procesamiento y análisis de datos	17
4.5 Aspectos éticos	18
CRONOGRAMA	19
PRESUPUESTO	20
FUENTES DE INFORMACIÓN	21
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

Las enfermedades neoplásicas constituyen una importante causa de morbilidad y de mortalidad en el mundo. Dentro de estas, las leucemias agudas y los linfomas no hodgkin se encuentran entre las diez primeras causas de muerte en las estadísticas mundiales, observándose entre las diez siguientes el mieloma múltiple y los linfomas de Hodgkin (1,2). En nuestro país el linfoma no hodgkin, ocupa el octavo lugar entre causas de mortalidad por cáncer y las leucemias el onceavo lugar (1).

La neutropenia febril en pacientes con cáncer es una complicación frecuente de la quimioterapia, y es considerada una de las emergencias oncológicas más importantes por el riesgo de desarrollar infecciones serias y hasta causar la muerte, sobre todo en pacientes con neoplasias hematológicas como las leucemias, linfomas y mieloma múltiple (3,4).

El uso profiláctico de antibióticos ha reducido notablemente la mortalidad en estos pacientes de un 75% a menos del 10%, es importante mencionar, que existen pacientes oncológicos con bajo y alto riesgo de desarrollar neutropenia febril, donde el riesgo de mortalidad varía notablemente según el riesgo. En el caso de pacientes con bajo riesgo la mortalidad es menor a un 5%; mientras que los de alto riesgo pueden alcanzar una mortalidad de hasta un 40%. Por otro lado, el pronóstico en pacientes con neutropenia febril es peor en aquellos con una bacteriemia confirmada, con tasas de mortalidad de 18% en caso de bacterias Gram negativas y 5% en caso de bacterias Gram positivas (5).

La incidencia de la neutropenia febril es variable de acuerdo a diversos factores; como el tipo y número de ciclos de quimioterapia que recibe el paciente, tipo de cáncer que presenta y comorbilidades del paciente (6,7). Mundialmente, la neutropenia febril representa 50% a 75% de todas las muertes en pacientes

oncohematológicos. En Estados Unidos se ha registrado una incidencia de neutropenia febril de 60 294 por año incluyendo 7.83 casos por 1000 pacientes; la cual aumenta a 43.3 casos por 1000 en pacientes con neoplasias hematológicas (8). Mientras las intervenciones diagnósticas y terapéuticas han avanzado en las últimas décadas; las tasas de morbilidad y mortalidad de neutropenia febril han disminuido a lo largo de los años como resultado del uso apropiado en el tratamiento antibiótico y adecuadas medidas preventivas. Sin embargo, el aumento de pacientes afectados, los cambios en el espectro microbiano y el incremento de resistencia a antibióticos en pacientes oncológicos con neutropenia febril, continúan siendo un problema bastante frecuente en nuestra realidad.

No existe, actualmente, información suficiente sobre la frecuencia de episodios de neutropenia febril, sus grados y duración asociados con supervivencia global en pacientes con neoplasias hematológicas en la clínica ONCOSALUD. Por lo que existe la necesidad de verificar esta posible relación, y si se presenta, determinar su magnitud para desarrollar así medidas preventivas y disminuir el riesgo de estas.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la relación entre neutropenia febril y supervivencia global en pacientes con neoplasias hematológicas en la Clínica Oncosalud en el periodo 2015 a 2016?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar la relación entre neutropenia febril y supervivencia global en pacientes con neoplasias hematológicas en la Clínica Oncosalud en el periodo 2015 a 2016.

Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de pacientes con neoplasias oncohematológicas que desarrollan episodios de neutropenia febril de cualquier grado.

Determinar la relación entre los grados de neutropenia febril y supervivencia global en pacientes con neoplasias oncohematológicas.

Determinar la relación entre la duración de los episodios neutropenia febril y supervivencia global en pacientes con neoplasias oncohematológicas.

1.4 Justificación

La problemática de la neutropenia febril asociada a neoplasias oncohematológicas es de importancia relevante en nuestro medio debido a al riesgo de mortalidad que esta conlleva; por tal motivo es pertinente conocer la frecuencia de la misma, según los grados y duración de neutropenia febril así como su asociación con sobrevida global en pacientes oncológicos con neoplasias hematológicas.

Es por ello, que conocer la posible relación entre neutropenia y la tasa de sobrevivencia global es de necesidad y utilidad para nuestra institución ONCOSALUD, siendo esta una clínica especializada en oncología, pues de esta manera se podría mejorar la atención y prevención en todos aquellos pacientes con neoplasias hematológicas.

