

Carrera de Posgrado

Especialización en Clínica Médica

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario

# “Neutropenia febril. Estudio descriptivo de 54 episodios en un hospital de alta complejidad”

Alumna: María Cecilia Demaría.

Tutores: Roberto Parodi. Francisco Consiglio.

Colaboradores: Mariana Lagrutta.

Servicio de Clínica Médica

Hospital Provincial del Centenario

## **PALABRAS CLAVE**

Neutropenia. Fiebre. Infección. Cáncer. Oncohematología. Reactantes de fase aguda. Proteína C reactiva. Procalcitonina.

## **INTRODUCCIÓN**

El manejo de los pacientes con neutropenia y fiebre ha sido un desafío clínico en las últimas décadas. Estos pacientes presentan un riesgo muy elevado de tener complicaciones graves, y por ello deben ser tratados con antibióticos de forma temprana. Esta estrategia ha supuesto un éxito considerable en la reducción de las tasas de mortalidad. La tendencia actual es establecer parámetros que permitan diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas individualizadas, basadas en la predicción del riesgo, sin olvidar las particularidades epidemiológicas y la flora bacteriana de cada centro <sup>(1-2-3)</sup>.

La neutropenia se define como el recuento de neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$ , o  $<1.000/\text{mm}^3$  cuando se prevea un descenso a  $< 500$  en las próximas 48 horas, y fiebre, una toma aislada de temperatura  $\geq$  de  $38,3^\circ$ , o  $\geq 38^\circ$  al menos durante una hora. Existen muchas y variadas causas de neutropenia, desde causas hereditarias a adquiridas, asociadas a fenómenos autoinmunes, infecciones, reacciones a drogas, enfermedades del colágeno, pero la más frecuente es posquimioterapia en pacientes con cáncer <sup>(1-3)</sup>. La mayoría de los agentes y protocolos de quimioterapia provocan el nadir de neutropenia entre los 7 a 14 días posteriores a su administración, pero puede aparecer en cualquier momento, desde unos pocos días hasta 6 semanas después <sup>(1-4)</sup>. Los pacientes neutropénicos presentan una susceptibilidad aumentada a las infecciones, y la incidencia de éstas aumenta en forma inversamente proporcional al recuento absoluto de neutrófilos siendo éste el principal determinante del riesgo. Las manifestaciones clínicas de infección están frecuentemente atenuadas, a causa de la limitada capacidad de producir una respuesta inflamatoria. A menudo la fiebre constituye el único signo de infección <sup>(1-5)</sup>.

Al menos en la mitad de los pacientes no se detecta infección; aunque de los que inician un síndrome febril sufren infección entre el 48 y el 60%. Y hasta un 20% de los pacientes con menos de  $500$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$  tienen bacteriemia. Aproximadamente un 60 % de los cuadros bacteriológicamente documentados corresponden a infecciones por gérmenes *Gram positivos*, seguidos por gérmenes *Gram negativos* y por infecciones polimicrobianas en el 12% de los casos <sup>(1-6)</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico de neutropenia febril (NF), la terapia antibiótica inicial debe ser inmediata, empírica, de amplio espectro, incluyendo cobertura a *Pseudomona aeruginosa*, bactericida y a dosis máxima <sup>(7)</sup>. Se han diseñado varios score para la correcta estratificación del riesgo en estos pacientes, siendo el score de MASCC uno de los que mejor sensibilidad y especificidad tiene para tal fin <sup>(8)</sup>

Se han estudiado varios marcadores como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina (IL)-8, la IL-6 y la procalcitonina (PCT) <sup>(9-10)</sup> No existe un marcador sérico capaz de indicar confiadamente y de manera temprana la presencia o no de infección, y no se ha demostrado la utilidad de los biomarcadores en el manejo de los pacientes con neutropenia febril. Hay interés creciente en utilizar herramientas del laboratorio para tratar de diferenciar las posibles causas de la fiebre en el paciente neutropénico y predecir complicaciones <sup>(11-12)</sup>.

Los pacientes con neutropenia febril constituyen una emergencia médica, que a su vez se asocia a una considerable morbilidad y mortalidad, con impacto sobre los recursos hospitalarios. Si bien existen guías internacionales y regionales que proporcionan asistencia para el manejo de estos pacientes, las mismas mencionan como un punto clave la necesidad de conocer la epidemiología y la situación local <sup>(1)</sup>. Este trabajo fue planteado en relación a la necesidad de continuar la vigilancia epidemiológica local de esta patología, de modo de ofrecer herramientas para el manejo cotidiano de éstos pacientes.

## **OBJETIVOS**

- El objetivo principal de este estudio es describir las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas y de laboratorio, así como la terapéutica y la evolución de los pacientes internados con episodios de neutropenia y fiebre.
- Como objetivo secundario nos planteamos analizar la asociación entre los reactantes de fase aguda y parámetros de evolución clínica en pacientes con neutropenia y fiebre.

## **MATERIALES Y METODOS**

Estudio retrospectivo, descriptivo realizado en el Hospital Provincial del Centenario (HPC), hospital de tercer nivel, en la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina, durante el período de enero del año 2013 - julio de 2014.

### Criterios de inclusión:

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de neutropenia febril al ingreso o en el curso de la internación en sala general, que hayan o no requerido internación en unidad de terapia intensiva (UTI).

- ✓ Fiebre: único registro de temperatura axilar de > o igual a 38,3°C o una T° > o igual a 38°C por una hora o más.
- ✓ Neutropenia: neutrófilos < a 500/mm<sup>3</sup> o < de 1000/mm<sup>3</sup> en quienes se espera un descenso a < de 500/mm<sup>3</sup> en las siguientes 48 horas.
- ✓ Mayores de 18 años de edad.
- ✓ Internados en sala general con o sin requerimiento de internación en UTI.

### Criterios de exclusión:

Aquellos pacientes en los cuales no se pudieron obtener datos de la historia clínica.

### Metodología:

Los datos se recabaron de la historia clínica (HC) habitual de los pacientes, realizándose los cuidados estándares. Y en registros informatizados de laboratorio. Se utilizó una ficha diseñada para la recolección de los siguientes datos: características demográficas y epidemiológicas, comorbilidades conocidas y antecedentes personales, causas de neutropenia, factores pronósticos, laboratorio, características clínicas y evolución, focos infecciosos clínicos, infecciones microbiológicamente documentadas, esquemas antimicrobianos y otras medidas terapéuticas, y el destino de los pacientes (*Anexo1. Ficha de recolección de datos*).

Se analizó el laboratorio básico (obtenido por contador electrónico en laboratorio central) hemograma (glóbulos rojos, glóbulos blancos, porcentaje de neutrófilos y plaquetas), frotis de sangre periférica (realizado por servicio de hematología), reactantes de fase aguda (RFA): velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT).

Se analizaron las causas de neutropenia, la enfermedad de base, las comorbilidades, y se las clasificó según índice de comorbilidad de Charlson. El Charlson Comorbidity Index, es un sistema para la evaluación de la esperanza de vida a los diez años que considera 19 comorbilidades entre ellas insuficiencia cardiaca, diabetes, demencia. Se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. La predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años) es con un índice de 0: 12% mortalidad/año; índice 1-2: 26%; índice 3-4: 52%; índice > 5: 85%. En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad. Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años<sup>(13-14)</sup>. Se analizaron antecedentes de hábitos como etilismo y tabaquismo.

Se analizaron además antecedentes previos al episodio actual de neutropenia, como radioterapia, quimioterapia, neutropenia febril previa, antibióticoterapia previa, uso previo de corticoides o de inmunosupresores y vía central.

Se analizó el riesgo de los pacientes con score de MASCC. “Multinational Association for Supportive Care in Cancer”<sup>(8)</sup>. El grupo MASCC evaluó a 1531 pacientes. Se trató de un estudio de tipo prospectivo, que incluyó al menos a un 50% de pacientes con neoplasias hematológicas. Tras la realización del análisis multivariante quedaron 8 variables como factores de riesgo independiente. El valor máximo es 26 y a más puntos mejor pronóstico. Una puntuación  $\geq 21$  identifica al grupo de bajo riesgo con una sensibilidad del 80%, especificidad del 71%, valor predictivo positivo (VPP) 94%<sup>(8-15)</sup>.

Se analizaron cultivos: hemocultivos, urocultivos, y otros cultivos según clínica, con sus respectivos aislamientos. Se consignaron métodos complementarios de diagnóstico según la clínica.

Se analizó la presencia o ausencia de foco infeccioso clínico, y el tipo de foco detectado. Se clasificó a los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis severa, shock séptico y síndrome de falla multiorgánica (SFMO).

Se analizó el tratamiento realizado con antibióticos, antivirales, antimicóticos, esquemas utilizados y días de tratamiento. Asimismo el requerimiento de factor estimulante de colonias hematopoyéticas (G-CSF), transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas.

Se consideró en la evolución requerimiento de unidad de terapia intensiva (UTI), asistencia respiratoria mecánica (ARM) y la utilización de fármacos vasoactivos. Así como también el destino de los pacientes (alta, óbito, u otros).

#### Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo, de frecuencias y porcentajes. La significancia de las diferencias correspondientes a las variables cuantitativas se estimó mediante la prueba de la t de Student o pruebas no paramétricas según corresponda. Además se analizaron las variables cualitativas utilizando la prueba de  $\chi^2$  o prueba de Fisher según corresponda.

Se consideró como estadísticamente significativa una probabilidad asociada menor que 0,05.

#### Definición de variables:

- Fiebre: único registro de temperatura axilar  $>$  o igual a  $38,3^{\circ}\text{C}$  o una  $T^{\circ} >$  o igual a  $38^{\circ}\text{C}$  por una hora o más. (En caso de haberse detectado previo a la internación se considerará esa fecha).
- Neutropenia: neutrófilos  $<$  a  $500/\text{mm}^3$  o  $<$  de  $1000/\text{mm}^3$  en quienes se espera un descenso a  $<$  de  $500/\text{mm}^3$  en las siguientes 48 horas. (En caso de haberse detectado previo a la internación se considerará esa fecha).
- Día cero de neutropenia febril: día inicial del manejo del episodio de neutropenia más fiebre.
- Fecha de internación: fecha en la cual ingresa al HPC independientemente de su condición previa (derivado, ambulatorio, etc.).
- Duración de neutropenia febril: desde el día en que se detecta la fiebre y la neutropenia hasta el día en que se constatan valores de  $<$  de  $38^{\circ}\text{C}$  y valores mayores o iguales a  $500$  neutrófilos por  $\text{mm}^3$ , ambas variables por dos días consecutivos.
- Días de internación: desde el día cero de internación hasta el día en que se constató alta, óbito u otro destino.
- Días de fiebre: desde el día cero en que se constata fiebre hasta el día en que no se constatan más registros febriles (considerándose desaparición registros afebriles por al menos 48 hs)
- Días de neutropenia: desde el día cero de neutropenia hasta el día en que no se constata neutropenia (considerándose desaparición luego de 48 horas sin neutropenia)
- Paciente internado o ambulatorio: se considerará internado a aquel paciente que lleva más 48 a 72 horas de internación en nuestro hospital o en otro centro; o que permaneció internado por más de 72 horas durante los 10 días previos al episodio actual de neutropenia febril.

- Neutropenia post quimioterapia: pacientes que recibieron quimioterapia los 30 días previos del episodio actual de neutropenia febril. Se considerará también a aquellos pacientes que recibieron quimioterapia incluso hasta 60 días previos cuando ésta fuera la causa más probable de neutropenia.
- Otra causa de neutropenia: se describirán las causas no relacionadas a quimioterapia. Fármacos, tóxicos, enfermedades, entre otras.
- Enfermedad de base:
  - ✓ Tumor sólido: sitio primario del tumor.
  - ✓ Neoplasia hematológica: se discriminará si se trata de leucemias, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfoblástica crónica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), linfomas, enfermedad de Hodgkin (EH), linfoma no Hodgkin (LNH), mieloma múltiple (MM) u otras gammapatías monoclonales.
  - ✓ Otras: se describirán otras enfermedades, no oncohematológicas.
- Portadores de vía central: se considerará a los pacientes que presentaban accesos venosos centrales al día cero o 15 días previos al episodio de neutropenia febril.
- Comorbilidades: se considerará a aquellos pacientes que tuvieran diabetes (DBT) enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), virus de la inmunodeficiencia humana o Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (HIV-SIDA), Insuficiencia cardíaca (ICC), Insuficiencia renal crónica (IRC) y hemodiálisis (HD).
- ✓ HIV: infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, detectada por métodos confirmatorios.
- ✓ EPOC: síntomas crónicos de tos, expectoración, disnea y/o historia de exposición a factores de riesgo (tabaquismo). Espirometrías con los siguientes resultados de Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Segundo (VEF1) menor a 80% del valor teórico normal y una relación VEF1 / Capacidad Vital Forzada (CVF) menor al 0,7 sin respuesta o parcialmente a medicación broncodilatadora. No se considerarán a aquellos pacientes sin espirometría confirmatoria.
- ✓ Diabetes Mellitus: a) glicemia en ayunas (más de 8 hs sin ingesta calórica) igual o superior a 126 mg/dl; o b) prueba oral de tolerancia a la glucosa (75 g de glucosa anhidra disuelta en agua) mayor a 200 mg/dl a los 120 minutos; ó c) síntomas clásico de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso inexplicada) y una glicemia casual en cualquier momento mayor de 200 mg/dl. Cualquiera de los criterios deben ser confirmados en otro día, al menos que síntomas inequívocos de hiperglicemia estén presentes.
- ✓ ICC: se considerará a aquellos pacientes con clase funcional mayor o igual a 2 (NYHA), o con internaciones previas por ICC (edema agudo de pulmón cardiogénico), o fracción de eyección menor a 45% constatada por ecocardiograma bidimensional o disfunción diastólica detectada por ecocardiograma modo doppler o síntomas típicos de insuficiencia cardíaca.
- ✓ IRC: creatininemia mayor a 2 mg/dl o clearance de creatinina menor a 50 ml/minuto en orina de 24 horas detectado hace más de 6 meses; o en caso de conocerse los valores previos mencionados y claros signos ecográficos compatibles con IRC (riñones atróficos,

disminución severa de la relación córtico medular, hidronefrosis severa bilateral, etc.) Se deberá aclarar si el paciente recibe o recibió hemodiálisis.

