

# Neutropenia febril

Dra. Ruth López C, Dra. Fátima Ovando R.

Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas.  
Hospital de Clínicas, Primera Cátedra de Clínica Médica. Asunción, Paraguay.

**Resumen:** La neutropenia febril es una complicación frecuente que se observa hasta en un 40% de los pacientes que reciben quimioterapia por cáncer, presentando altas tasas de infecciones por bacterias, hongos y virus.

La determinación de la etiología de los episodios de neutropenia febril permite adoptar guías de antibioterapia adecuadas a la epidemiología local.

El presente artículo refiere la investigación clínica realizada sobre 32 pacientes con neutropenia febril en el Hospital de Clínicas entre los años 2008 y 2013, evaluando a los pacientes según sus características clínicas y tratamiento recibido.

**Palabras clave:** neutropenia, etiología, quimioterapia, infecciones.

**Abstract:** Febrile neutropenia is a frequent complication seen up to 40% of patients receiving chemotherapy for cancer, presenting high rates of infection by bacteria, fungi and viruses.

The determination of the etiology of febrile neutropenia episodes allows to adopt appropriate antibiotic guidelines, appropriated to local epidemiology.

This article refers to clinical research on 32 patients with febrile neutropenia in the Hospital de Clínicas between 2008 and 2013, characterizing to patients according to their clinical characteristics and treatment received.

**Key words:** neutropenia, etiology, chemotherapy, infections.

## Introducción

La neutropenia febril (NF) es una complicación frecuente de los pacientes que reciben quimioterapia por cáncer, se observa hasta en 40% de ellos <sup>(1)</sup>, incluso en pacientes hematológicos de reciente diagnóstico.

En estos pacientes se documentan infecciones por bacterias, hongos y menos frecuentemente por virus. Las bacterias son los agentes etiológicos más frecuentemente involucrados en las fases iniciales de la neutropenia febril, aislándose tanto bacilos Gram negativos como cocos Gram positivos <sup>(2)</sup>.

En cambio, las infecciones por hongos son infrecuentes como infección primaria, salvo *Candida sp*, que ocasionalmente puede ser identificada en hemocultivos <sup>(3)</sup>.

Las frecuencias relativas de los gérmenes involucrados y su tasa de mortalidad es la siguiente:

- Gram positivos: 57%, mortalidad 5%
- Gram negativos: 34%, mortalidad 18%
- Polimicrobiana: 10%, mortalidad 13% <sup>(4)</sup>.

La neutropenia y sus posteriores complicaciones infecciosas representan la toxicidad limitante de la dosis más común de la quimioterapia del cáncer.

E-mail: ruthlopezcabrera@gmail.com

Se produce con regímenes de quimioterapia comunes en 25 a 40 % de los pacientes no tratados previamente y su gravedad depende:

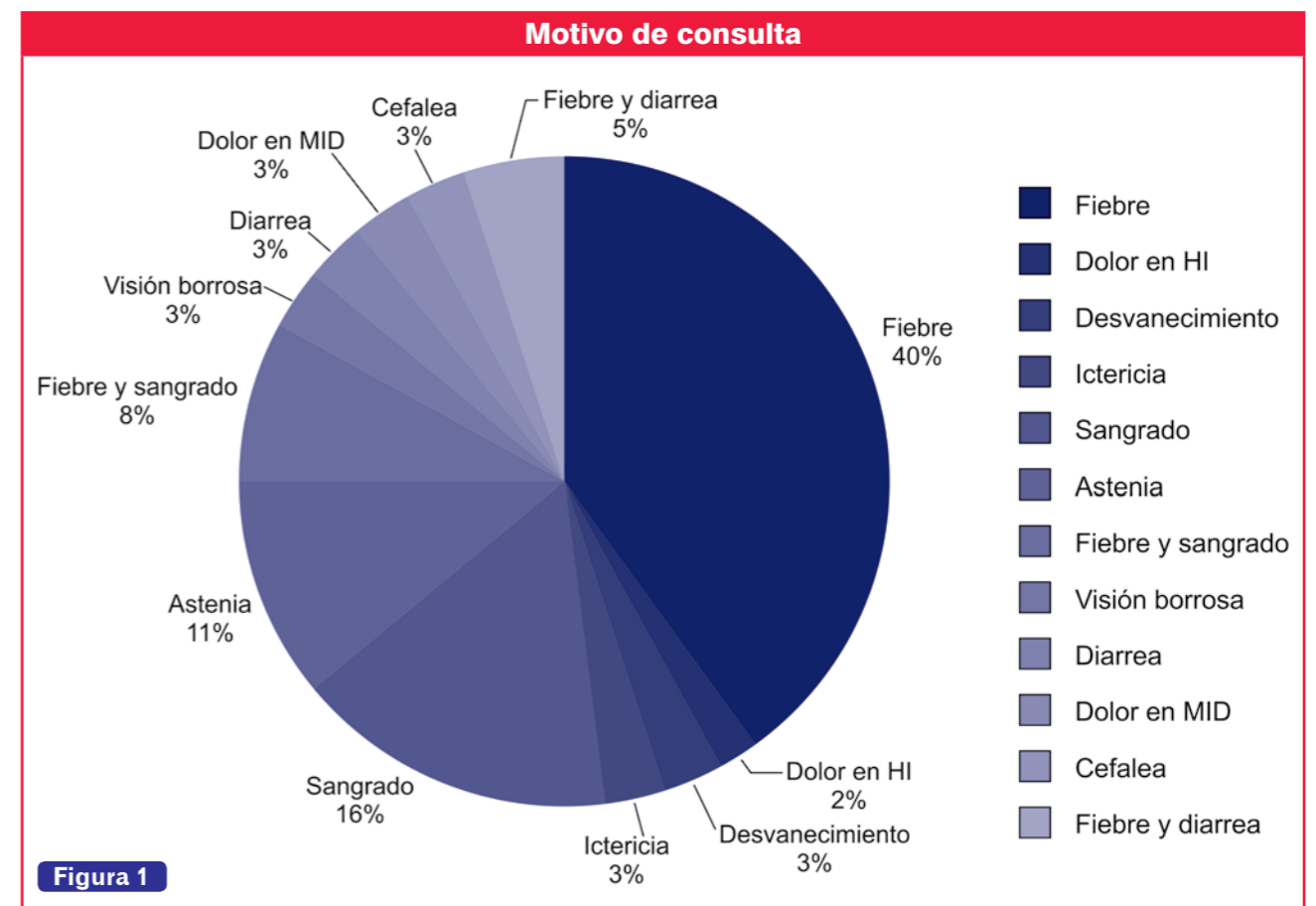
- de la intensidad de la dosis de la quimioterapia,
- antecedentes del paciente,
- radioterapia concomitante y
- comorbilidades <sup>(5)</sup>.

Recomendaciones nacionales e internacionales sugieren diferentes esquemas antimicrobianos según la condición del paciente con NF <sup>(2,6,7)</sup>, pero para establecer su aplicabilidad se recomienda **conocer la etiología local de los episodios de NF en cada centro**.

Los esquemas de tratamiento empírico deben ser adaptados a la necesidad de los pacientes de cada institución, bajo la premisa de que la epidemiología podría ser diferente en los distintos hospitales <sup>(8)</sup>.

## Objetivo de la Investigación

Los autores llevaron adelante una investigación clínica con el objetivo de determinar las características clínicas, laboratoriales y tratamiento recibido en los pacientes internados con neutropenia febril en la Primera Cátedra de Clínica Médica del Hospital de Clínicas de Asunción (ICCM), entre los meses de agosto de 2008 a marzo de 2013.



## Diseño metodológico

### Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional de corte transversal.

### Universo y muestra

Fueron analizadas un total de 5000 historias clínicas de pacientes internados en la Primera Cátedra de Clínica Médica del Hospital de Clínicas, en el periodo comprendido entre agosto de 2008 a marzo de 2013.

Dentro de las historias evaluadas, se identificaron 32 pacientes con diagnóstico de neutropenia febril, definidos acorde a los criterios indicados en las guías de la *Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América* <sup>(9)</sup>.

La **fiebre** se define para el estudio como una sola determinación de temperatura oral mayor o igual a 38,3°C, o una temperatura mayor de 38°C mantenida durante más de 1 hora.