El presente estudio es pertinente, puesto que encontrar la posible relación entre neutropenia y tasa de sobrevivencia global es un resultado prometedor para los enfoques diagnósticos y terapéuticos de la neutropenia febril; e incluso prever tratamientos de manera profiláctica según los grupos de riesgos entre los pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Se tiene acceso a la información necesaria que es básicamente las historias clínicas digitalizadas mediante el sistema de información de hospitalaria (HIS), ya habiendo conversado con el personal encargado de la clínica Oncosalud.

Se cuenta con el tiempo suficiente para determinar y recolectar las variables necesarias. Se tiene un gran número de pacientes con neoplasias hematológicas al encontrarnos en una clínica especializada en oncología. No existen problemas éticos al recolectar la data necesaria para la ejecución del presente proyecto de investigación, porque no se va a realizar ningún tipo de intervención terapéutica ni de procedimientos. El registro de datos de la historia clínica electrónica no implica ningún riesgo para los participantes del estudio. Se respetarán todas las normas locales vigentes en cuanto a investigación analítica.

Se cuenta con los recursos materiales, tales como software necesario para la redacción y procesamiento de la data. Además, de contar con acceso a las historias clínicas sistematizadas para poder realizar la base de datos de los pacientes a incluir. Para el desarrollo de la presente investigación se cuenta con la asesoría del doctor Jorge León Chong, médico con especialidad en Oncología.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2018, Vossen MG et al. publicaron un estudio descriptivo, cuyo objetivo consistió en reconocer de forma temprana a los pacientes en riesgo de sepsis neutropénica, para así brindar un tratamiento antibiótico a tiempo y disminuir la mortalidad en ellos. El estudio determinó que el uso de tratamiento antibiótico empírico dependía del riesgo de neutropenia febril en el paciente, así como el tipo de neoplasia hematológica, además de la resistencia local microbiana. El trabajo concluyó que es importante el uso correcto de antibióticos empíricos y tratamiento antifúngico, los cuales forman el manejo principal para mejorar la supervivencia del paciente. Por lo que elegir el régimen antimicrobiano correcto va a depender mucho de los patrones de resistencia local a los microorganismos lo que permitirá tener una eficacia máxima al tratamiento y así prevenir infecciones con posterior disminución de la supervivencia (9).

En 2018, Nordvig J et al. desarrollaron un estudio de cohorte prospectivo en Dinamarca, cuyo objetivo consistió en evaluar a todos los pacientes tratados con quimioterapia por alguna de neoplasia maligna en un hospital de Dinamarca y hacer seguimiento hasta los 180 días posteriores al tratamiento para evaluar la incidencia de infecciones; se incluyeron a 7190 pacientes mayores de 16 años quienes fueron tratados por primera vez con quimioterapia entre enero 2010 a setiembre 2015. El estudio determinó que 1370 pacientes (20%) desarrollaron algún tipo de infección, mientras que la tasa de mortalidad alcanzó hasta un 15%. Concluyendo que la neutropenia febril durante la quimioterapia se asocia con un riesgo incrementado a largo plazo de infecciones, con tasas de mortalidad incrementadas hasta 6 meses tras el primer episodio de infección (10).

En 2018, Austin J. Lucas et al. publicaron un estudio descriptivo, con el objetivo de evaluar y discutir el manejo y uso de medidas preventivas para neutropenia febril. Entre sus hallazgos encontraron que es sumamente importante determinar el riesgo, ya sea alto o bajo, lo cual determinará el tratamiento inicial, ya sea uso de antibióticos

orales para pacientes ambulatorios o endovenosos para los pacientes hospitalizados. Como medidas preventivas, siendo las más relevantes el lavado de manos y uso de tratamiento profiláctico antimicrobiano, viral y fúngico o uso de factor estimulante de colonias para evitar la neutropenia. El estudio concluyó que al ser la neutropenia febril una emergencia oncológica y una complicación seria por el uso de quimioterapia, es importante usar los scores de riesgo para evaluar y clasificar la neutropenia febril. De esta forma el uso de antibióticos de manera profiláctica podría ser usado en los pacientes de alto riesgo y así evitar infecciones que conlleven a la muerte por esta entidad (11).

En 2017, Prescott J et al. realizaron un estudio de tipo descriptivo, con el objetivo de discutir las guías generales, manejo y el rol del uso de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSFs) en el tratamiento de la neutropenia febril. Entre los hallazgos encontraron que los pacientes con neutropenia febril se encuentran con mayor predisposición a infecciones más severas y con riesgo de muerte debido a que presentan un sistema inmune deteriorado para poder producir una adecuada respuesta inflamatoria ante bacterias y hongos. Siendo así las tasas de mortalidad de 5% a 20%; concluyendo que la neutropenia febril debe ser considerada una de las complicaciones clínicas más serias en aquellos pacientes con cáncer que se encuentran bajo tratamiento con quimioterapia debido a la alta mortalidad (12).