- Índice de comorbilidad de Charlson (ICCh): se considerará ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos (*Anexo cuadro 1*)<sup>(13)</sup>
- ICCh ajustado a la edad: se efectuará añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (*Anexo cuadro 1*)<sup>(13)</sup>.
- Tratamiento con corticoides: se considerará al tratamiento con prednisona en dosis igual o mayor a 10 mg/día o equivalente, los quince días previos al episodio de neutropenia febril.
- Tratamiento inmunosupresor: se considerará al uso de fármacos como tacrolimus, micofenolato, azatioprina, ciclosporina, entre las drogas más frecuentes, los quince días previos al episodio de neutropenia febril.
- Antecedente de neutropenia febril: se considerará a los episodios previos de neutropenia febril constatados fehacientemente por historia clínica. Consignar el número de episodios previos.
- Uso de antibióticos previos: se considerará a los pacientes que hubieran recibido antibióticos durante los 15 días previos al día cero del episodio de neutropenia febril. Se considerará a los antimicrobianos utilizados como tratamiento o en forma de profilaxis.
- Bajo riesgo: se considerará a los pacientes que al día cero del episodio de neutropenia febril presentaron score MASCC<sup>(8)</sup> de 21 puntos o más (*Anexo cuadro 2*).
- Alto riesgo: se considerará a los pacientes que al día cero del episodio de neutropenia febril presentaron score MASCC<sup>(8)</sup> menor a 21 puntos (*Anexo cuadro 2*).
- Focos infecciosos clínicos: se considerará a los siguientes focos infecciosos:
  - ✓ **Respiratorio:** infiltrados pulmonares nuevos o no conocidos en radiografías, o tomografías compatibles, y/o alguno de los siguientes signos o síntomas: tos o expectoración, aumento de la tos habitual o de las características del esputo, o disnea, o dolor pleurítico o rales focalizados o soplo tubario. Asimismo se considerará desde un punto de vista práctico como foco respiratorio aquellos con los signos y síntomas compatibles antes descriptos aunque no se confirme radiológicamente.
  - ✓ **Gastrointestinal:** clínica de gastroenteritis (vómitos, diarrea, dolor abdominal), colecistitis, apendicitis, diverticulitis, abscesos.
  - ✓ **Piel y faneras:** áreas cutáneas eritematosas, dolorosas, edematizadas, ulceradas, aumento de la temperatura local, incluye celulitis, forúnculos, erisipela, infección de heridas quirúrgicas o de sitios de punción.
  - ✓ **Flebitis:** o infección asociada a catéter induración o eritema, dolor alrededor del acceso venoso, aumento de la temperatura local, secreción purulenta.
  - ✓ **Mucositis:** 1-Eritema 2- Ulceraciones o pseudomembranas 3- Ulceraciones confluentes o pseudomembranas, sangrado menor al trauma. 4- Necrosis tisular, sangrado espontáneo.
  - ✓ **Perianal:** igual a lesión de piel y partes blandas, fístulas, abscesos, colecciones purulentas, úlceras, dolor pulsátil intenso que aumenta al sentarse o deambular, áreas de eritema, fluctuación, ulceración crepitación o necrosis.
  - ✓ **Faringitis u odontógeno:** dolor, eritema, y tumefacción orofaríngea, con o sin exudados. Lesiones periodontales.

- ✓ Infección urinaria: disuria, polaquiuria, tenesmo, urgencia miccional, dolor suprapúbico, orina opaca o sanguinolenta. Puño percusión positiva. Orina completa con leucocitos y piocitos.
- Otros focos infecciosos: focos diferentes a los descritos pero que sean clínicamente evidentes (por ejemplo sinusitis).
- Sin foco clínico infeccioso: se considerará a los episodios en los cuáles no se constata foco clínicamente documentado.
- Infección documentada por métodos complementarios: radiografías, ecografías, tomografía, resonancia, que presenten imágenes compatibles más clínica o imágenes patognomónicas. O bien métodos complementarios que permitan documentar infección por ejemplo orina completa.
- Urocultivo positivo: presencia de un número significativo de bacterias  $\geq 10^5$  UFC/ml. O recuentos entre  $10^5$  y  $10^3$  UFC/ml si el paciente está sintomático o si el germen es uropatógeno
- Bacteriemia: presencia de bacterias viables en la sangre, documentadas en hemocultivos. (BACTEC sistema automatizado de monitorización continua).
- Hemocultivos al día cero: par de hemocultivos tomados al día cero del episodio. Hemocultivos de control: par de hemocultivos tomados en el curso de la internación ya sean de control propiamente dichos o bien un segundo par tomado por otras causas (por ejemplo persistencia de fiebre, nuevo plan antibiótico, etc.).
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica <sup>(16)</sup> (SIRS): se considerará como la respuesta generalizada del organismo ante determinados estímulos, como consecuencia de una desregulación de la respuesta inflamatoria del huésped, cuya presencia puede deberse etiología infecciosa o no infecciosa, en la que aparecen dos o más de los siguientes hallazgos clínicos:
  - ✓ Temperatura mayor de 38,5°C o menor de 35°C.
  - ✓ Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
  - ✓ Hiperventilación con frecuencia respiratoria  $> 20$  respiraciones por minuto o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg.
  - ✓ Alteración del recuento de leucocitos con más de  $12.000/\text{mm}^3$ , o menos de  $4.000/\text{mm}^3$ , o más del 10% en cayados.
- Sepsis: SIRS debido a infección documentada, clínica y/o microbiológicamente <sup>(16)</sup>.
- Sepsis grave: sepsis y, al menos, un signo de los siguiente de disfunción multiorgánica o hipoperfusión: áreas de piel moteadas; relleno capilar  $\geq 3$  segundos; diuresis  $< 0,5$  ml/kg/hora o necesidad de terapia sustitutiva renal; lactato  $> 2$  mmol/L; alteración aguda del estado mental o EEG anormal; plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$  o CID; SDRA; disfunción cardíaca, hipotensión <sup>(16)</sup>.
- Shock séptico: sepsis grave en la que a pesar de un adecuado aporte de fluidos, persisten la hipotensión y los signos de hipoperfusión periférica, requiriendo tratamiento con agentes inotrópicos o vasopresores <sup>(16)</sup>.

- Síndrome de falla multiorgánica (SFMO): alteración de la función de varios órganos en un paciente con enfermedad aguda, y cuya homeostasis no se puede mantener sin intervención <sup>(16)</sup>.
- Transfusión: se considerará a las transfusiones de glóbulos rojos y de plaquetas durante el episodio de neutropenia febril o durante la internación a causa de dicho episodio.
- Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF): pacientes que recibieron factor estimulante de colonias hematopoyéticas por el episodio actual de neutropenia febril.
- Antibióticos: se consignará el esquema al día cero del episodio de neutropenia febril que corresponde al primer esquema antibiótico utilizado. Se discriminará además si utilizó segundo o tercer esquema y cuáles fueron los fármacos utilizados.
- Días de antibiótico: días totales de tratamiento antibiótico desde el día cero del episodio hasta el día en que se suspende dicho tratamiento.
- Uso de vancomicina al día cero: se considerará a aquellos episodios en los cuales se utilizó vancomicina como parte del primer esquema antibiótico.
- Antifúngicos: se consignará a los antifúngicos que se utilizaron durante el episodio de neutropenia febril.
- Días de antifúngico: días totales de tratamiento antimicótico desde el día cero del episodio hasta el día en que se suspende dicho tratamiento.
- Antivirales: se consignará a los antivirales que se utilizaron durante el episodio de neutropenia febril.
- Días de antiviral: días totales de tratamiento antiviral desde el día cero del episodio hasta el día en que se suspende dicho tratamiento.
- Requerimiento de unidad de terapia intensiva (UTI): se considerará a los pacientes que en algún momento del episodio de neutropenia febril requirieron internación en esta unidad.
- Asistencia respiratoria mecánica (ARM): se considerará a aquellos pacientes que requirieron ARM a causa del episodio actual de neutropenia febril.
- Vasoactivos: se considerará a aquellos pacientes que requirieron fármacos vasoactivos a causa del episodio actual de neutropenia febril.
- Destinos al momento de la finalización del episodio de neutropenia febril:
  - ✓ Alta: aquellos pacientes que fueron externados por decisión médica.
  - ✓ Óbito: aquellos pacientes que murieron durante o posteriormente al episodio actual de neutropenia febril.
  - ✓ Continúa internado por otra causa: aquellos pacientes que luego del episodio de neutropenia febril debieron seguir internados por otras causas ajenas al episodio.
  - ✓ Otros destinos: aquellos pacientes que hayan requerido el alta voluntaria.
- Frotis de sangre periférica: se analizó hematocrito, glóbulos blancos, porcentaje de neutrófilos, y plaquetas.
- Laboratorio: se tomarán valores al día cero, a las 48 horas y a los 14 días de comenzado el episodio actual. Se consignarán valores de hematocrito, glóbulos blancos, porcentaje de neutrófilos, y plaquetas, determinados por laboratorio central. (Contador electrónico)
- Reactantes de fase aguda: se tomarán valores determinados por laboratorio al día cero, dentro de las primeras 48 horas y dentro de los 14 días del inicio del episodio. Se

consignarán valores de velocidad de eritrosedimentación (VES) cuyo valor normal es hasta 15 mm/primer hora, proteína C reactiva (PCR) cuyo valor normal es hasta 5 mg/L y procalcitonina (PCT) que se realiza con electroinmunoliminometría (VIDAS BRAHMS PCT) una prueba automatizada mediante la técnica ELFA (Enzyme linked fluorescent anaz ) en suero del paciente estudiado. El límite de detección es 0,05 ng/ml y la sensibilidad funcional de la prueba es 0,09 ng/ml.

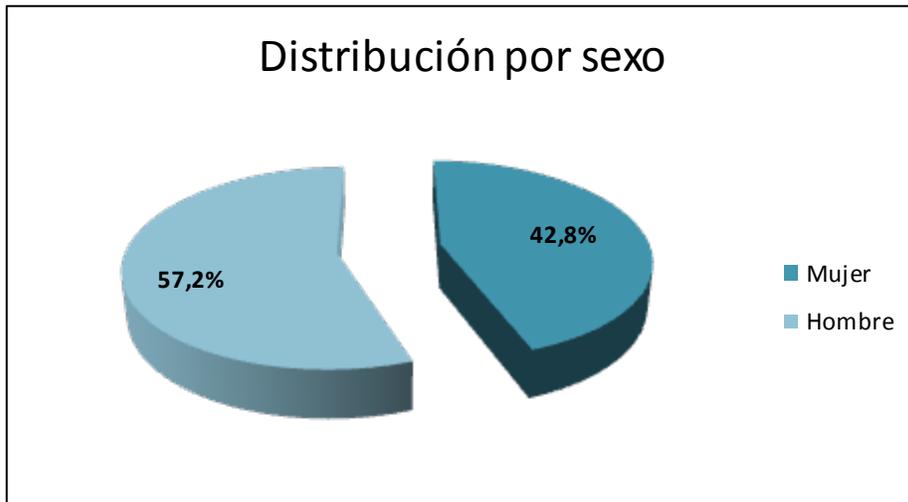
- Neutrófilos menor a  $100/\text{mm}^3$ : aquellos pacientes que presenten en algún momento del episodio un recuento de neutrófilos menor a  $100/\text{mm}^3$ .

## RESULTADOS

Se analizaron 54 episodios de 28 pacientes.

### Características demográficas de la muestra:

Se analizaron 54 episodios de neutropenia febril. De los 28 pacientes 16 eran hombres (57,2%), y 12 eran mujeres (42,8%) (*Gráfico1*). La edad promedio fue de 46,8 (19-75) años.

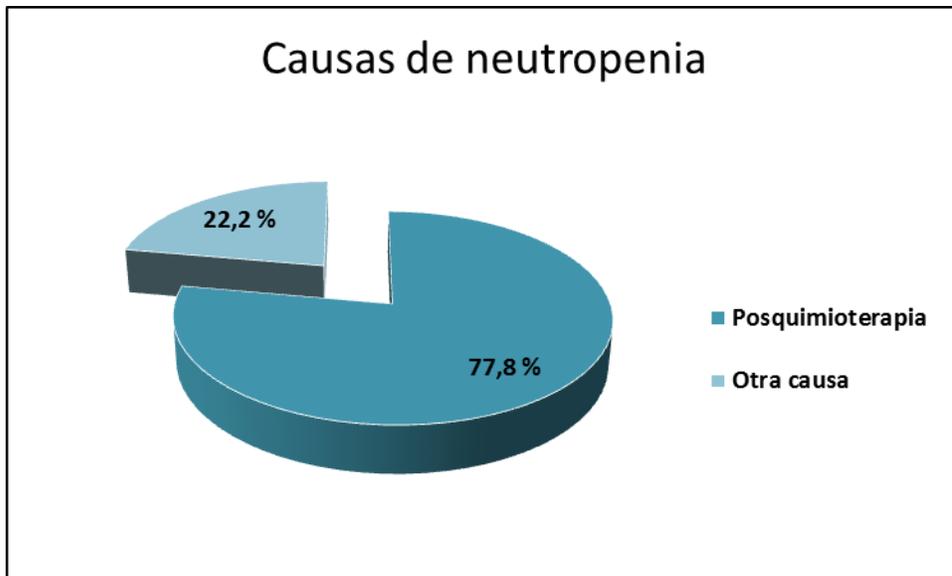


*Gráfico1. Distribución por sexo*

### Causas de neutropenia:

- 1- Post quimioterapia: de los 54 episodios 42 fueron posterior a quimioterapia (77,8%), y 12 episodios no relacionados a quimioterapia (22,2%) (*Gráfico 2.*)
- 2- Dentro de las causas no relacionadas a quimioterapia previa figuran: enfermedad de base en 1 caso (1,9%), debut de enfermedad de base en 8 casos (14,8 %), sepsis en 1 caso (1,9 %), e inmunosupresión en 2 casos (3,7%).

Se analizó el número de días previos al último ciclo de quimioterapia que fue en promedio de 12 (1-60) días.