La **neutropenia** se define como un recuento de neutrófilos <500 cél/mm<sup>3</sup> o un recuento de <1000 cél/mm<sup>3</sup> con una disminución prevista a <500 cél/mm<sup>3</sup> <sup>(9)</sup>.

Se analizaron los datos *por episodio* y no por paciente, lo que significa que cada episodio de NF se evalúa como episodio diferente.

### Técnicas e instrumentos

La identificación del germen causal y las pruebas de sensibilidad fueron realizadas por el laboratorio de microbiología usando el sistema VITEK®.

Las variables utilizadas para la evaluación fueron:

- sexo,
- edad,
- días de internación,
- duración de los síntomas previos a la consulta,
- motivo de consulta,
- tiempo de duración de la fiebre previa a la consulta,
- foco infeccioso probable,
- destino del paciente,
- diagnóstico previo,
- quimioterapia recibida previamente,
- cifras de glóbulos blancos, neutrófilos y plaquetas al ingreso,
- cifras de neutrófilos al cesar la fiebre,
- antibióticos recibidos al ingreso y durante su internación.

**Foco infeccioso al momento del ingreso**

Tabla 1	n=37	%
Sin foco	25	67,5
Gastrointestinal	5	13,5
Faringe	3	8,1
Piel	2	5,4
Pulmonar	2	5,4

**Resultados**

Fueron analizados 32 casos clínicos de pacientes internados en la ICCM con el diagnóstico de neutropenia febril, se constataron 37 episodios de NF de los cuales 43% (n: 37) corresponde al sexo femenino y 57% al masculino, la media para la edad fue de 26 años.

El 70% fue dado de alta, 22% fue trasladado (ya sea UTI o retirado del servicio) y 8% obitó.

Como motivo de consulta, se constató:

- fiebre en el 54% de pacientes,
- sangrado en el 22% (incluyendo gingivorragia, epistaxis, rectorragia, genitorragia),
- astenia en el 11%,
- diarrea en un 8%. Ver Figura 1.

El promedio de **tiempo previo a la consulta** fue de 13,8 días.

El **tiempo promedio de internación** fue de 13,5 días. Se constató **fiebre al ingreso** en el 81% de los casos, sin foco evidente en el 67,5% (n=37) siendo considerados focos probables: pulmonar, gastrointestinal, faríngeo y piel. (Ver Tabla 1)

**Diagnóstico previo de inmunosupresión**

Tabla 2	n=37	%
Sin diagnóstico previo	13	35,1
Aplasia postquimioterapia	14	37,8
HIV	1	2,7
Aplasia medular	2	5,4
LNH	3	8,1
LLA	1	2,7
LMA	2	5,4
LLC	1	2,7

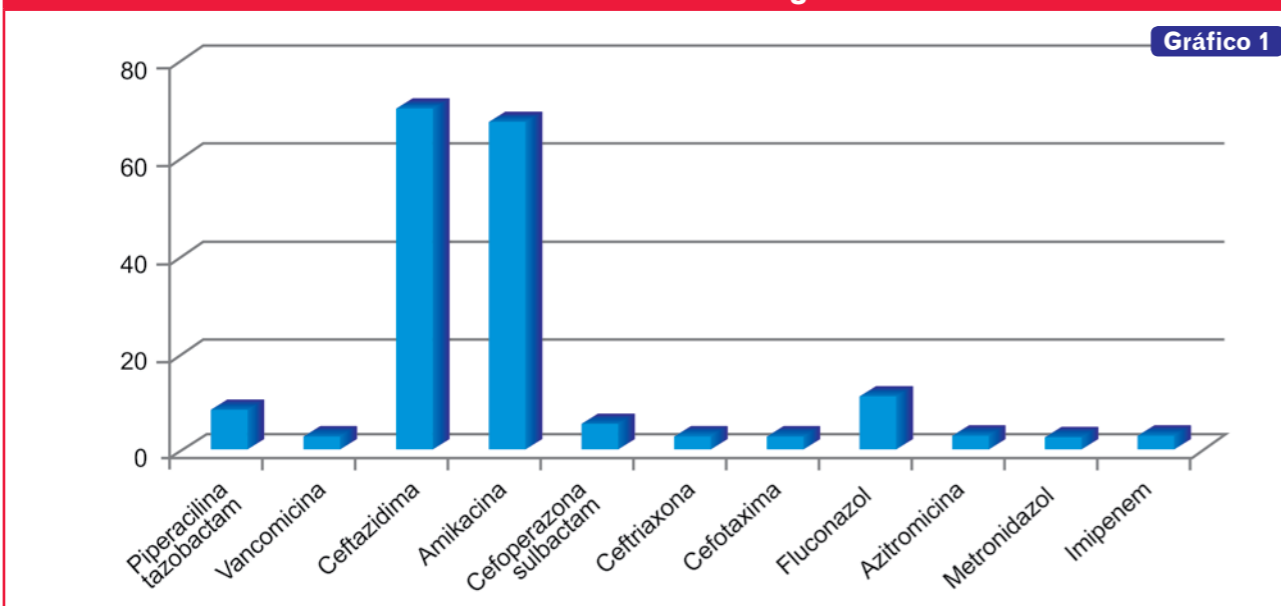
El 65% de los pacientes (n=37) ya contaba con patología previa correspondiendo:

- 37,8% a aplasia postquimioterapia,
- 8,1% a linfoma no Hodgkin (LNH),
- 5,4 % a aplasia medular,
- 5,4% a leucemia mieloide aguda (LMA),
- 2,7% tanto como para leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfoblástica crónica (LLC) y HIV. (Ver Tabla 2)

Solo el 14% de pacientes con aplasia postquimioterapia cuentan con diagnóstico no hematológico citándose al **cáncer de pulmón y al sarcoma osteogénico**. En el 64% se especifica el tipo de quimioterapia recibida correspondiendo todas a esquemas hematológicos.

Se realizaron **hemocultivos** en el 89% (n=37) al ingreso, siendo su resultado positivo en el 9% (n=33).

Los gérmenes identificados fueron *Staphylococcus aureus* en 2 ocasiones (siendo uno de ellos resistente a oxacilina) y *Escherichia coli*.

**Antibiótico indicado al ingreso****Ficha de captación de pacientes con Neutropenia Febril**

Nombre:.....C.I.....Edad.....Sexo.....

FI.....FE.....Desenlace final: Alta.....Obito.....Traslado.....(citar a donde)

MC.....Tiempo de síntomas pre consulta.....

¿Fiebre? si.....no..... ¿foco al examen físico? si..... (Cuál).....no.....

Dx conocido de inmunosupresión al ingreso? si....no....Aplasia post QT.....HIV..... otro.....(citar)

Si recibió QT ¿cuál fue?.....motivo de la QT.....

Estancia hospitalaria previa en el último mes?.....

Al ingreso: ¿HMC? si...no...GB:.....Hb.....Plaq.....N.....

ATB indicado al inicio .....

¿HMC del ingreso positivo? Si (germen) y sensibilidad..... no .....

¿Hubo algún otro cultivo positivo? Lugar y germen sensibilidad.....

¿Fue detectado algún foco luego de métodos auxiliares? ¿Cuál?.....

¿Cuánto tiempo persistió la fiebre hasta su primer descenso luego del ingreso?.....

¿Cuántos GB y neutros al momento de cesar la fiebre? ..... / .....

Citar ATB recibidos.....

En cultivos realizados durante la internación se constató *Klebsiella pneumoniae* en hemocultivo y urocultivo, *Enterococcus sp.* en coprocultivo, *Aspergillus sp.* en senos paranasales.

Un caso de óbito (2,7%) se relacionó con infección constatada por hemocultivo.

Luego de la realización de métodos auxiliares de diagnóstico se detectaron nuevos focos en el 13% (n=37), entre ellos *pulmonar*, *esofágico* (*Cándida sp.*), *senos paranasales* y *urinario*.

La mediana de **neutrófilos** fue de 69 al momento del diagnóstico y de 900 al momento de la apirexia, lo

cual se vio en promedio 2,5 días después de iniciado en tratamiento antibiótico.

El 49% contó con el antecedente de internación previa en el último mes.