En 2017, Krishnamani K et al. realizaron un estudio descriptivo, cuyo objetivo fue evaluar la incidencia, características demográficas, perfil clínico y mortalidad en pacientes con neutropenia febril; se incluyeron 333 pacientes con neutropenia febril en un instituto de Asia entre enero 2011 a noviembre 2012. Entre sus hallazgos encontraron que el 90% de los episodios de neutropenia febril correspondían a neoplasias hematológicas y el 88% de dichos episodios fueron grado 4. Concluyendo que las leucemias fueron la causa principal de neutropenia febril en su instituto; mientras que bacteremia, neumonía y transfusiones múltiples tuvieron una asociación significativa con mortalidad (13).

En 2015, Sharma A et al. realizaron un estudio descriptivo, cuyo objetivo fue evaluar la neutropenia febril en el escenario de malignidades hematológicas, específicamente, síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas; dando una visión generalizada sobre diagnóstico, categorías de riesgo, manejo de pacientes de alto y bajo grado y profilaxis de las infecciones. Entre los hallazgos encontraron que la neutropenia como resultado del uso de quimioterapia citotóxica es el factor de riesgo más común para desarrollar infecciones severas en las malignidades hematológicas; así como a mayor duración del episodio de neutropenia y un grado más bajo contribuyen también a incrementar el riesgo de infecciones serias. Concluyendo que la fiebre en el escenario de neutropenia inducida por quimioterapia es una emergencia oncológica, siendo el síndrome mielodisplásico y las leucemias agudas, factores de riesgo independientes para complicaciones serias por neutropenia febril (14).

En 2015, Kanathezhath B et al. publicaron una investigación en India, de tipo retrospectivo, cuyo objetivo consistió en determinar la incidencia de infecciones y neutropenia febril en aquellos pacientes con reciente diagnóstico de neoplasias hematológicas; se incluyó como población de estudio 68 pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes (< 31 años) de reciente diagnóstico con leucemia linfoblástica aguda, los cuales fueron consecutivamente admitidos por fiebre desde 2005 al 2014. La investigación determinó que 25 episodios de neutropenia febril ocurrieron en 20 pacientes, requiriendo hospitalización. El 66% de los pacientes febriles tuvieron una infección documentada, siendo el 71% organismos gram negativos. La mortalidad asociada a infección resultó en un 62%; con lo que el estudio concluye que a pesar de que exista un gran progreso en el tratamiento del cáncer en pacientes pediátricos y adultos jóvenes en la India; siendo este un país subdesarrollado, los factores económicos, sociales y culturales continúan siendo el principal obstáculo para mejorar la sobrevida (15).

En 2015, Bassam A et al. publicaron un estudio de tipo descriptivo sobre las generalidades de la neutropenia en pacientes con cáncer, enfocándose en los

factores de riesgo y manejo. El estudio determinó que la neutropenia debido a la quimioterapia es el factor de riesgo más común para infecciones bacterianas severas en pacientes con malignidades hematológicas. Siendo el grado de neutropenia directamente proporcional a la incidencia de infecciones fúngicas o bacterianas severas en dichos pacientes. Además, que la duración de la neutropenia contribuye también en el riesgo de infecciones serias. Concluyendo que la neutropenia es una condición crítica que ocurren entre los pacientes que se encuentran en tratamiento de quimioterapia, asociada a infecciones bacterianas, fúngicas o de origen viral que puede causar la muerte si no se trata (16).

En 2015, Nattamol H et al. realizaron un estudio descriptivo retrospectivo, cuyo objetivo fue identificar los factores pronósticos de pacientes admitidos con diagnóstico de neutropenia febril; se incluyeron a 127 pacientes hospitalizados por neutropenia febril de cualquier causa en un centro médico universitario en Texas entre enero 2010 a diciembre 2013. El estudio determinó que las malignidades hematológicas representaron el 66% de todos los pacientes, con una tasa de mortalidad hospitalaria de 17.3%, la cual fue asociada con la duración de fiebre, función hepática anormal, admisión a unidad de cuidados intensivos (UCI) y cultivos positivos. El estudio concluyó que la neutropenia febril en pacientes hospitalizados resultó en una tasa de mortalidad incrementada debido a factores como admisión a UCI y función hepática anormal principalmente (17).