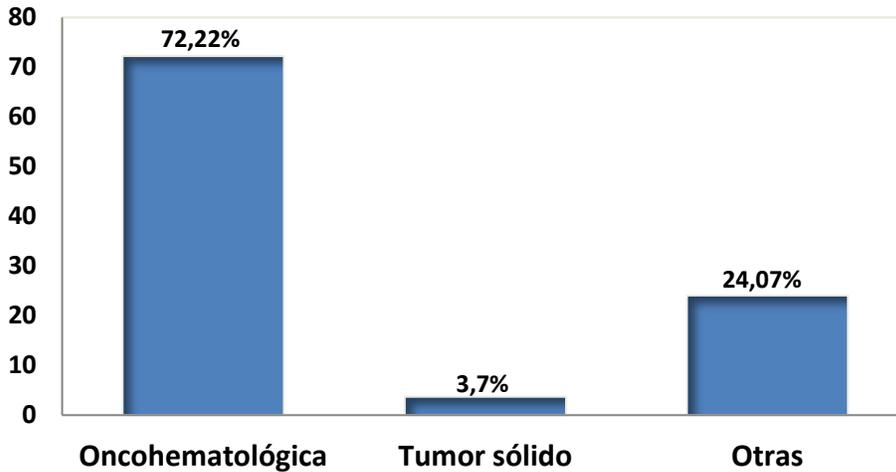


**Gráfico 2. Causas de neutropenia.**

Enfermedad de base:

- A. Tumor sólido: en 2 episodios (3,7%), cáncer de mama 1 paciente y cáncer de testículo 1 paciente.
- B. Neoplasia hematológica: en 39 episodios, entre ellas, leucemia mieloide aguda (LMA) 12 episodios (22,2%), leucemia linfoblástica aguda (LLA) 8 episodios (14,8%), leucemia mieloide crónica (LMC) 2 episodios (3,7%), Leucemia linfoblástica crónica (LLC) en ningún episodio, enfermedad de Hodgkin (EH) 4 episodios (7,4%), linfoma no Hodgkin (LNH) 10 episodios (18,5%), mieloma múltiple (MM) 2 episodios (3,7%) y Tricoleucemia 1 episodio (1,9%).
- C. Otras: en 13 episodios (24,07%), entre ellas, aplasia de médula ósea en 7 episodios (13%), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) 2 episodios (3,7%), trasplante renal 2 episodios (3,7%), hepatitis autoinmune 1 episodio y mastocitosis sistémica 1 episodio.

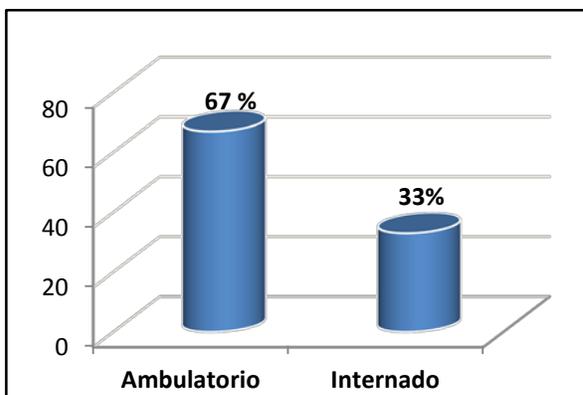
En 39 episodios la enfermedad de base fue oncohematológica (72,22%), en 2 episodios Tumor sólido (3,7%) y en 13 episodios otra causa (24,07%). (**Gráfico 3**)



**Gráfico 3. Enfermedad de base**

Antecedentes del paciente previo al episodio actual de neutropenia febril:

En 18 episodios el paciente se encontraba internado previamente (33,3%), y en 36 episodios ambulatorio (66,7%) (**Gráfico 4**). Recibieron radioterapia previa en 3 episodios (5,6%), quimioterapia en 41 episodios (75,9%), y trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) en ningún caso. En 28 episodios el paciente tenía antecedente de neutropenia febril previa (51,9%) y en 9 episodios se recaba el antecedente de micosis previa posible (16,7%). Previamente al episodio actual, sólo en 4 episodios habían presentado acceso venoso central (7,4%). En 13 casos recibieron terapia antibiótica previa (24,1%). Las drogas utilizadas fueron: cefepime en 3 episodios (5,6%), ciprofloxacina en 2 episodios (3,7%), vancomicina y piperacilina/tazobactam en 2 episodios (3,7%), amoxicilina/ácido clavulánico en 1 episodio (1,9%), ampicilina/sulbactam en 1 episodio (1,9%), piperacilina/tazobactam en 1 episodio (1,9%), ceftriaxona en 1 episodio (1,9%), vancomicina meropenem y cefepime en 1 episodio (1,9%), y se desconoce en 1 episodio.



#### Gráfico 4. Condición previa internado o ambulatorio

En 37 casos no utilizaron previamente terapia con corticoides ni inmunosupresores (68,5%), en 8 casos utilizaron sólo corticoides (14,8%), en 6 casos sólo inmunosupresores (11,1%) y en 3 casos corticoides más inmunosupresores (5,66%). Los fármacos utilizados fueron, en 4 episodios Dexametasona (7,4%), en 3 Prednisona (5,6%), en 3 Ciclosporina (5,6%), en 2 Prednisona-Sirolimus-Micofenolato (3,7%), en 1 Ciclofosfamida, en 1 6-Mercaptopurina, en 1 Prednisona-Citarabina-6-Mercaptopurina, y en 2 se desconoce el dato (3,7%).

#### Comorbilidades:

Con respecto a las comorbilidades que han demostrado ser relevantes en pacientes con NF, se detectó una prevalencia de: ICC en 5 casos (9,3%), IRC en 4 casos (7,4%), antecedente de hemodiálisis en 2 episodios (3,7%) y DBT en 1 caso (1,9%), no se detectaron casos de HIV y EPOC en nuestra serie.

Si consideramos la adicciones, se recabó el antecedente de tabaquismo en 22 episodios (40,7%), de etilismo 5 en episodios (9,3%), de ambos hábitos en 6 episodios (11,1%) y de adicción a drogas vía inhalatoria (ADVI) en 1 episodio (1,9%).

Ahora bien, en cuanto al índice de comorbilidad de Charlson, presentaron riesgo bajo en 33 episodios (61,1%), riesgo alto en 13 episodios (24,1%), y ausencia de comorbilidad en 8 episodios (14,8%). En cuanto al índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad presentaron riesgo alto en 26 episodios (48,1%), riesgo bajo en 21 episodios (38,8%), y ausencia de comorbilidad en 7 episodios (13%). (**Gráfico 5**). Se detectó una media de 2,02 (0 a 4) y si consideramos el ICCh ajustado a la edad la media fue de 2,69 (0 a 6). La media del ICCh ajustado a la edad fue mayor en los pacientes que fallecieron (4 vs 2,5) ( $p=0,023$ )

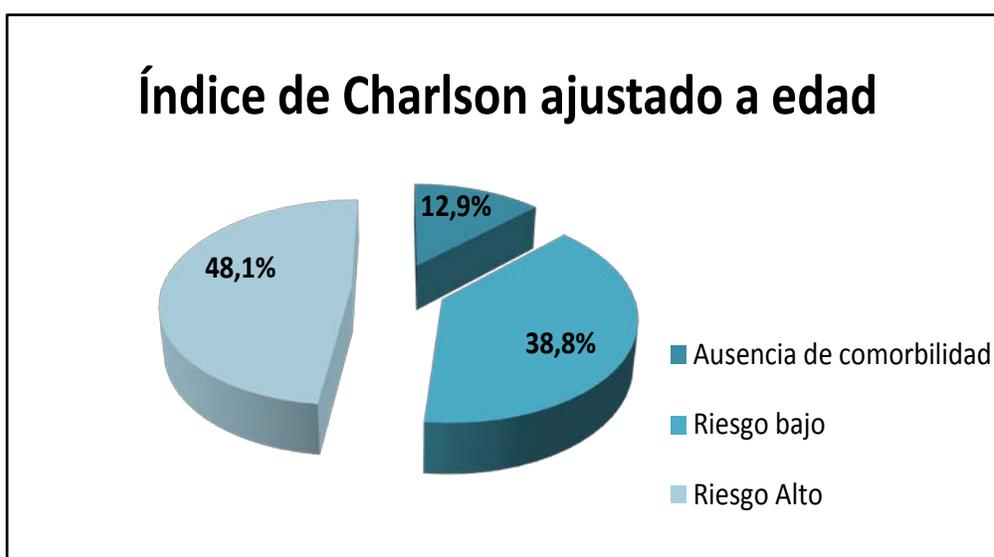
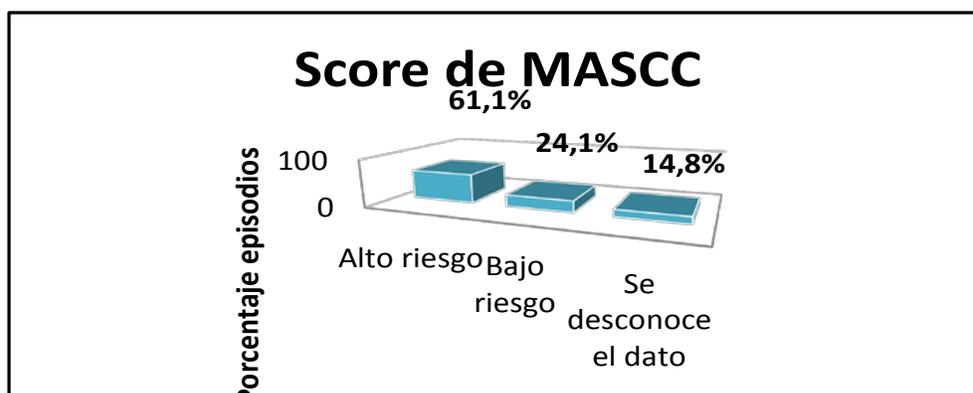


Gráfico 5. Índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad.

### Características del paciente en el episodio actual de neutropenia febril:

Se calculó el score de MASCC al día cero y el resultado fue riesgo alto (< a 21) en 33 episodios (61,1%), riesgo bajo ( $\geq 21$ ) en 13 episodios (24,1%), y en 8 episodios no se obtuvo el dato (14,8%) (*Gráfico 6*).



*Gráfico 6. Estratificación del riesgo al día cero según Score MASCC.*

### VARIABLES ASOCIADAS AL SCORE DE MASCC:

En los de alto riesgo 7 de 33 episodios presentó shock séptico y en los de bajo riesgo ninguno presentó dicha complicación (0 de 13) ( $p=0,05$ ). En los pacientes de bajo riesgo en ningún caso se constató SFMO (0 de 13), y en los de alto riesgo en 5 de 33 casos ( $p=0,057$ ). De los pacientes cuyos episodios fueron clasificados como de bajo riesgo, en ninguno se constató óbito (0 de 13) y de los pacientes de alto riesgo 5 de 33 fallecieron ( $p=0,17$ ). (*Tabla 1*)

*Tabla 1. Episodios de complicaciones según riesgo*

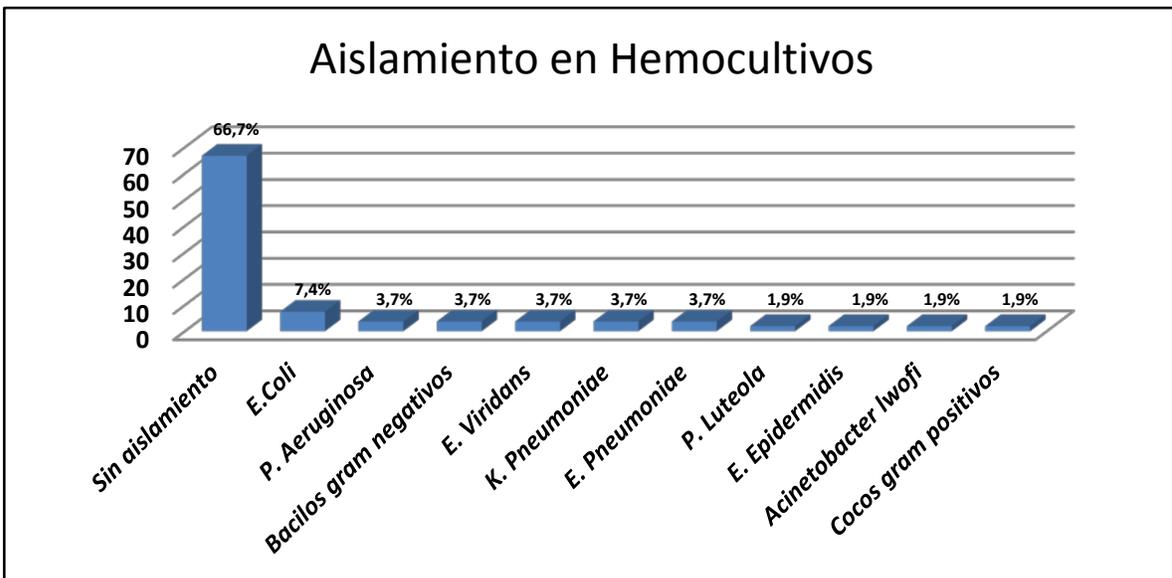
MASCC			
	ALTO	BAJO	<i>p</i>
Shock	7 de 33	0 de 13	0,05
SFMO	5 de 33	0 de 13	0,057
Óbito	5 de 33	0 de 13	0,17

En cuanto a las características del examen físico no se clasificaron los episodios como SIRS ya que las condiciones de neutropenia y fiebre per se, son criterios de SIRS. En 48 episodios los pacientes presentaron sepsis (88,9%), en 8 episodios shock (14,8%), en 5 episodios SFMO (9,3%), y en 2 episodios sepsis severa (3,7%).