La *ceftazidima* fue utilizada en el 70% al ingreso seguido de *amikacina*, *fluconazol*, *piperacilina-tazobactam*. (Ver Gráfico 1). Cabe destacar que la combinación *ceftazidima* y *amikacina* fue utilizada en el 64,8% al inicio del tratamiento.

En el 89% de los casos se realizaron cambios en la medicación, debiendo rotar o agregar otra medicación entre los que se incluyó *vancomicina*, *imipenem*, *anfot*

*tericina b.* En los casos que utilizaron ceftazidima más amikacina se requirió agregar o rotar de antibiótico en el 50% de casos.

## Discusión

El presente estudio estudió a 32 pacientes diagnosticados con neutropenia febril. Existe predominio del sexo masculino y edad media de 26 años, similar a estudios latinoamericanos<sup>(13)</sup>.

Llama la atención la fiebre al ingreso en un alto porcentaje de casos, pero sin foco evidente en el 65%, lo que se asemeja a otros estudios<sup>(11)</sup>.

Tanto en estudios de países latinoamericanos y desarrollados la mortalidad es similar a la encontrada<sup>(10,12,14)</sup>.

La frecuencia de episodios de NF con bacteriemia confirmada fue de 9%, lo cual es similar a lo descrito en la literatura científica de países desarrollados<sup>(4, 11,12)</sup>; pero diferente a la región<sup>(4, 13,14)</sup>.

La prevalencia de infecciones por microorganismos Gram positivos por sobre Gram negativos en

los hemocultivos, se asemeja a lo informado en estudios del primer mundo,<sup>(4)</sup> difiriendo de estudios regionales<sup>(13, 14)</sup>.

Las especies microbianas aisladas *E. coli*, *K. pneumoniae* y *S. aureus* fueron similares a las encontradas en otras series<sup>(4, 14,15)</sup>.

Se observó la dificultad en catalogar a los pacientes según el Índice de MASCC (*Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte en Cáncer*) el cual consiste en un sistema de puntuación para identificar a los pacientes de riesgo elevado. Esta pauta prevé el uso de antibióticos por vía oral y el alta temprana de pacientes identificados como de riesgo bajo para desarrollar complicaciones graves o morir (MASCC  $\geq 21$  o grupo IV de Talcott).

Sería muy útil la aplicación de este Índice en nuestro centro asistencial en protocolos y en futuros estudios.

**Recibido:** 17/03/2015  
**Aprobado:** 22/05/2015

## Bibliografía

- Dale D C. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002; 62: S1-15.
- Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra T, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel R P, Edmond M B. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-10.
- Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 Suppl 1: S51-9.
- Dale David C. Colony-Stimulating Factors for the Management of Neutropenia in Cancer Patients. *Drugs* 2002; 62: 1-15
- Puga B, Puga I, Cabrera M E, Undurraga M S, Guerra C, Urrejola G, et al. Neutropenia febril de alto riesgo en leucemia aguda. Experiencia en un hospital público: Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas del Adulto (PANDA), Hospital del Salvador, 1991-2001. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 1023-30.
- Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359: 723-5.
- Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *2 Rev Chil Infectol* 2009; 26 (2): 106-113. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182009000200001>
- Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52(4): e56-93.
- Camilo M., Díaz L., Combariza J., Gálvez K., Olaya V., Ramírez I., Donado J. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev. chil. infectol.* vol.30 no.2 Santiago abr. 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000200010>
- Viscoli C, Cometta A, Kern W V, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (3): 212-6.
- Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I, Tangen J-M, Dybdahl B, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2005; 37 (6-7): 455-64.
- Muñoz-Maya O G, Rodelo-Vélez A M, Carvajal J J, González J M, Jaimes-Barragán F A. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. *Iatreia* 2008; 21(1): S9.
- Bardossy A, Petiti H, Safar N, Zlocowski J, Zárate A. Neutropenia febril: agentes etiológicos y respuesta a antibiótico terapia empírica en el Hospital Privado S.A. Centro Médico de Córdoba durante 2006-2007. *Exp Médica* 2011; 29 (3): 5-15.
- Cortés J, Cuervo S, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancerol* 2003; 7 (4): 5-11.