En 2015, Goruk M et al. realizaron un estudio de tipo retrospectivo, cuyo objetivo fue evaluar a los pacientes con malignidades hematológicas y neutropenia febril hospitalizados en clínicas hematológicas con pobre estándar de higiene; se incluyó en total a 124 pacientes con malignidades hematológicas (entre leucemia linfoblástica y mieloides agudas, linfoma no hodgkin, mieloma múltiple y leucemia mieloides crónicas) hospitalizados entre enero 2007 a diciembre 2010. El estudio determinó que entre los pacientes se presentaron 250 episodios de neutropenia febril con infecciones predominantes de neumonía, aspergilosis invasiva, sepsis y tiflitis; entre los cuales se vio que la supervivencia media disminuyó considerablemente. Por lo que se concluye

que la neutropenia febril es un problema en pacientes con malignidades hematológicas por el alto riesgo de muerte asociado a infecciones severas (18).

En 2012, Bradley A et al. desarrollaron un estudio retrospectivo, cuyo objetivo fue determinar si la profilaxis con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) tras consolidación con mediana a altas dosis de citarabina para el tratamiento de leucemia mieloide aguda reducía la frecuencia de complicaciones por neutropenia. Se incluyeron 78 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda que recibieron quimioterapia de consolidación con citarabina entre noviembre 2004 a noviembre 2010. El estudio determinó que el uso de G-CSF tras el primer curso del tratamiento, redujo significativamente la tasa de hospitalización por neutropenia febril; sin embargo no se vieron diferencias en los siguientes cursos. No se evidenciaron tampoco diferencias significativas en la duración de hospitalización, tasa de infecciones documentadas o tiempo de falla al tratamiento. Se concluye que el uso de profilaxis con factores estimulantes de colonias después del primer ciclo de la consolidación con altas dosis de quimioterapia para leucemia mieloide aguda parece reducir la frecuencia de hospitalización por neutropenia febril e incrementar la supervivencia global en comparación con el no uso del factor de crecimiento de colonias (19).

En 2010, Kuderer NM et al. realizaron un estudio de tipo longitudinal, cuyo objetivo consistió en determinar tiempo de hospitalización, costos y factores de riesgo asociados con mortalidad y hospitalización prolongada en pacientes con cáncer y neutropenia febril; se incluyeron en total a 41 779 pacientes hospitalizados con neutropenia febril, de una base de datos derivada de 115 centros médicos estadounidenses entre 1995 al 2000. El estudio determinó que los factores asociados con incremento de mortalidad, estancia hospitalaria y costos de hospitalización en pacientes con cáncer y neutropenia febril incluían características del paciente, tipo de malignidad (predominantemente hematológicas), comorbilidades y complicaciones infecciosas. Concluyendo que estos factores pueden ser útiles en identificar a los pacientes con alto riesgo de complicaciones y mortalidad (20).

En 2010, Lyman G et al. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, cuyo objetivo fue determinar el riesgo de mortalidad en los pacientes con neutropenia febril en la práctica clínica; se incluyeron 10 899 pacientes de una base de datos de 12 centros médicos americanos, todos ellos debían tener el diagnóstico de alguna neoplasia hematológica y estar en tratamiento durante o tras su primera quimioterapia entre Enero 2003 a Diciembre 2008. El estudio determinó que la tasa de incidencia de mortalidad fue significativamente mayor para los pacientes con neutropenia febril comparada con el grupo control para todo tipo de neoplasias hematológicas. Se concluyó que el riesgo de mortalidad ajustado en pacientes quienes tuvieron neutropenia febril fue al menos 15% mayor en comparación con pacientes sin neutropenia febril, apoyando la inferencia que las complicaciones infecciosas causadas por neutropenia resultantes de quimioterapia mielosupresiva son clínicamente importantes (21).

2.2 Bases teóricas

Neutropenia

Es la disminución en el recuento absoluto de neutrófilos, el cual ocurre frecuentemente en pacientes que reciben quimioterapia. Los neutrófilos son parte del perfil del hemograma y son importantes en proveer las defensas del huésped contra infecciones, principalmente bacterianas y fúngicas.

El riesgo de infecciones se incrementa con el grado y la duración de la neutropenia, con mayor riesgo de ocurrir en pacientes que experimenten un neutropenia profunda y prolongada tras la quimioterapia (22).

Fiebre

Es un indicador importante asociado a neutropenia y es generalmente el único signo o síntoma de infección. Sin embargo, es importante que los clínicos deban tener en cuenta que en pacientes con neutropenias profundas o severas, estos puedan presentar sospecha de infecciones severas inclusive en un estado afebril o hasta hipotérmicos (23).