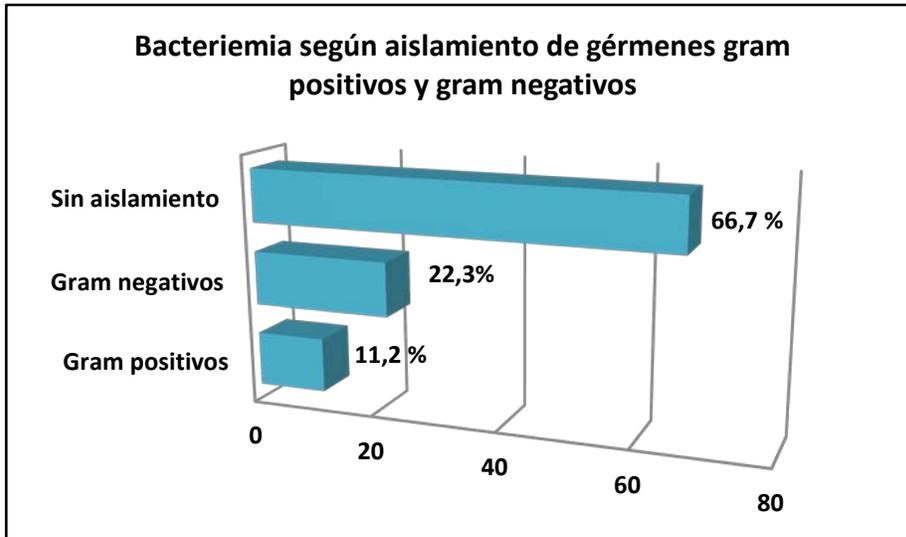
### Infeción documentada microbiológicamente:

1. Hemocultivos: desarrolló bacteriemia el 33,3% de los casos durante la internación, que correspondieron a 18 episodios. Se tomaron hemocultivos al día cero en la totalidad de los casos, de los cuales resultaron negativos en 38 episodios (70,4%) y positivos en 16

episodios (29,6%). Se tomaron hemocultivos de control en 19 episodios (35,2%), resultaron negativos en 15 episodios (27,8%), positivos en 3 episodios (5,6%) y en un caso se desconoce el dato. Con respecto al aislamiento de gérmenes en hemocultivos en general se encontró: *Escherichia coli* en 4 episodios (7,4%), *Pseudomona aeruginosa* en 2 episodios (3,7%), *Bacilos Gram negativos* (sin tipificar) en 2 episodios (3,7%), *Streptococo viridans* en 2 episodios (3,7%), *Klebsiella pneumoniae* en 2 episodios (3,7%), *Streptococo pneumoniae* en 2 episodios (3,7%), *Acinetobacter lwofi* en 1 caso (1,9%), *Pseudomona luteola* en 1 episodio (1,9%), *Cocos Gram positivos* (sin tipificar) en 1 episodio (1,9%), *Streptococo epidermidis* en 1 episodio (1,9%), y sin aislamiento en 36 episodios (66,7%) (**Gráfico 7**). Estos aislamientos se corresponden a un 22,3% de gérmenes *Gram negativos* y a un 11,2 % de *Gram positivos* (**Gráfico 8**). No se obtuvo el dato de antibiograma en ningún caso.



**Gráfico7. Aislamiento en hemocultivos**



**Gráfico 8. Presencia de bacteriemia según aislamiento de gérmenes Gram positivos y Gram negativos**

Variables asociadas a la presencia de bacteriemia:

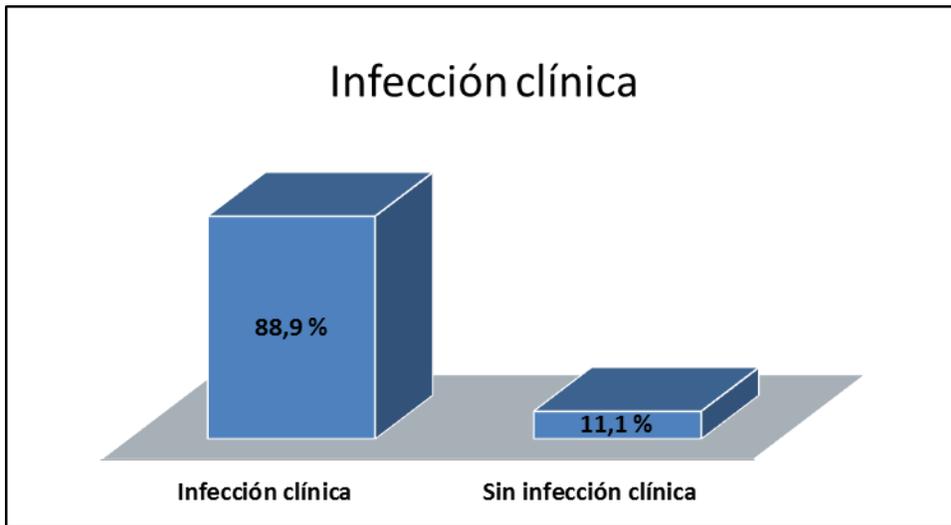
De los pacientes con bacteriemia, en 6 de 18 episodios requirieron UTI versus 3 de 36 en los bacteriémicos ( $p=0,02$ ). De los episodios con bacteriemia en 6 de 18 requirieron ARM, versus sólo 1 de 36 en los no bacteriémicos ( $p=0,002$ ). En cuanto a mortalidad de los episodios con bacteriemia fallecieron 3 de 18 y de los episodios sin bacteriemia fallecieron 2 de 36 ( $p=0,31$ ).

2. Urocultivos: se tomó urocultivo en la totalidad de los casos al día cero, en 44 casos resultaron negativos (81,5%) y positivos en 10 casos (18,5%). Todos los urocultivos de control tomados que correspondieron a 13 casos (24,1%) resultaron negativos. Con respecto al aislamiento de gérmenes en urocultivos se encontró: *Escherichia coli* en 3 episodios (5,6%), *Acinetobacter* en 1 episodio, *Bacilos Gram negativos* (sin tipificar) en 1 episodio, *Bucordelia cepacea* en 1 episodio, *Enterobacter cloacae* en 1 episodio, *Escherichia coli BLE* en 1 episodio, *Levaduras* en 1 episodio, *Klebsiella pneumoniae* en 1 episodio y sin aislamiento en 44 episodios (81,5%).
3. Cultivos micológicos: se tomaron hemocultivos micológicos en 10 episodios (18,5%) que resultaron todos negativos. Con respecto a los urocultivos para micología, se solicitó en 1 solo episodio y resultó negativo.
4. Cultivo de partes blandas: se tomaron cultivos de partes blandas en 3 episodios (5,6%), resultaron negativos en 2 episodios (3,7%), y resultó positivo en 1 episodio. El germen aislado fue *Proteus vulgaris*.
5. Otros cultivos: en 18 episodios se tomaron otros cultivo (33,3%), de los cuales en 12 episodios fueron negativos (22,2%) y en 6 episodios resultaron positivos (11,1%). Entre éstos figuraban: coprocultivos en 10 episodios (18,5%), hisopados de mucosa oral en 2

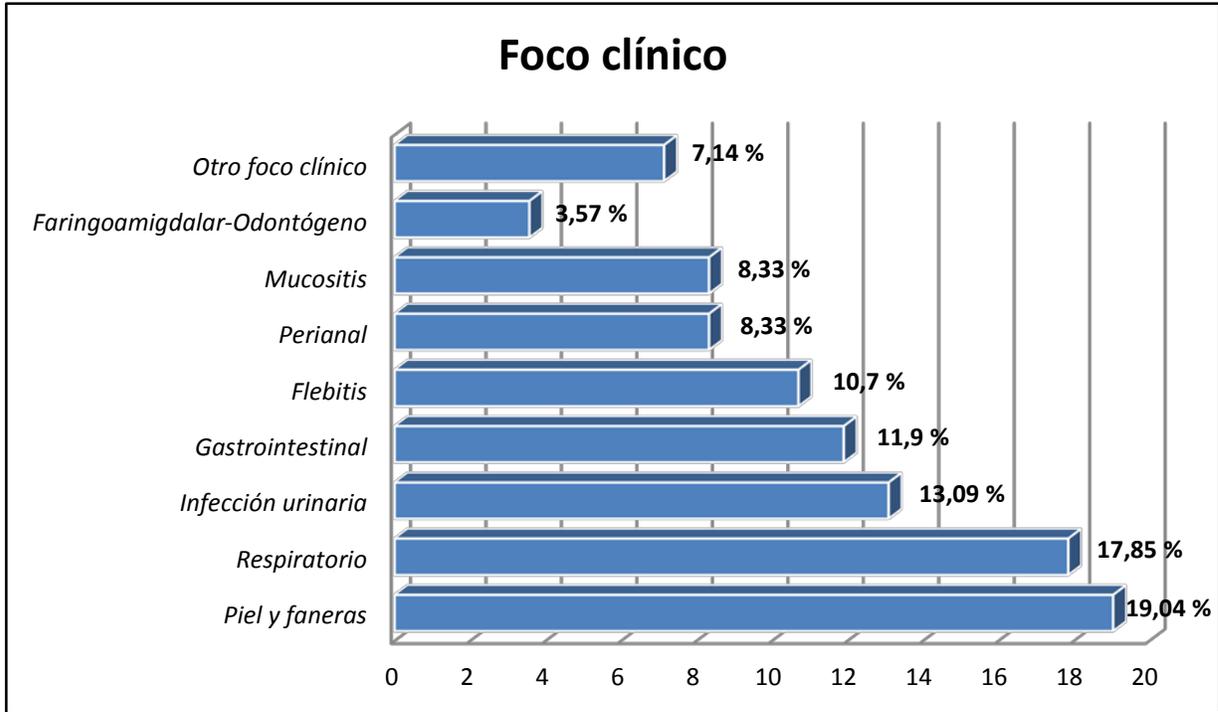
episodios (3,7%), hemocultivos tercer par en 1 episodio, lavado bronquioloalveolar (BAL) en 1 episodio, biopsia de cavum en 1 episodio, y líquido biliar en 1 episodio.

#### Infección detectada clínicamente

En 48 episodios se constató foco clínico (88,9%) y en 6 episodios no se constató foco clínico (11,1%). (**Gráfico 9**). Correspondieron a piel y faneras en 16 episodios (29,6%), foco respiratorio en 15 episodios (27,8%), infección urinaria en 11 episodios (20,4%), foco gastrointestinal en 10 episodios (18,5%), flebitis en 9 episodios (16,7%), mucositis en 7 episodios (13%), foco perianal en 7 episodios (13%), faringo amigdalario y odontógeno en 3 episodios (5,6%) y otro foco clínico fue detectado en 6 episodios (11,1%). De éstos correspondieron: 3 episodios a sinusitis (5,6%), 1 episodio a infección tumoral, 1 episodio a sepsis a catéter, y 1 episodio osteomielitis. (**Gráfico 10**).



**Gráfico 9. Foco clínico detectado**



**Gráfico 10. Foco clínico detectado n=84**

En 25 episodios (46,3%) se constató más de un foco clínico, con superposición de los focos descritos previamente (*Anexo. Tabla 1*).

Variables asociadas a foco infeccioso clínico detectado:

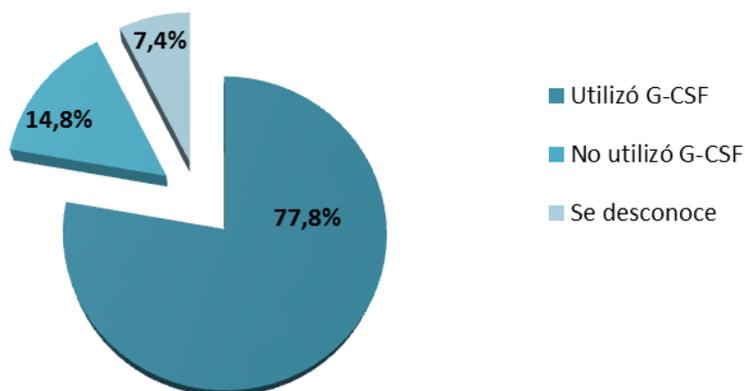
La media de días de antibiótico fue de 9 para el grupo sin infección clínica y de 14 para el grupo con infección ( $p=0,01$ ). No se encontró diferencia estadística en asociación con desarrollo de sepsis severa, shock, SFMO ni mortalidad.

En 31 episodios no se evidenciaron hallazgos en los métodos complementarios que permitan hacer un diagnóstico (57,4%), en 23 episodios (42,6%) hubo hallazgos en métodos complementarios que apoyaban el diagnóstico clínico. De éstos fueron tomografía en 9 episodios (16,7%), orina completa en 5 episodios (9,3%), radiografía y tomografía en 3 episodios (5,6%), radiografías en 2 episodios (3,7%), ecografía y tomografía en 1 episodio (1,9%), ecografía y orina completa en 1 episodio (1,9%), ecografía en 1 episodio (1,9%), resonancia en 1 episodio (1,9%).

Tratamiento:

De los 54 episodios en 42 episodios (77,8%) se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), en 8 episodios no se utilizó (14,8%), y en 4 episodios se desconoce el dato (7,4%) (*Gráfico 11*). En 24 episodios se transfundieron glóbulos rojos (44,4%) y en 30 episodios se transfundieron plaquetas (55,6%).