Neutropenia febril

Es una emergencia médica que se presenta hasta en un 20% en las neoplasias hematológicas y hasta un 5% en las neoplasias sólidas. Por lo que, la prevención y manejo apropiado del síndrome de neutropenia febril es importante debido a que la tasa de complicaciones mayores (como hipotensión, falla renal, respiratoria o cardíaca aguda) en el contexto de una neutropenia febril es aproximadamente de 25% a 30% y los rangos de tasas de mortalidad llegan hasta un 15% (24).

Neoplasia hematológica

Se ha estudiado que la incidencia de neutropenia febril es mayor en las neoplasias hematológicas sean así las leucemias linfoblásticas o mieloides agudas o crónicas, mieloma múltiple, linfoma de hodgkin, linfoma no hodgkin entre las principales y con mayor frecuencia; donde se presentan hasta en un 20%. Mientras que en las neoplasias sólidas se dan hasta en un 5% (8).

Infección

Las infecciones se dan cuando los tejidos de un organismo están invadidos por un agente patógenos. En un estado de neutropenia febril es bastante común, por lo que existen desde el 2013 guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica sobre profilaxis antimicrobiana para evitar que estas se den. Así como recomendaciones para identificar pacientes con fiebre y neutropenia que puedan ser tratados de forma ambulatoria, usando el score de MASCC (25,26).

Sepsis severa

Es un proceso infeccioso confirmado asociado a un estado de hipotensión o hipoperfusión (acidosis láctica, oliguria, etc.) en donde, en el contexto de un paciente con neutropenia febril, la mortalidad hospitalaria, puede ser tan alta como en un 50%. Además, se ha visto que estas se asocian en mayor frecuencia a infecciones bacterianas y fúngicas, por lo que, la supervivencia en esos pacientes es menor (26).

Score MASCC (Multinational Association for Supportive Care)

Es una herramienta validada para medir el riesgo de complicaciones médicas en pacientes con neutropenia asociada a fiebre. Con ello, podemos interpretar dos grandes grupos: los de bajo riesgo para complicaciones médicas, en quienes el manejo ambulatorio con manejo empírico vía oral puede ser seguro y efectivo, y el de alto riesgo para complicaciones médicas quienes requieren admisión hospitalaria y uso de antimicrobianos endovenosos. De tal manera que con esta clasificación podemos prever evitar hospitalizaciones prolongadas y neutropenias profundas si el manejo adecuado se da desde un inicio (27).

Quimioterapia

Se ha estudiado que la neutropenia febril se presenta con frecuencias diferentes según el régimen de quimioterapia brindado. Teniendo un mayor riesgo (>20%) de desarrollar neutropenia febril con esquemas de neoplasias hematológicas, principalmente, como los esquemas de inducción (ECOG, PETHEMA, 3+7) en leucemias agudas, esquema de CHOP, ICE, DHAP, MINE, ESHAP en linfomas no hodgkin o BEACOPP en linfomas de hodgkin. Presentan un riesgo intermedio (10-20%) aquellos esquemas como ABVD (linfoma de hodgkin) o EPOCH (linfoma no hodgkin) (28).

Grado de neutropenia

Existe una clasificación, según la Organización Mundial de la Salud, para poder clasificar los grados de neutropenia que son cuatro; el grado 1 es el que contiene la menor cantidad de neutrófilos por lo que el individuo tiene las defensas del organismo más bajas y con mayor riesgo de desarrollar una neutropenia febril, mientras que el grado 4 es el que contiene mayor cantidad de neutrófilos (pero aun en rangos bajos) y se asocia con menor riesgo de desarrollar neutropenia febril. Es importante clasificar siempre por grados a un paciente que presenta neutropenia febril porque de esta manera se realizara el seguimiento y toma de decisiones con respecto a esquema antimicrobianos y antifúngicos y se podrá también evaluar la mortalidad en cada grupo específico (3).

Duración de neutropenia

Dentro de la clasificación de alto y bajo riesgo según la escala de MASCC se menciona que aquellos pacientes con una neutropenia prolongada (>7 días) se clasifican como alto riesgo debido a mayor tiempo expuestos en un estado donde el individuo es más susceptible a desarrollar infecciones. Mientras que aquellos que tengan una neutropenia < 7 días se clasificarán en bajo riesgo con una mayor sobrevida (3).