## Factor estimulante colonias hematopoyéticas



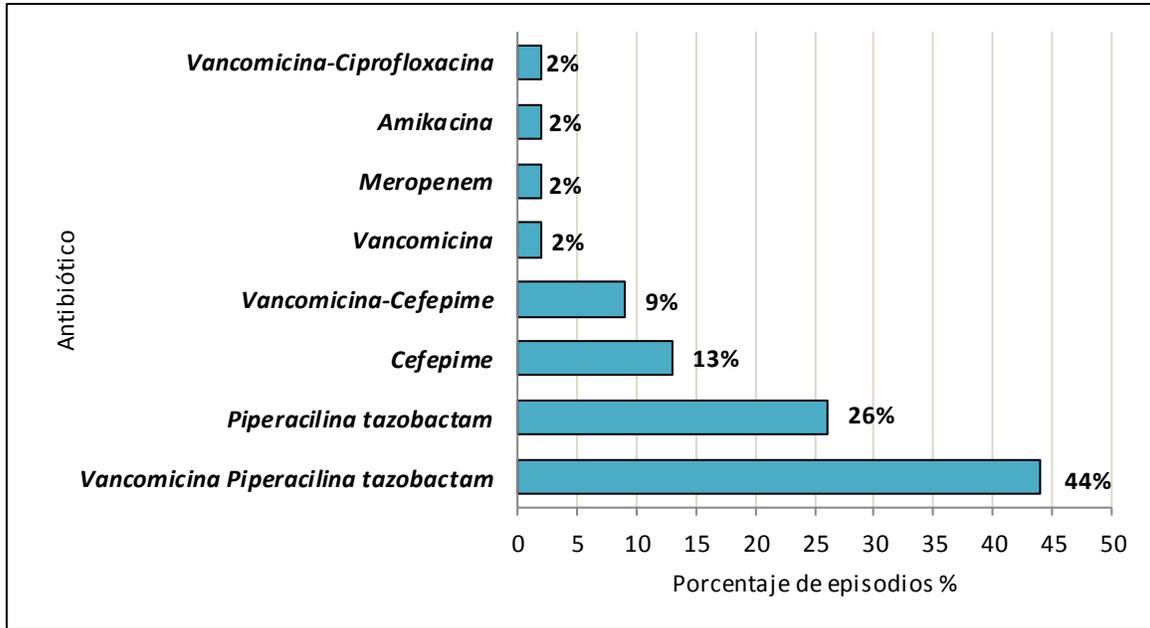
**Gráfico 11. Utilización de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)**

### Variables asociadas al uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF):

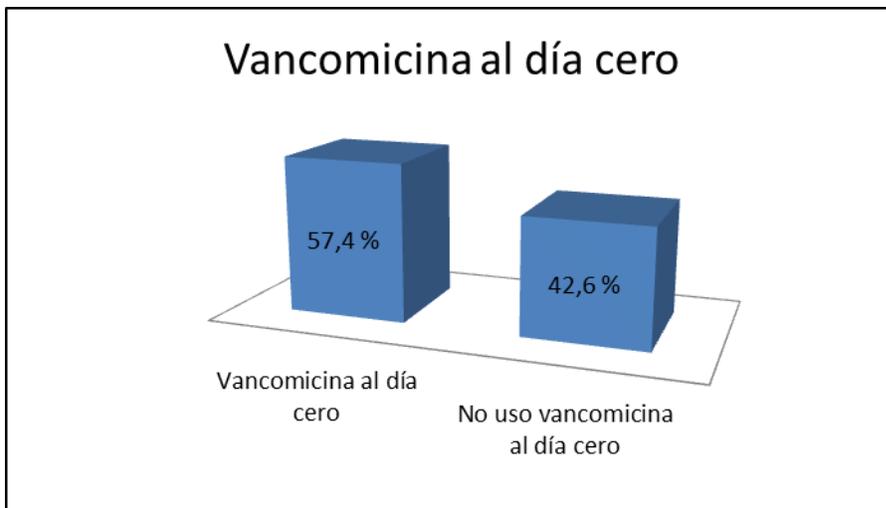
La media de días de internación fue de 32 en el grupo que no utilizó G-CSF, y de 25 en el grupo que utilizó G-CSF. La media de días de fiebre fue de 10 en el grupo que no utilizó G-CSF y de 9 en el grupo que utilizó G-CSF. No se han observado diferencia entre los grupos analizados.

Antibióticos: en todos los casos se utilizó antibióticos al día cero. La media de días de tratamiento antibiótico fue de 13 días, con una moda de 14, con un mínimo de 4 días y un máximo de 32.

El esquema antibiótico inicial fue vancomicina-piperacilina/tazobactam en 24 episodios (44,4%), piperacilina/tazobactam en 14 episodios (25,9%), cefepime en 7 episodios (13%), vancomicina-cefepime en 5 episodios (9,3%), vancomicina en 1 episodio, meropenem en 1 episodio, amikacina en 1 episodio y vancomicina-ciprofloxacina en 1 episodio. (**Gráfico 12**). Se utilizó vancomicina al día cero en el 57,4 % de los casos que correspondieron a 31 episodios. (**Gráfico 13**)



**Gráfico12. Primer esquema antibiótico**



**Gráfico 13. Uso de vancomicina al día cero como primer esquema antibiótico.**

En 26 episodios (48,1%) se utilizó un segundo esquema antibiótico (*Anexo. Tabla 2*) y en 5 episodios (9,3%) se utilizó un tercer esquema antibiótico (*Anexo. Tabla 3*).

Variables asociadas al uso de vancomicina al día cero:

En los episodios que usaron vancomicina al día cero, versus los episodios que no usaron vancomicina al día cero, encontramos que: todos los pacientes desarrollaron sepsis (31 de 31 vs 17 de 23) ( $p=0,004$ ), hubo mayor prevalencia de SFMO (5 de 31 vs 0 de 23) ( $p=0,036$ ), mayor requerimiento de UTI (8 de 31 vs 1 de 23) ( $p=0,036$ ) y de ARM (7 de 31 vs 0 de 23) ( $p=0,034$ ), mayor mortalidad (5 de 31 vs 0 de 23) ( $p=0,043$ ), mayor prevalencia de bacteriemia (15 de 31 vs

3 de 23) ( $p=0,006$ ), todos tenían foco clínico detectado (31 de 31 vs 17 de 23) ( $p=0,003$ ), mayor prevalencia de foco clínico a nivel de piel y faneras (16 de 31 vs 0 de 23) ( $p<0,001$ ) y mayor prevalencia de flebitis (8 de 31 vs 1 de 23) ( $p=0,036$ ), hubo una media de días de neutropenia menor (7 vs 11) ( $p=0,05$ ) y una media de días de fiebre también menor (5 vs 8) ( $p=0,052$ ) (**Tabla 2**)

**Tabla 2. Variables asociadas a vancomicina al día cero.**

VANCOMICINA AL DÍA CERO			
	SI	NO	<i>p</i>
Foco clínico	31 de 31	17 de 23	0,003
Piel y faneras	16 de 31	0 de 23	<0,001
Flebitis	8 de 31	1 de 23	0,036
Bacteriemia	15 de 31	3 de 23	0,006
Sepsis	31 de 31	17 de 23	0,004
ARM	7 de 31	0 de 23	0,034
SFMO	5 de 31	0 de 23	0,036
UTI	8 de 31	1 de 23	0,036
Óbito	5 de 31	0 de 23	0,043

En 12 episodios se utilizó antifúngicos (22,2%), con un promedio de 11 días totales de tratamiento. Los antifúngicos utilizados fueron: anfotericina en 6 episodios (11,1%), fluconazol en 4 episodios (7,4%), fluconazol y anfotericina secuencialmente en 1 episodio y anfotericina-fluconazol-voriconazol secuencialmente en 1 episodio. En 11 episodios se utilizaron antivirales (20,4%), con un promedio de 10 días totales de tratamiento. Los antivirales utilizados fueron: aciclovir en 9 episodios (16,7%), ganciclovir en 1 episodio y oseltamivir en 1 episodio.

#### Laboratorio:

De los 52 episodios, en 18 (33,3%) se constató neutropenia menor a  $100 \text{ cel/mm}^3$  en algún momento del episodio de neutropenia febril

#### Variables asociadas a neutrófilos menor a $100/\text{mm}^3$ ( $\text{NT} < 100/\text{mm}^3$ ):

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al recuento de  $\text{NT} < 100/\text{mm}^3$  y el desarrollo de sepsis, sepsis severa, shock, SMFO ni mortalidad.

La media de días de antibiótico fue de 16 en el grupo de pacientes con  $\text{NT} < 100/\text{mm}^3$  y de 12 en el grupo que no presentó dicho nivel de neutropenia ( $p=0,040$ )

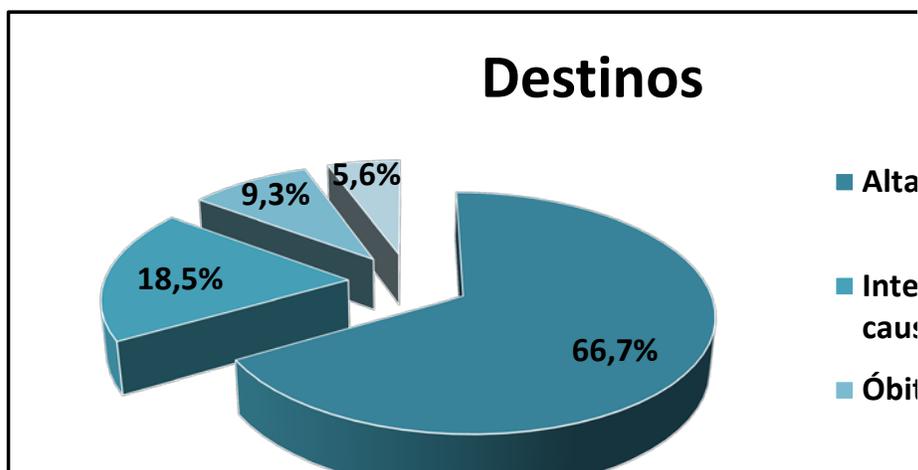
- Al día cero la media del porcentaje de neutrófilos fue de 32,7 % (0 a 89), la media de recuento absoluto de neutrófilos fue de  $488,9 \text{ cel/mm}^3$  (0 a 1921,5) y la media de plaquetas fue de  $79.605 \text{ cel/mm}^3$  (3000 a 473.000). A los 14 días la media del porcentaje de neutrófilos fue de 44,6% (0 a 76), la media de recuento absoluto de neutrófilos fue de 9343,6 (0 a 64640,0) y la media de plaquetas fue de  $119.159 \text{ cel/mm}^3$  (4000 a 461000). (**Anexo. Tabla 4**)

- Frotis de sangre periférica al día cero: la media del porcentaje de neutrófilos fue de 30,4% (0 a 80), la media de recuento absoluto de neutrófilos 387,3 cel/mm<sup>3</sup> (0 a 870) y la de plaquetas fue de 72.660 cel/mm<sup>3</sup> (2000 a 480.000). A los 14 días la media del porcentaje de neutrófilos fue de 67,5% (0 a 94), la media de recuento absoluto de neutrófilos fue de 7104 cel/mm<sup>3</sup> (0 a 72000) y la media de plaquetas de 111.571 cel/mm<sup>3</sup> (2000 a 580.000) cel/mm<sup>3</sup>. (*Anexo. Tabla 5*)
- Con respecto a los reactantes de fase aguda se observó al día cero una media de VES 75,2 mm/1er hora (7-154) (n=15), una media de PCR de 69,2 mg/L (2 -180) (n=15), y una media de PCT de 7,7 ng/ml (0,06-60) (n=8). Los valores hallados dentro de las 48 horas fueron los siguientes: una media de VES de 87,5 mm/1er hora (15-158) (n=15), una media de PCR de 119,69 mg/L (16-261) (n=13), y una media de PCT de 0,55 ng/ml (0,12 -1,36) (n=6).

Evolución de los pacientes: en 9 casos requirieron unidad de terapia intensiva (UTI) (16,7%). De éstos en 7 casos requirieron ARM (13%) y en 8 casos requirieron fármacos vasoactivos (14,8%).

La media de días de internación fue de 28,8 (4-91) días. El promedio de días de neutropenia fue de 9,09 (1-41) días; y el promedio de días de fiebre fue de 6,7 (1-31) días.

Destino de los pacientes: en 36 episodios los pacientes fueron dados de alta (66,7%), en 10 episodios continuaron internados por otra causa (18,5%), en 5 episodios los pacientes fallecieron (9,3%), y en 3 episodios se detectaron otros destinos (5,6%). De éstos los 3 episodios se debieron a alta voluntaria (*Gráfico 14*)



**Gráfico 14. Destinos de los pacientes luego del episodio actual de neutropenia febril.**

VARIABLES ASOCIADAS A MORTALIDAD:

De los episodios en los que fallecieron versus los episodios en los cuales no se detectó un desenlace fatal se observó que: la media del score de Charlson ajustado a la edad fue mayor (4 vs 2,5) ( $p=0,023$ ), la media de días previos al último ciclo de quimioterapia fue menor (7 vs 13) ( $p=0,006$ ), la edad media fue más alta (58 vs 46) ( $p=0,05$ ), y como era de esperar también se observó mayor prevalencia de shock séptico (5 de 5 vs 3 de 49), de SFMO (5 de 5 vs 0 de 49);

mayor requerimiento de UTI (5 de 5 vs 4 de 49), de vasoactivos (5 de 5 vs 3 de 49) y de ARM (4 de 5 vs 3 de 49) ( $p<0,001$ ) (**Tabla 3**). Todos los pacientes que fallecieron tenían enfermedad oncohematológica de base, y no hubo ningún desenlace fatal en los pacientes con tumor sólido (5 de 33 vs 0 de 2) aunque esto no fue estadísticamente significativo.

De los que fallecieron, en 5 de 33 episodios los pacientes fueron clasificados según score MASCC como de alto riesgo versus 0 de 13 de los clasificados como de bajo riesgo ( $p=0,17$ ).

**Tala 3. Episodios de variables asociadas a mortalidad**

MORTALIDAD			
	Óbito	No óbito	p
SHOCK	5 de 5	3 de 49	<0,001
SFMO	5 de 5	0 de 49	<0,001
VASOACTIVOS	5 de 5	3 de 49	<0,001
ARM	4 de 5	3 de 49	<0,001
UTI	5 de 5	4 de 49	<0,001

Reactantes de fase aguda: para analizar el comportamiento de los RFA se agruparon según un valor de corte arbitrario. Se dividió la muestra en VES menor y mayor a 100 mm/primer hora, PCR menor y mayor a 100 mg/L y PCT menor y mayor a 0,25 ng/ml. El valor de corte fue elevado, dado que cómo es esperable la VES se encuentra elevada en la mayoría de los pacientes por múltiples causas pero fundamentalmente por la propia enfermedad de base.