Neutropenia profunda

Es la disminución de neutrófilos a menos de 100/mm³ en donde se ha evidenciado que el riesgo de desarrollar infecciones es mucho mayor con menor sobrevida por complicaciones. Generalmente, suele asociarse con mayor frecuencia a infecciones bacterianas y principalmente fúngicas (3).

Supervivencia

Se ha estudiado que la neutropenia febril, en pacientes con neoplasias hematológicas, tiene mayor riesgo de desarrollar infecciones severas con un riesgo incrementado de mortalidad y disminución de la supervivencia global. Siendo de importancia el grado de neutropenia febril que presente el individuo, ya que, mientras menor cantidad de neutrófilos estén presentes mayor riesgo de infecciones y muerte. Se han registrado en los estudios revisados una mortalidad de un 20 a 30% en los pacientes con neoplasias hematológicas con neutropenia febril (29,30).

2.3 Definición de términos básicos

Neutropenia: Es el recuento absoluto de neutrófilos menor a 500/mm³ o una cifra menor a 1000/mm³, pero que se espera sea menor a 500/mm³ en las 48 horas siguientes a la evaluación (4).

Fiebre: En el contexto de un paciente neutropénico se define como una sola toma de temperatura oral mayor o igual a 38.3°C o una temperatura mayor a 38.0°C que se mantiene por más de una hora (3).

Supervivencia global: Porcentaje de pacientes vivos después de cinco años, independientemente de la causa de muerte (29).

Neoplasias hematológicas: Involucran todas las leucemias tanto linfoblásticas y mieloides, así como agudas y crónicas; linfomas de hodgkin y no hodgkin, tanto de células B como de células T, síndrome mielodisplásicos, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple. Excluyendo de esta clasificación a todas las neoplasias sólidas (7).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Existe relación entre los pacientes con neoplasias hematológicas que han cursado con al menos un episodio de neutropenia febril y el tiempo de supervivencia global en la Clínica Oncosalud en el periodo 2015 a 2016.

3.2 Variables y operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Fiebre	Una sola toma de temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura $>38.0^{\circ}\text{C}$ que se mantiene por $>1\text{hr}$.	Cualitativa	$T \geq 38.3$	Dicotómica nominal	SI febril: $T \geq 38.3^{\circ}\text{C}$ NO febril: $T < 38.3^{\circ}\text{C}$	Historia clínica digitalizada
Grado de neutropenia	Severidad del episodio de neutropenia que es el recuento absoluto de neutrófilos.	Cualitativa	Numero de neutrófilos $\times \text{mm}^3$	Ordinal	Grado1: >1500 Grado2: $1000-1500$ Grado3: $500-1000$ Grado4: <500	Historia clínica digitalizada
Duración de neutropenia	Tiempo en días de duración del episodio de neutropenia febril	Cuantitativa	Días de duración de neutropenia febril	Discreta	Bajo riesgo ≤ 7 días Alto riesgo: > 7 días duración	Historia clínica digitalizada
Supervivencia global	Porcentaje de pacientes vivos después de cinco años, independiente de la causa de muerte.	Cuantitativa	Años	Continua		Historia clínica digitalizada

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

El presente será un estudio cuantitativo, observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Historia clínica de pacientes con cualquier tipo de neoplasias hematológicas que hayan presentado uno o más episodios de neutropenia febril.

Población de estudio

Historia clínica de pacientes con cualquier tipo de neoplasia hematológica que hayan presentado uno o más episodios de neutropenia febril en Oncosalud durante el año 2015-2016.

Tamaño de muestra

Se seleccionará a toda la población de estudio o censal (250 pacientes)

No es necesaria una fórmula muestral.

Muestras o selección de la muestra

Tenemos una base de datos registrada en la Clínica ONCOSALUD, con la lista de todos los nombres de los pacientes con el tipo específico de neoplasia, en este caso seleccionaremos a todos los pacientes con neoplasias hematológicas diagnosticadas entre los años 2015-2016. Luego de ello, se hará un filtro a través del sistema digitalizado HIS para poder evaluar quienes de esos pacientes han cursado con algún episodio de neutropenia febril.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de alguna neoplasia hematológica en cualquier estadio clínico entre los años 2015-2016.
- Pacientes con antecedente de al menos un episodio de neutropenia febril.
- Paciente con datos de anatomía patológica o aspirado de médula y citometría de flujo correspondientes a diagnóstico.

Criterios de exclusión

- Pacientes con datos no concluyentes de patología.
- Pacientes con neoplasias sincrónicas.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Técnica de recolección de datos

Se realizará la recopilación de los datos extraídos de la historia clínica digitalizada de la Clínica Oncosalud y se registrarán en la ficha de recolección de datos. Se filtrará los datos de los pacientes, siendo considerados los que cumplan con los criterios de inclusión y no tengan los criterios de exclusión antes mencionados.