Reactantes de fase aguda dentro de las primeras 48 horas: en el grupo PCT mayor a 0,25 ng/ml versus el grupo PCT menor a 0,25 ng/ml se encontró que: en todos se detectó infección clínica (8 de 8 vs 2 de 3) ( $p=0,087$ ), todos presentaron sepsis (8 de 8 vs 2 de 3)( $p=0,087$ ), hubo mayor prevalencia de shock (2 de 8 vs 0 de 3) ( $p=0,33$ ), hubo mayor requerimiento de UTI (2 de 7 vs 0 de 4), y mayor número de fallecidos (1 de 7 vs 0 de 4) Estos últimos datos no fueron estadísticamente significativos. (**Tabla 4**)

**Tabla 4. Reactantes de fase aguda PCT, primeras 48 horas**

	RFA		p
	PCT > 0,25 ng/ml	PCT < 0,25 ng/ml	
SEPSIS	8 de 8	2 de 3	0,087
SHOCK	2 de 8	0 de 3	0,33
INFECCIÓN CLÍNICA	8 de 8	2 de 3	0,087

La media de PCT fue de 1,7 ng/ml para los que presentaron shock (n=2) y de 0,41 ng/ml para los que no lo presentaron (n=9) ( $p=0,010$ ). Del grupo VES mayor a 100 mm/primer hora ningún episodio presentó shock (0 de 3), y del grupo menor a 100 mm/primer hora en 10 de 24 se constató shock ( $p=0,098$ )

Se observó con diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,019$ ) que en el grupo PCR mayor a 100 mg/L en el 50% se detectó bacteriemia (6 de 12 episodios) y en el grupo PCR menor a 100 mg/L ninguno presentó bacteriemia (0 de 9). En el grupo PCR mayor a 100 mg/L en 5 de 12 episodios se constató bacteriemia a *Gram negativos*, versus ninguno (0 de 9) en el grupo menor a 100 mg/L ( $p=0,023$ ).

Del grupo PCR mayor a 100 mg/L en 3 de 8 episodios los pacientes presentaron shock séptico, requirieron vasoactivos y UTI, y del grupo PCR menor a 100 mg/L en ningún episodio se constató shock ni requirieron vasoactivos ni UTI (0 de 13) ( $p=0,017$ ). Del grupo PCR mayor a 100 mg/L en 2 de 8 episodios requirieron ARM versus ningún episodios en el grupo menor a 100 mg/L (0 de 13) ( $p=0,058$ ). Del grupo PCR mayor a 100 mg/L en 2 de 8 fallecieron, y del grupo menor a 100 mg/L ningún paciente falleció (0 de 13) ( $p=0,058$ ). (**Tabla 9**)

**Tabla 9. Reactantes de fase aguda PCR, primeras 48 horas.**

RFA			
	PCR > 100 mg/L	PCR < 100 mg/L	<i>p</i>
SHOCK	3 de 8	0 de 13	0,017
VASOACTIVOS	3 de 8	0 de 13	0,017
UTI	3 de 8	0 de 13	0,017
ARM	2 de 8	0 de 13	0,058
ÓBITO	2 de 8	0 de 13	0,058

La media de PCR fue de 114,19 mg/L en los pacientes con bacteriemia (n=6) versus 85,30 mg/L en los pacientes sin bacteriemia (n=15) ( $p=0,009$ ). Con respecto a la presencia de shock y requerimiento de UTI la media de PCR para ambos grupos fue de 220,67 mg/L en los que presentaron dicha complicación (n=3) versus 72,37 mg/L en los que no la presentaron (n=18) ( $p=0,001$ ). La media de PCR fue de 271,26 mg/L en los pacientes que tuvieron un desenlace fatal (n=2) comparado con una media de 74,85 mg/L en el resto de los pacientes (n=19) ( $p<0,001$ ).

Reactantes de fase aguda dentro de los 14 días: la media de VES fue de 126,0 mm/1er hora en el grupo sin infección clínica (n=2) y de 67,3 mm/1er hora en el grupo con infección clínica (n=13) ( $p=0,054$ ). La media de PCT fue de 0,27 ng/ml para el grupo sin infección clínica (n=1) y de 8,84 ng/ml para el grupo con infección clínica (n=7). Esto no fue estadísticamente significativo ( $p=0,73$ ).

## DISCUSIÓN

La neutropenia febril es una emergencia infectológica y supone un desafío para el internista. La tendencia actual es establecer parámetros que permitan diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas individualizadas, basadas en la predicción del riesgo, teniendo en cuenta las particularidades epidemiológicas de cada centro <sup>(2-17)</sup>.

Con el objetivo de conocer las características epidemiológicas propias desarrollamos este estudio retrospectivo descriptivo de pacientes neutropénicos febriles internados en nuestro centro de atención. Analizamos 54 episodios en 28 pacientes (16 hombre 57,2% y 12 mujeres 42,8%) cuya causa principal de neutropenia fue secundaria a quimioterapia (77,8%). Dentro de las enfermedades de base que motivaron el uso de quimioterapia claramente las causas oncohematológicas fueron predominantes (72,2%). Estos resultados coinciden con la literatura donde el tratamiento de las enfermedades oncológicas aparece como la principal causa de neutropenia, y dentro de ellas los pacientes con enfermedades oncohematológicas como las de mayor riesgo de desarrollar neutropenia <sup>(1-2-3-4)</sup>. Además nuestro hospital es un centro de derivación de estas patologías por contar con servicios de hematología y oncología.

En cuanto a la detección de la neutropenia en nuestro hospital la gran mayoría de los ingresos se producen a través del servicio de guardia, realizándose la primera determinación para el recuento de leucocitos a través de un contador electrónico del laboratorio central y confirmándose la neutropenia dentro de las 24 horas a través de un frotis de sangre periférica realizado por hematología. Al comparar estas dos fuentes de recuento de neutrófilos no hallamos diferencias importantes por lo que en la práctica resulta aceptable iniciar el manejo de los pacientes con la información brindada por laboratorio de urgencia.

El periodo de tiempo entre la quimioterapia y el episodio de NF de 12 días es lo esperable ya que el nadir de recuento de neutrófilos se produce entre 7 y 14 días postquimioterapia y coincide con otras series <sup>(1-18-19)</sup>.

En lo referido a las características de los pacientes al momento de la inclusión observamos que más de la mitad habían presentado un episodio anterior de NF (51,9%) y que el 34,3% de los pacientes estaban internados al momento de detectarse la NF, porcentaje este último apreciablemente menor comparado con una serie reciente regional donde los internados fueron del 54% <sup>(1)</sup>. No tuvimos en nuestra serie pacientes con TAMO, los cuales constituyen un subgrupo especial dentro de la patología, probablemente porque no es un centro de trasplante y en caso de necesidad son derivados a otra institución. También observamos escaso uso al ingreso de vías centrales (7,4%) que se diferencia de otras series, donde los pacientes que realizan quimioterapia usualmente tienen colocados catéteres centrales <sup>(12-15-20)</sup>. Esto probablemente sea debido a disponibilidad de recursos, condiciones socioeconómicas de cuidado de los pacientes, y tradición de los servicios involucrados en la realización de quimioterapia que utilizan poco frecuentemente vías centrales en nuestro centro.

Otro dato significativo de los pacientes al ingreso es la utilización previa de antibióticos. En nuestra serie fue detectado en un 24,1%, sin diferenciar entre aquellos que venían recibiendo antibiótico como esquema de tratamiento de una infección previa, de aquellos prescritos en el contexto de profilaxis en pacientes neutropénicos afebriles. Si bien no contamos con esta discriminación, el tipo de antibióticos utilizados permiten inferir que la gran mayoría realizaba tratamiento y no profilaxis, lo cuál sería un punto a analizar en el futuro en el manejo local de estos pacientes a la luz de tratarse de un tema en permanente debate y dónde las últimas evidencias recomiendan la utilización de profilaxis en subgrupos especiales de pacientes neutropénicos <sup>(21-22)</sup>.

En lo referido a estratificación de riesgo a través de la utilización del score MASCC detectamos una alta prevalencia de pacientes de alto riesgo (61,1%). Esto puede ser explicado por distintos motivos; en primer lugar en nuestra serie sólo consideramos aquellos episodios de NF que fueron manejados en internación, quedando excluidos aquellos pacientes que fueron tratados de forma ambulatoria, los cuáles en general son de bajo riesgo; por otra parte una de las variables consideradas como de alto riesgo por éste score, es la presencia de una enfermedad de base oncohematológica<sup>(8)</sup>, tal como mencionamos nuestra serie presenta una alta prevalencia de ésta situación. En este estudio la categorización de riesgo basada en la discriminación de éste score mostró que los pacientes de alto riesgo presentaron más frecuentemente shock y SFMO con significación estadística. En lo referido a la mortalidad en los pacientes de bajo riesgo no hubo fallecidos (0 de 13 = 0%), mientras que ocurrieron 5 óbitos en el grupo de alto riesgo (5 de 33= 15,15%) ( $p=0,17$ ). A pesar de estas diferencias no alcanzó significación estadística probablemente debido al n bajo, aunque muestra una tendencia.

La prevalencia de bacteriemia durante toda la internación del 33,3 % es similar al rango entre el 15 al 34% que describen otros estudios<sup>(9-20-23)</sup>. La presencia de bacteriemia tiene impacto en el pronóstico y evolución del paciente<sup>(24)</sup>, como observamos en nuestra serie hubo mayor requerimiento de UTI ( $p=0,02$ ) y de ARM ( $p=0,002$ ), aunque no se pudo demostrar una asociación estadísticamente significativa con mortalidad. Esto último podría explicarse por el n bajo de la muestra, que a pesar de observarse una tendencia a un aumento de la mortalidad no alcanzo significación estadística, y otra explicación posible es lo sugerido por algunos estudios que sostienen que es el foco infeccioso más que la propia bacteriemia, lo que confiere un mal pronóstico en el paciente neutropénico, ya que constituye un marcador de extensión y agresividad del microorganismo causal<sup>(6-24)</sup>.

En lo referente a la bacteriología en nuestra casuística observamos una mayor prevalencia de bacteriemia a gérmenes *Gram negativos* (22,3%) frente a un 11,2 % a *Gram positivos*. En las últimas tres décadas, la prevalencia de microorganismos *Gram negativos* disminuyó mientras que aumentó la de *Gram positivos*<sup>(6-25)</sup>. Esto parece estar en relación con mayor utilización de catéteres venosos centrales, de profilaxis antibiótica con quinolonas, con esquemas de quimioterapia que provocan más mucositis, y con un tratamiento empírico inicial que cubre principalmente gérmenes *Gram negativos*<sup>(6-25)</sup>. La menor prevalencia de Gram positivos en nuestra serie podría explicarse por distintos motivos, escaso uso de acceso venoso central 7,4%, muy infrecuente tratamiento con ciprofloxacina 3,7% y una incidencia no tan elevada de mucositis 13%. No obstante, a pesar de que en nuestra serie la distribución de gérmenes no coincide con la literatura científica, algunos estudios recientes mostraron un emparejamiento y no un claro predominio de *Gram positivos*<sup>(26)</sup>. Entre ellos podemos citar un reciente estudio multicéntrico regional, del cual nuestro hospital fue un centro participante donde se reportó un leve predominio de gérmenes *Gram negativos* (53,1%)<sup>(1)</sup>

En cuanto a los focos clínicos detectados se sabe que frecuentemente puede no detectarse un foco infeccioso en los pacientes neutropénicos febriles, aunque por sus características particulares son tratados como infectados, pudiendo ser la fiebre el único signo de infección<sup>(1-2-25-26)</sup>. En los reportes de varios años atrás solo se detectaba foco infeccioso en un 30 %<sup>(27)</sup>. Sin embargo, en datos publicados más recientemente si bien el rango es muy variable la detección de foco llega hasta un

70%<sup>(2-20-25)</sup>. En parte explicado por un avance en los métodos diagnósticos tanto por imágenes como de laboratorio. La alta prevalencia de foco clínico documentado observada en nuestra serie (88,9%) parece exagerada. Estimamos que este porcentaje tan elevado podría deberse a las características retrospectivas de estudio donde la definición de foco clínico depende de la interpretación que en su momento realizó el médico tratante, sin guiarse por criterios diagnósticos específicos que definan a cada foco más aplicable a un trabajo de tipo prospectivo. En 25 episodios los pacientes presentaban más de un foco clínico documentado (46,3 %). Esto es habitual de observar en paciente neutropénicos febriles. En nuestra serie observamos de manera similar a los trabajos publicados<sup>(1-25-26-27)</sup>, que los focos más frecuentemente documentados fueron, en orden de frecuencia: piel y faneras (29,6%), respiratorio (27,8%), infección urinaria (20,4%) gastrointestinal (18,5%), y flebitis (16,7%).

El uso de G-CSF es un tema controvertido, no está recomendado de forma rutinaria para tratar a pacientes neutropénicos febriles, dado que sólo reduce levemente la duración de la neutropenia y no tiene impacto sobre la mortalidad del episodio de neutropenia ni en otros puntos tales como duración de la fiebre, uso de antimicrobianos o la reducción de costos en el manejo del episodio<sup>(7)</sup>. Ningún estudio demostró disminución de mortalidad durante el episodio de neutropenia febril. Podrían estar indicados en pacientes con retraso en la recuperación hematológica y que presenten condiciones que puedan agravar el cuadro clínico y la tendencia actual es su administración en pacientes seleccionados previos a la instalación de la neutropenia febril<sup>(28)</sup>. A pesar de esto en estudios de vigilancia en Estados Unidos se observa una frecuente indicación. En nuestra casuística observamos una alta prevalencia de utilización de G-CSF, correspondiendo al 77,8 %, sin observarse diferencias significativas en cuanto a días de antibióticos totales, duración de internación, de la neutropenia, ni de la fiebre, como tampoco diferencias en la mortalidad con su utilización. El alto costo de este medicamento y utilización casi rutinaria debería replantearse en la práctica de nuestro servicio, en vista de éstos resultados.

La recomendación actual de terapia antibiótica empírica inicial para pacientes de alto riesgo es utilizar un agente  $\beta$ -lactámico antipseudomona en monoterapia (cefepime, carbapenem o piperacilina/tazobactam) o combinar otros antibióticos en casos seleccionados. No se recomienda ceftazidima como monoterapia, en virtud de estudios que demostraron resultados negativos, aumento de la resistencia, mayor necesidad de uso de vancomicina<sup>(7)</sup>. En nuestra serie el esquema antibiótico inicial utilizado con mayor frecuencia fue piperacilina/tazobactam asociado a vancomicina (44,4%) seguido por piperacilina/tazobactam como monoterapia (25,9%). En ningún caso se utilizó ceftazidima como monoterapia inicial. Este patrón de antibióticos más frecuentemente utilizados, al ser comparado con una serie previa de años anteriores, muestra cambios en la elección de antimicrobianos, especialmente se observa una utilización más frecuente de piperacilina/tazobactam, antibiótico que no aparecía entre las primeras elecciones en las guías IDSA 2002<sup>(29)</sup>, pero recomendadas en la última del 2011 y también un menor uso de ceftazidima en consonancia con las recomendaciones mencionadas<sup>(7)</sup>. Lo cual permite suponer una adaptación de la práctica a las evidencias científicas y últimos consensos.