Instrumento

Los datos se obtendrán de la historia clínica electrónica de la Clínica Oncosalud y serán plasmados en una ficha de recolección de datos diseñada específicamente para ese propósito.

4.4 Procesamiento y análisis de la información

Se utilizará el paquete estadístico de SPSS versión 25.0 para la elaboración de la base de datos y el procesamiento de los mismos. Se utilizará un modelo de regresión

lineal múltiple para determinar las variables que tengan asociación estadísticamente significativa de acuerdo a los grupos de riesgo y grados de neutropenia febril. Se determinará la supervivencia utilizando el modelo no paramétrico (método de Kaplan-Meier).

4.5 Aspectos éticos

El actual estudio no implica ningún riesgo para los pacientes, ya que, no se realizará ningún tipo de intervención terapéutica ni de procedimientos en los pacientes. El registro de datos de la historia clínica electrónica no implica ningún riesgo para los participantes del estudio. Se respetarán todas las normas locales vigentes en cuanto a investigación analítica.

En caso de ser un trabajo retrospectivo, no se informará sobre existencia de consentimiento oral o escrito (firmado por el paciente).

CRONOGRAMA

N	Actividad	2019								2020			
		May	jun	jul	ago	set	oct	nov	dic	ene	feb	mar	abr
1	Redacción final del proyecto de investigación	X	x										
2	Aprobación del proyecto de investigación		x	x									
3	Recolección de datos				x	x							
4	Procesamiento y análisis de datos						x	x					
5	Elaboración del informe								x	x			
6	Correcciones del trabajo de investigación										x		
7	Aprobación del trabajo de investigación										x	x	
8	Publicación del artículo científico												X

PRESUPUESTO

Objeto	Unidad	Costo (en nuevos soles)
Recursos tecnológico	CD	20
	Encuadernación	180
	Internet	100
	otros	250
Recursos materiales	Hojas	50
	Artículos de oficina	80
	Fotocopias	100
Recursos económicos	Trámites varios	3000
Total		3780

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en <http://globocan.iarc.fr>.
2. Larregina A.N, Tentoni J, Bermúdez PM, Polini N. Prevalencia de patologías onco-hematológicas en el hospital Municipal de Bahía Blanca. Revista bioquímica y patológica clínica. 2008; Vol 72 N°2.
3. Randy A, Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clin Oncol 2018; Vol 36 (14): 1443-53.
4. Li J, Smith A, Crouch S, Oliver S, Roman E. Estimating the prevalence of hematological malignancies and precursor conditions using data from Haematological Malignancy Research Network (HMRN). Cancer Causes Control. 2016;27(8):1019–1026.
5. Raña R. Epidemiología de enfermedades Linfó y Mieloproliferativas en Argentina Meridional. Hematología 2013; 7:35-9.
6. Duque-Rodríguez J. Factores ambientales, neoplasias hematológicas y mecanismos moleculares. Gac Med. Mex. 2012,13.S1:13-8
7. Rodríguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. Ann Oncol. 2010 Jan;18 Suppl 1:i3-i8.
8. L. Batista, Brenda M. Birmann, Mara Meyer Epstein. Epidemiology of Hematologic Malignancies. Pathology and Epidemiology of Cancer. 2016; 25(8): pp 543-569
9. Vossen MG, Christopher Milacek, Florian Thalhammer. Empirical antimicrobial treatment in haemato-/oncological patients with neutropenic sepsis. ESMO Open 2018; Vol 3:1-7.

10. Nordvig J, Aagaard T, Daugaard G. Febrile Neutropenia and Long-term Risk of Infection Among Patients Treated With Chemotherapy for Malignant Diseases. *Open Forum Infect Dis.* 2018; Vol 5: 1-13.
11. Austin J, Lucas J, Olin J, Coleman M. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. *P&T.* 2018; Vol. 43 No. 4: 228-232.
12. Prescott J, Toyne J, Caffrey M. The relevance of febrile neutropenia in Oncology. *AJMC.* 2017; Vol 50: 3-6.
13. Krishnamani K, Gandhi LV, Sadashivudu G, Raghunadharao D. Epidemiologic, clinical profile and factors affecting the outcome in febrile neutropenia. *South Asian J Cancer.* 2017; Vol 6: 25-27.
14. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med.* 2015; Vol 51: S42-S48.
15. Kanathezhath B et al. Infections and Febrile Neutropenia in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients from South India: Microbial Profile and Outcome Analysis. *Blood.* 2015; Vol 126: 4513.
16. Bassam A, Mohd Z, Bin Z. A Close Look at Neutropenia among Cancer Patients — Risk Factor and Management. *Intech.* 2015; Vol 20: 2-23.
17. Nattamol H, Saranapoom K, Supanee R, Grek S, Lukman T, Saba R. Prognostic factors for mortality with febrile neutropenia in hospitalized patients. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles* 2015; Vol 3: 3-13.
18. Goruk M. Evaluation of febrile neutropenic patients hospitalized in a hematology clinic. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015; Vol 12: 1051-1054.
19. Amber M, Deal AM, Buie LW, VanDeventer H. Neutropenia-Associated Outcomes in Adults with Acute Myeloid Leukemia Receiving Cytarabine Consolidation Chemotherapy with or without Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Pharmacotherapy.* 2012 Dec;32(12):1070-7.
20. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patient. *Cancer.* 2010 May 15;106(10):2258-66.

21. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu. Risk of Mortality in Patients With Cancer Who Experience Febrile Neutropenia. 2010: Vol (4): 5555-5563.
22. Aguado JM. Manejo de la infeccion y la neutropenia febril en el paciente con cancer. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35(7):451-460.
23. Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. *West J Emerg Med*. 2019;20(2):316–322.
24. Halfdanarso T. Emergencies in Hematology and Oncology. *Mayo Clin Proc*. n April 2017;92(4):609-641.
25. Weycker D, Li X, Figueredo J, Barron R, Tzivelekis S, Hagiwara M. Risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients receiving pegfilgrastim prophylaxis: does timing of administration matter?. *Support Care Cancer*. 2016;24(5):2309–2316.
26. Schorr CA, Zanotti S, Dellinger RP. Severe sepsis and septic shock: management and performance improvement. *Virulence*. 2014;5(1):190–199.
27. Gayol MC, Font A, Casas I, Estrada O, Dominguez MJ. Utilidad de la escala de MASCC en el tratamiento de la neutropenia febril inducida por quimioterapia. *Med Clin (Barc)*. 2010;133(8):296–299.
28. Gökbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Freund M, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the german multicenter study group for adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010 Dec;14(6): 1307-25.
29. Mariotto AB, Noone AM, Howlode. Cancer survival: an overview of measures, uses, and interpretation. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(49):145–186.
30. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L et al. Trends in overall survival and costs of multiple mieloma. 2000-2014. *Leukemia* (2017) 31, 1915-1921.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Neutropenia febril y supervivencia global en pacientes con neoplasias hematológicas Clínica ONCOSALUD 2015-2016</p>	<p>¿Cuál es la relación entre neutropenia febril y supervivencia global en pacientes con neoplasias hematológicas en la Clínica Oncosalud en el Periodo 2015 a 2016?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la relación entre neutropenia febril y supervivencia global en pacientes con neoplasias hematológicas en Clínica Oncosalud en el periodo 2015 a 2016.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Determinar la frecuencia de pacientes con neoplasias hematológicas que desarrollan episodios de neutropenia febril de cualquier grado.</p> <p>Determinar la relación entre los grados de neutropenia febril y supervivencia global en pacientes con neoplasias hematológicas.</p> <p>Determinar la relación entre la duración de los episodios neutropenia febril y supervivencia global en pacientes con neoplasias hematológicas.</p>	<p>Existe relación entre los pacientes con neoplasias hematológicas que han cursado con al menos un episodio de neutropenia febril y el tiempo de supervivencia en la Clínica Oncosalud en el periodo 2015 a 2016.</p>	<p>Estudio cuantitativo, analítico y retrospectivo</p>	<p>Historias clínica de pacientes con cualquier neoplasia hematológica con algún episodio de neutropenia febril en la Clínica Oncosalud durante los años 2015-2016</p>	<p>Ficha de recolección de datos diseñada específicamente para ese propósito.</p>

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Iniciales	
Historia clínica	
Fecha de nacimiento	
Fecha de diagnóstico	
Tipo de neoplasia hematológica	
Estadio clínico	
Primer episodio de neutropenia febril	
Fecha de inicio neutropenia	
Grado	
Duración	
Uso de g-CSF	
Quimioterapia recibida	
Segundo episodio de neutropenia febril	
Fecha de inicio neutropenia	
Grado	
Duración	
Uso de g-CSF	
Quimioterapia recibida	
Tercer episodio de neutropenia febril	
Fecha de inicio neutropenia	
Grado	
Duración	
Uso de g-CSF	
Quimioterapia recibida	
Status del paciente	