En cuanto a la utilización de vancomicina observamos un alto porcentaje de uso (57,4% de los episodios). El uso de vancomicina en el régimen inicial sólo se recomienda en situaciones clínicas

específicas como sospecha de infección relacionada con catéter, infección de piel o partes blandas, neumonía o inestabilidad hemodinámica <sup>(7)</sup>. Si bien en nuestra serie se observó una elevada prevalencia de foco infeccioso en piel y faneras, de foco respiratorio y algunos pacientes con inestabilidad hemodinámica, que de alguna manera justifican su administración, la utilización de vancomicina impresiona desmesurada y estimamos que debería replantearse la indicación en la práctica cotidiana. Esto debería generar una alarma siendo este un antibiótico de reserva y la sabida emergencia de resistencia bacteriana con sus consecuencias.

Podemos agregar que al comparar los episodios que usaron vancomicina al día cero, con respecto a aquellos en los que no fue indicada, observamos una mayor prevalencia de sepsis ( $p=0,004$ ), de SFMO ( $p=0,036$ ), mayor requerimiento de UTI ( $p=0,036$ ) y de ARM ( $p=0,034$ ), mayor número de defunciones ( $p=0,043$ ), mayor prevalencia de bacteriemia ( $p=0,006$ ), todos tenían foco clínico detectado ( $p=0,003$ ) y mayor prevalencia de foco clínico a nivel de piel y faneras ( $p<0,001$ ). Si bien estos resultados dan una idea de que la indicación de vancomicina se realiza en pacientes más graves, con peor evolución y pronóstico y con focos clínicos demostrados, para aseverar estos supuestos se requeriría de un análisis multivariado para despejar variables intervinientes y confundidoras que no puede realizarse debido al n de la muestra, lo que generaría subgrupos de análisis demasiado pequeños.

Con respecto a las infecciones micóticas el 22,2% de utilización de antimicóticos, resulta inferior a un reporte previo donde el 35,2% de los episodios recibieron este tratamiento <sup>(1)</sup>. La droga más utilizada fue la anfotericina y solo se utilizó en un episodio voriconazol. La utilización de los nuevos antimicóticos probablemente en el futuro tengan más lugar en vista de su perfil de seguridad y comodidad de uso superior a la anfotericina y estudios que avalan su superioridad especialmente en pacientes neutropenicos febriles con aspergilosis <sup>(30)</sup>. En nuestra serie su prácticamente nula utilización podría explicarse por el costo muy elevado y por muy bajo índice de demostración microbiológica de micosis sistémica y el uso no tan extendido en nuestro medio de galactomanano. Como se comunicó en otras series el tratamiento antimicóticos se realiza en forma empírica tras la persistencia de la fiebre y la falta de la recuperación de la neutropenia después de 4 a 7 días, con muy bajo índice de demostración de la micosis sistémica <sup>(7)</sup>.

El uso de antivirales en nuestra serie (20,4%), generalmente aciclovir (16,7%) impresiona demasiado frecuente teniendo en cuenta que no se recomienda el uso empírico de antivirales salvo demostración de lesiones cutáneas compatibles con herpes simple o varicela zoster o demostración por técnicas de laboratorio, especialmente porque estas lesiones constituyen puerta de entrada para otros gérmenes <sup>(7)</sup>. Si bien el carácter retrospectivo no permite evaluar si el uso fue adecuado o no, la baja incidencia de hisopados confirmatorios, permiten suponer quizás un sobreuso de antivirales, probablemente asociada a la interpretación subjetiva de lesiones cutáneo mucosas. Sabiendo que estos pacientes frecuentemente tienen lesiones en piel y en mucosas debido a múltiples causas (mucositis, toxicidad por el uso de otros fármacos, otras infecciones no virales).

En nuestra serie analizamos los resultados de VES, PCR y PCT como reactantes de fase aguda que permitan ayudar a la sospecha de infección, estratificación de riesgo y marcador pronóstico de evolución. Existe gran cantidad de publicaciones recientes sobre reactantes de fase aguda,

especialmente con PCR y PCT<sup>(31-32-33)</sup>. En un estudio se encontró que un valor de PCT superior a 2,145 ng/mL en pacientes neutropénicos con fiebre se asoció con una probabilidad 13 veces mayor de cursar con infección sistémica grave comparado con los que tenían valores menores, y fue la única variable independiente que se asoció con infección grave. Los niveles de PCR no se correlacionaron con la severidad de la infección, los niveles mayores de PCT se presentaron en pacientes con infección grave o bacteriemia y su especificidad fue superior a la de la PCR<sup>(34)</sup>. Sin embargo, en general, se reporta que ningún biomarcador ha demostrado ser superior al índice MASCC en predecir complicaciones. Diversos estudios<sup>(32-33)</sup> sugieren que valores elevados de PCT podrían ayudar a diferenciar un episodio de bacteriemia de una infección localizada, mientras que niveles muy bajos podrían indicar que la presencia de una infección bacteriana sistémica sea poco probable. El estudio de Giamarellos et al<sup>(35)</sup> informo que para predecir sepsis severa en el primer día de neutropenia febril, valores de PCT superiores a 2 ng/mL tuvieron una sensibilidad del 91%, especificidad del 87% y un VPP del 77%.

En nuestra casuística observamos que en todos los pacientes con PCT elevada (mayor a 0,25 ng/ml), detectamos infección clínica ( $p=0,087$ ), sepsis ( $p=0,087$ ), y hubo una mayor prevalencia de shock ( $p=0,33$ ). A su vez, los niveles dentro de las primeras 48 horas la media de PCT fue mayor para los que presentaron shock (1,7 ng/ml versus 0,41 ng/ml) con respecto a aquellos que no lo presentaron ( $p=0,010$ ), y dentro de los 14 días la media de PCT fue mayor para el grupo con infección clínica comparado con el grupo sin infección documentada (8,84 ng/ml versus 0,27 ng/ml) ( $p=0,73$ ). En lo que respecta a la PCR, en nuestra casuística observamos que permitió diferenciar la presencia de bacteriemia con diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,019$ ), ya que el grupo PCR mayor a 100 mg/L presento bacteriemia en el 50% (6 de 12 episodios) mientras que el grupo con PCR menor a 100 mg/L ninguno presentó bacteriemia (0 de 9). En el grupo PCR mayor a 100 mg/L se observó mayor prevalencia de bacteriemia a *Gram negativos* ( $p=0,023$ ), como así también mayor prevalencia de shock, de requerimiento de UTI y de uso de drogas vasoactivas ( $p=0,017$ ).

Uys et al.<sup>(12)</sup> compararon el potencial predictivo de complicaciones de RFA con score de MASCC, encontrando que en el grupo clasificado de bajo riesgo, los niveles de PCT y otros reactantes fueron significativamente más bajos que los del grupo de alto riesgo, pero ninguno fue superior que el índice MASCC en predecir complicaciones. La PCT obtuvo la mejor correlación con el índice MASCC y la mortalidad fue mayor en el grupo con PCT elevada al inicio (33%), comparado con el grupo de PCT normal en el cual la mortalidad fue del 1,75%. En nuestro estudio no encontramos correlación entre los niveles de PCT y PCR con el score de MASCC.

No obstante, a pesar de estas correlaciones entre valores de RFA y marcadores de riesgo, pronóstico y detección de infecciones, vale aclarar que los resultados obtenidos, se basan solo en el grupo de pacientes en los que dichas determinaciones fueron solicitadas. Esto, debido al carácter retrospectivo del estudio, donde la determinación de RFA no fue realizada en forma general a todos los pacientes, ni protocolizados cuales RFA y en qué momento de la internación de los pacientes se miden, lo cual solo podría ser realizado en un estudio de tipo prospectivo. Así, estos resultados no puede ser tomados como conclusiones válidas ya que no se realizaron comparaciones entre el grupo

de pacientes en los que fueron solicitados los RFA de aquellos donde no se los solicitó, aunque igualmente permiten obtener algunas tendencias de su utilidad y abren la puerta para la realización de un trabajo con un diseño acorde a este objetivo.

La media de días de internación fue alta, de 28,8. Si bien este último dato es poco mencionado en la literatura revisada, da cuenta del sabido impacto sobre el recurso hospitalario que generan estos episodios <sup>(1)</sup>.

Con respecto a la evolución, en 36 episodios los pacientes fueron dados de alta (66,7%), en 10 episodios continuaron internados por otra causa (18,5%), en 3 episodios se detectaron otros destinos (5,6%) y por último la mortalidad fue de 9,3% (5 episodios). Dependiendo de la serie estudiada, la mortalidad oscila entre 4 y 9%. <sup>(2-17-24)</sup> Observamos que la media del score de Charlson ajustado a la edad fue mayor (4 vs 2,5) ( $p=0,023$ ), la media de días previos al últimos ciclo de quimioterapia fue menor (7 vs 13) ( $p=0,006$ ), la edad media fue más alta (58 vs 46) ( $p=0,05$ ), y como era de esperar también se observó mayor prevalencia de shock séptico, de SFMO; mayor requerimiento de UTI, de vasoactivos y de ARM ( $p<0,001$ ). Todos los pacientes que fallecieron tenían enfermedad oncohematológica de base, y no hubo ningún desenlace fatal en los pacientes con tumor sólido aunque esto no fue estadísticamente significativo. De los que fallecieron, en 5 de 33 episodios los pacientes fueron clasificados según MASCC como alto riesgo versus 0 de 13 de los clasificados como de bajo riesgo ( $p=0,17$ ). Estos datos se correlacionan con los encontrados en los estudios revisados <sup>(1-24-26)</sup>. Entre las variables asociadas a mortalidad es llamativo que no encontramos diferencias significativas al estratificar según score MASCC, pero si se detectaron diferencias al utilizar el score de Charlson, herramienta de uso menos frecuente en este contexto. Otro dato original resulta la asociación de mayor mortalidad con menor periodo de tiempo entre la realización de quimioterapia y la aparición del episodio de NF, esta variable podría resultar en un ítem a considerar al momento del ingreso de los pacientes como un marcador de riesgo aumentado, igualmente para ello debería ser corroborado con una muestra más amplia y un análisis multivariado.

Probablemente, el enfoque más prometedor para la clasificación pronóstica de la neutropenia febril consista en la elaboración de un modelo que integre variables clínicas y analíticas.

### **Limitaciones**

Entre las limitaciones de este estudio mencionamos el n muestral y su carácter retrospectivo que impiden correlacionar otras variables, realizar análisis por subgrupos, contar con datos protocolizados y homogéneos, y sacar mayor número de conclusiones válidas. No obstante estimamos que el estudio permite arribar a conclusiones válidas para el conocimiento de la patología en nuestro medio, donde además de la descripción de las características de los pacientes pudimos determinar variables útiles para establecer el pronóstico del episodio, generar alertas sobre la práctica habitual (uso de vancomicina, uso de G-CSF) que permitan replantearnos y adoptar modificaciones en el futuro inmediato y por último tendencias que abren la puerta para la realización de futuros estudios de la patología en nuestro servicio con carácter prospectivo.

## CONCLUSION

Este estudio epidemiológico observacional descriptivo retrospectivo de 54 episodios de neutropenia febril en pacientes internados, nos permite conocer las características particulares de los pacientes de nuestro centro y contar con datos propios que colaboren en la toma de decisiones.

La gran mayoría de los episodios son secundarios a la realización de quimioterapia y las enfermedades oncohematológicas constituyen las enfermedades de base más frecuentes.

La mayoría de los pacientes son de alto riesgo según el score de MASCC al ingreso.

Más de la mitad de los pacientes presentaron episodios previos de neutropenia febril y aproximadamente un tercio se encontraban internados al momento de detectarse el episodio.

Cerca de un tercio de los pacientes presentaron bacteriemia con predominio de gérmenes *Gram negativos*, y la presencia de bacteriemia tuvo impacto en el pronóstico con mayor requerimiento de UTI y ARM.

Observamos una alta prevalencia de foco infeccioso clínico. Entre los focos más frecuentes se destacan piel y faneras y respiratorio, seguidos de las infecciones urinarias.

Detectamos un uso excesivo de G-CSF.

Observamos una modificación de los esquemas de antimicrobianos más frecuentemente utilizados, con un uso más frecuente de piperacilina/tazobactam en lugar de ceftazidima. También detectamos un uso frecuente de vancomicina y características distintivas en aquellos pacientes en los que se utilizó dicho antibiótico pero el estudio no permite distinguir si su uso fue o no adecuadamente justificado.

Si bien en el 22,2% se utilizaron antimicóticos fue prácticamente nula la confirmación de una micosis sistémica.

Con las limitaciones mencionadas entre los RFA tanto la PCR como la PCT mostraron cierta correlación con la gravedad del paciente y con pronóstico del episodio.

Observamos una internación promedio prolongada.

Y por último detectamos una mayor mortalidad según el índice de Charlson ajustado a la edad y al menor periodo de tiempo entre la realización de quimioterapia y la ocurrencia del episodio de neutropenia.

## ANEXO

### *Anexo 1. Ficha de recolección de datos*

<u>NEUTROPENIA FEBRIL</u> FICHA POR ESPISODIO	
<b>1. DATOS</b>	
• Fecha Nacimiento:	Historia Clínica N:
• Sexo:	
• Edad:	
• Fechas: Internación desde	hasta
Detección de neutropenia	. Desde hasta
Detección de fiebre	. Desde hasta
Detección de neutropenia febril	
<b>2. CAUSAS DE NEUTROPENIA</b>	
• POST QUIMIOTERAPIA SI NO	ULTIMO CICLO:
• Otra causa no relacionada a quimioterapia:	
• ENFERMEDAD NEOPLASICA DE BASE	
Tumor sólido (órgano de origen):	
Neoplasia hematológica:	Leucemia: LMA LLA LMC LLC
	Linfoma: EH LNH
	Mieloma múltiple u otras <del>gammopatías</del> monoclonales:
Otras enfermedades:	
<b>3. ANTECEDENTES DEL PACIENTE ( Previo a la Neutropenia febril )</b>	
Internado:	
Ambulatorio:	
Radioterapia:	
Quimioterapia:	
Vía central:	
Trasplante autólogo de médula ósea:	
Neutropenia febril previa:	
Infección micótica previa posible:	
Uso de antibiótico previo al día cero (15 días previos):	Cual:
<b>4. ANTECEDENTES DEL PACIENTE. COMORBILIDADES:</b>	
HIV EPOC DBT ICC IRC Hemodialisis	
Antecedente previo o actual de:	
TABAQUISMO ETILISMO	
OTRAS:	
INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON:	
INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON AJUSTADO A LA EDAD:	
TRATAMIENTO CON CORTICOIDES:	SI NO
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR:	SI NO
Cuál:	

- |                                 |    |    |
|---------------------------------|----|----|
| 5. SIRS                         | SI | NO |
| SEPSIS                          | SI | NO |
| SEPSIS SEVERA                   | SI | NO |
| SHOCK                           | SI | NO |
| SINDROME DE FALLA MULTIORGÁNICA | SI | NO |

6. RIESGO MASCC : ALTO RIESGO  
BAJO RIESGO

(Al día cero de la neutropenia febril )

7. LABORATORIO



	DIA 0	DIA 1	DIA 2	DIA	DIA	DIA	DIA 14
<b>FROTIS</b>							
Hto.							
Gb							
NT							
Plag							
<b>LAB. C</b>							
Hto.							
Gb							
NT							
Plag							
VES							
PCR							
PCT							
NT <100							

8. DURANTE LA NEUTROPENIA FEBRIL. ETIOLOGIA INFECCIOSA

- INFECCIÓN MICROBIOLÓGICA:

Hemocultivos:

Hemocultivos de control:

Urocultivo:

Urocultivo de control:

Hemocultivo micológico:

Urocultivo micológico:

Cultivo partes blandas:

- GERMEN DETECTADO:
- BACTERIEMIA: SI NO

- INFECCIÓN CLÍNICA: SI NO  
(Ver según guías.)

Respiratorio  
Gastrointestinal  
Faringitis. Odontógeno  
Piel y fáneras  
Infección urinaria  
Flebitis  
Mucositis  
Perianal  
Otros:

- INFECCIÓN POR DIAGNOSTICO POR IMAGEN:
- INFECCIÓN POR OTROS MÉTODOS COMPLEMENTARIOS:

#### 9. TRATAMIENTO:

- Estimulantes de colonias: SI NO
- Antibióticos: SI NO

Esquema 1  
Esquema 2  
Esquema 3

Días totales de antibióticos:

- Antifúngicos: SI NO . Cuál Días totales de antifúngicos:
- Antivirales: SI NO . Cuál Días totales de antivirales:
- Transfusión: SI NO . Globulos rojos Plaquetas
- UTI: SI NO
- ARM: SI NO
- VASOACTIVOS: SI NO

#### 10. DESTINO DEL PACIENTE:

ALTA  
OBITO  
CONTINUA INTERNADO POR OTRA CAUSA  
OTROS DESTINOS

### Cuadro 1. Índice de comorbilidad de Charlson.

Comorbilidad	Presenta	Puntos
Infarto del miocardio		1
Insuficiencia cardíaca congestiva		1
Enfermedad vascular periférica		1
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejía)		1
Demencia		1
Enfermedad pulmonar crónica		1
Enfermedad del tejido conectivo		1
Enfermedad ulcerosa		1
Enfermedad hepática leve		1
Diabetes (sin complicaciones)		1
Diabetes con daño a órgano blanco		2
Hemiplejía		2
Enfermedad renal moderada o severa		2
Tumor sólido secundario (no metastásico)		2
Leucemia		2
Linfoma, mieloma múltiple		2
Enfermedad hepática moderada o severa		3
Tumor sólido secundario metastásico		6
Sida		6
Comentarios:		
	Puntuación: _____	
Extensión opcional		
Edad (años)		
50-59		1
60-69		2
70-79		3
80-89		4
90-99		5
Total de la puntuación combinada (comorbilidad + edad)		_____

### Cuadro 2. Score de MASCC

Características	Puntuación
Enfermedad sin síntomas o con síntomas leves	5
Sin hipotensión	5
Sin enfermedad obstructiva crónica	4
Tumor sólido o sin infección micótica previa en el caso de tumor hematológico	4
Sin deshidratación	3
Enfermedad con síntomas moderados	3
Estado general del paciente	3
Edad < 60 años	2

Tabla 1. Focos infecciosos clínicamente detectados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No presenta foco clínico documentado	6	11,1	11,1
Respiratorio	4	7,4	18,5
Gastrointestinal	4	7,4	25,9
Faringo amigdalár	1	1,9	27,8
Piel y faneras	5	9,3	37,0

Infección urinaria	4	7,4	44,4
Mucositis	1	1,9	46,3
Perianal	3	5,6	51,9
Flebitis. Mucositis. Perianal	1	1,9	53,7
Respiratorio. Flebitis. Gastrointestinal	1	1,9	55,6
Piel. Perianal	2	3,7	59,3
Respiratorio. Piel	6	11,1	70,4
Respiratorio. Flebitis	2	3,7	74,1
Infección urinaria. Flebitis	2	3,7	77,8
Respiratorio. Infección urinaria	1	1,9	79,6
Infección urinaria. Piel	1	1,9	81,5
Gastrointestinal.Piel. Mucositis. Perianal	1	1,9	83,3
Infección urinaria. Gastrointestinal	1	1,9	85,2
Gastrointestinal. Amigdalas.Mucositis	1	1,9	87,0
Gastrointestinal.Mucositis	1	1,9	88,9
Piel. Flebitis	1	1,9	90,7
Respiratorio. Infección urinaria. Mucositis	1	1,9	92,6
Gastrointestinal. Flebitis	1	1,9	94,4
Piel. Mucositis	1	1,9	96,3
Infección urinaria y odontógeno	1	1,9	98,1
Otra causa	1	1,9	100,0
Total	54	100,0	

**Tabla 2. Segundo esquema antibiótico**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	28	51,9	51,9
Amikacina piperacilina tazobactam	1	1,9	53,7
Cefepime Vancomicina	1	1,9	55,6
Cefepime Vancomicina Colistín	1	1,9	57,4
Ciprofloxacina Tigeciclina	1	1,9	59,3
Ciprofloxacina Vancomicina Piperacilina tazobactam	1	1,9	61,1
Claritromicina Doxiciclina	1	1,9	63,0
Clindamicina	1	1,9	64,8
Dato perdido	1	1,9	66,7

Imipenem	1	1,9	68,5
Levofloxacin	1	1,9	70,4
Meropenem	1	1,9	72,2
Meropenem Piperacilina tazobactam	1	1,9	74,1
Piperacilina tazobactam	1	1,9	75,9
Piperacilina tazobactam	2	3,7	79,6
Piperacilina tazobactam Vancomicina	1	1,9	81,5
Tigeciclina	1	1,9	83,3
Trimetoprima sulfametoxazol	1	1,9	85,2
Vanco mero colistin	1	1,9	87,0
Vancomicina Cefepime	1	1,9	88,9
Vancomicina Ciprofloxacina	1	1,9	90,7
Vancomicina Meropenem	2	3,7	94,4
Vancomicina piperacilina tazobactam y colistín.	1	1,9	96,3
Vancomicina Piperacilina tazobactam Colistin	1	1,9	98,1
Vancomina Piperacilina tazobactam	1	1,9	100,0
Total	54	100,0	

**Tabla 3. Tercer esquema antibiótico**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	49	90,7	90,7
Ampicilina / Cefepime	1	1,9	92,6
Ampicilina sulbactam Ciprofloxacina	1	1,9	94,4
Ceftriaxona	1	1,9	96,3
Linesolid Meropenem Colistín	1	1,9	98,1
Vancomicina cefepime	1	1,9	100,0
Total	54	100,0	

**Tabla 4. Valores de laboratorio realizados en laboratorio**

<b>Estadísticos descriptivos</b>					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Porcentaje Neutrófilos día cero (%)	11	,00	89,00	32,7273	27,69148
Recuento absoluto neutrófilos día cero (cel/mm <sup>3</sup> )	11	,00	1921,5	488,9364	562,81
Plaquetas día cero (cel/mm <sup>3</sup> )	38	3000,00	473000,00	79605,2632	103946,07216
Porcentaje Neutrófilos a las 48 horas (cel/mm <sup>3</sup> )	8	,00	75,00	32,1000	28,49601
Plaquetas a las 48 horas (cel/mm <sup>3</sup> )	41	2000,00	777000,00	87902,4390	144127,68729
Porcentaje Neutrófilos a los 14 días (%)	11	,00	76,10	44,6636	25,58743
Recuento absoluto neutrófilos 14 días (cel/mm <sup>3</sup> )	11	,00	62640,00	9343,6418	19576,0103
Plaquetas a los 14 días (cel/mm <sup>3</sup> )	42	4000,00	461000,00	119159,5238	116436,79550
N válido (según lista)	3				

**Tabla 5. Valores de hemograma realizados por frotis de sangre periférica**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Porcentaje de Neutrófilos día cero (%)	18	,00	80,00	30,4444	26,36000
Neutrófilos absolutos día cero (cel/mm <sup>3</sup> )	18	,00	870,00	387,3333	309,65028
Plaquetas día cero (cel/mm <sup>3</sup> )	49	2000,00	480000,00	72,660000	100560,005
Porcentaje de Neutrófilos dentro de las 48 horas (cel/mm <sup>3</sup> )	21	,00	88,00	36,9524	29,24120
Plaquetas dentro de las 48 horas (cel/mm <sup>3</sup> )	47	1000,00	350000,00	85212,7660	106649,35153
Porcentaje de Neutrófilos dentro de los 14 días (%)	41	,00	94,00	67,5122	17,29613
Neutrófilos absolutos día 14 (cel/mm <sup>3</sup> )	41	,00	72000,00	7104,0000	13034,90
Plaquetas 14 días (cel/mm <sup>3</sup> )	49	2000,00	580000,00	11571,4286	123111,777
N válido (según lista)	7				

## BIBLIOGRAFIA

1. Parodi, R; Tortolo, M; Navall, E; Rodríguez, M. Estudio multicéntrico, observacional, de 522 episodios de neutropenia y fiebre durante 5 años en 28 centros de la Argentina. 2012.
2. Rivas Llamas. Best C. Aguilera Y. Fernández F M. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. Rev Hematol Mex 2014 ;15 S207-S268
3. Manterola, P. Romero, E. Martínez, E. Villafranca, F. Neutropenia and fever in the patient with cáncer. An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 3): 33-43.
4. Crawford J, Dale DC, Lyman GH Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. Cancer. 2004 Jan 15;100(2):228-37.
5. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000;18:3038-51.
6. Viscoli C, por el EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). Eur J Cancer. 2002;38 Suppl 4:82-7.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al; Infectious Diseases Society of America. 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:e56-93.
8. Almarie Uys, Bernardo Rapoport, Roanald A. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. Support Care Cancer 2004; 12:555-560 .
9. Aznar O E, Sánchez-Yepes M, Lorente- Pérez-Ballesteros P, et al. Valor diagnóstico de la procalcitonina, la IL-8, la IL-6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:273-7.
10. Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. BMC Infect Dis. 2007;7:137.
11. Lyman G, Kuderer N, Crawford J, Wolff D, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. Cancer 2011;117:1917-1927
12. Diego Andrés Bonilla , Sonia Isabel Cuervo , Julio César Gómez . Usefulness of procalcitonin in the management of adult patients with hematological malignancies with fever and chemotherapy-induced neutropenia. State of the art. Elsevier 2013.
13. Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. J Clin Epidemiol 2008; 61(12): 1234-1240
14. Hude Quan , Bing Li, Chantal M. Couris updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. Oxford Journals American Journal of Epidemiology Vol 173, Issue 6Pp. 676-682- 2010
15. P Ramos, R Sánchez, Ó Gamboa, Cardona. Prognostic factors associated with mortality in patients with cancer and febrile neutropenia. diciembre 2012 vol 1 - núm4.
16. Members of the American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20:864-874.
17. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. Br J Cancer 2011;105:612-617.

18. Wilson-Royal M, Lawless G, Palmer C, Brown R. Predictors for chemotherapy-related severe or febrile neutropenia: a review of the clinical literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2002; 7: 141–147.
19. McKenzie H, Hayes L, White K, et al. Chemotherapy outpatients' unplanned presentations to hospital: a retrospective study. *Support Care Cancer* 2011; 19:963.
20. 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
21. Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur J Cancer* 2007; 5 (2): 5-12.
22. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59.
23. Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Soderquist B, Hansson LO, Tidefelt U. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(5):365-71.
24. Pedro Ramos, Ricardo Sánchez, Óscar Gamboa, Andrés Felipe Cardona. Prognostic factors associated with mortality in patients with cancer and febrile neutropenia. diciembre 2012 volumen 1 núm 4 diciembre 2012
25. 16.- 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
26. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clinical Infect Dis.* 2005; 40(s4): S240-5.
27. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893–900
28. P Renner, S Milazzo, JP Liu, M Zwahlen, J Birkmann Factores estimulantes de colonias como profilaxis primaria para la prevención de la neutropenia febril inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de 2012 cochrane.
29. Hughes WT<sup>1</sup>, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 15;34(6):7
30. Wingard J et al. Results of a randomized double blind trial of Fluconazole vs Voriconazole for the prevention of invasive fungal infections in 600 allogeneic blood and marrow transplant patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* 2007;110:Abst 163.
31. Sánchez-Yepes, Pablo Lorente-Alegre. Utilización de procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores de infección en la neutropenia febril de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013. Elsevier
32. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J.* 2011;52:276-81.
33. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial bio-markers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med.* 2012;10:6
34. Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:539-44
35. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Jul;10(7):628-33.