

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE INTERNADOS EN UN HOSPITAL DE ARGENTINA

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Parodi RL, Lagrutta M, Genesio MA y col. Características de pacientes con neutropenia y fiebre internados en un hospital de Argentina. *Rev Arg Med* 2024;12:32-41
DOI: 10.61222/RAM.V12I1.928

CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH NEUTROPENIA AND FEVER ADMITTED TO A HOSPITAL IN ARGENTINA

Roberto Leandro Parodi  0000-0002-4426-4126,¹ Mariana Lagrutta  0000-0002-7293-422X,¹ María Agustina Genesio  0009-0002-0818-8063,¹ Julieta Moreno  0009-0000-2639-697X,¹ Mercedes Ana Martín  0009-0003-0477-7781,¹ Melina Ramallo  0000-0001-9433-2214,¹ Lisandro Manuel Sommer  0009-0004-6886-4304,¹ Alcides Alejandro Greca  0009-0000-5349-5316,¹ Oscar Adelmo Bottasso  0000-0003-2526-7281¹

Recibido: 18 de febrero de 2024.

Aceptado: 18 de marzo de 2024.

¹ Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica de la Universidad Nacional de Rosario. Primera Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

RESUMEN

Objetivos. Conocer las características clínicas, epidemiológicas y de manejo de los episodios de neutropenia febril en un centro de atención de alta complejidad. **Material y métodos.** Trabajo descriptivo, analítico, observacional, prospectivo, de pacientes consecutivos con neutropenia y fiebre, internados entre marzo de 2016 y marzo de 2020. **Resultados.** Sesenta y un episodios de neutropenia y fiebre; 33 varones (54,1%), mediana etaria de 40 años. 59% de casos de neutropenias posquimioterapia. Hemocultivos positivos: 19,7% de los casos, y un total de nueve fallecimientos (14,8%). **Conclusiones.** Este estudio descriptivo, observacional y prospectivo en un centro de la Argentina nos permitió recabar valiosa información acerca de las características epidemiológicas, clínicas y del manejo terapéutico de los pacientes con neutropenia febril. En cuanto a los parámetros clínicos asociados a la mortalidad, en el presente estudio observamos que las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, la persistencia de fiebre por más de siete días, el uso de asistencia respiratoria mecánica, la indicación de fármacos vasoactivos y la presencia de shock séptico guardan una relación estadísticamente significativa con el desenlace fatal.

PALABRAS CLAVE. Neutropenia, fiebre.

ABSTRACT

Objectives. To know the clinical, epidemiological and management features of febrile neutropenia events at a high complexity care center. **Material and methods.** A descriptive, analytical, observational, prospective study of consecutive patients with neutropenia and fever, hospitalized between March 2016 and March 2020. **Results.** Sixty one episodes of neutropenia and fever; 33 men (54.1%), with a median age of 40 years. 59% of neutropenia after chemotherapy. Positive blood cultures in 19.7% of cases and nine deaths (14.8%). **Conclusions.** This descriptive, observational and prospective study in a center in Argentina allowed us to collect valuable information about the epidemiological, clinical characteristics and therapeutic management of patients with febrile neutropenia. Regarding the clinical parameters associated with mortality, in the present study we observed that transfusions of red blood cells and platelets, the persistence of fever for more than seven days, the use of mechanical ventilator, the indication of vasoactive drugs, and the development of septic shock have a statistically significant relationship with a fatal outcome.

KEY WORDS. Neutropenia, fever.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Roberto Leandro Parodi. Correo electrónico: drrobertoparodi@gmail.com

Introducción y objetivos

Uno de los escenarios de mayor desafío para el médico clínico (internista) es la atención de pacientes que presentan neutropenia febril. Se considera una emergencia médica infectológica, donde contar con planes de acción, estratificación del riesgo de los pacientes y conocimientos de factores epidemiológicos locales resulta trascendente para un manejo adecuado (1-10).

La causa más frecuente de neutropenia es una quimioterapia previa. Otras causas incluyen: fenómenos autoinmunes, infecciones, reacciones a drogas, colagenopatías, enfermedades hematológicas primarias o infiltración de la médula ósea. La presencia de neutropenia implica un alto riesgo de infecciones severas. La fiebre es, a veces, el único signo de infección; al no tener capacidad de respuesta inflamatoria por la ausencia o disminución severa de los neutrófilos, las infecciones pueden no expresar su clínica habitual y no detectarse el foco de la fiebre. Aun así, no todos los pacientes están infectados: se estima que entre el 20% y el 40% no se detectan infecciones (1-12).

La estratificación de riesgo de complicaciones al ingreso es fundamental. Usualmente se realiza en base a escalas validadas, como la Asociación Multinacional para los Cuidados Paliativos Oncológicos (MASCC, su sigla en inglés). Es fundamental conocer las características de los pacientes, los focos infecciosos detectados, así como la microbiología local para la toma de decisiones (13-15).

Objetivos

- Conocer las características epidemiológicas de los episodios de neutropenia febril en un centro de atención de alta complejidad. Describir su forma de presentación, la presencia de comorbilidades, los focos infecciosos detectados, la microbiología, las medidas terapéuticas y la evolución.

Material y métodos

El estudio se desarrolló entre marzo de 2016 y marzo de 2020, en el sector de internación del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario, centro de atención de tercer nivel de complejidad de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina.

El diseño de este trabajo fue de tipo descriptivo y analítico, observacional y prospectivo de pacientes consecutivos con neutropenia y fiebre internados. Se consideraron los datos emanados durante el período de internación, sin incluir el seguimiento ambulatorio. Se utilizó un formulario de consentimiento informado que el paciente

firmaba previo al ingreso en el estudio. Al respecto, el trabajo de investigación recibió las aprobaciones del Comité de Ética del Hospital Centenario y de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

Los criterios de inclusión al estudio fueron:

- Edad mayor de 15 años.
- Recuento de neutrófilos menor a 500/mm³ y fiebre (temperatura axilar mayor o igual a 38,3 °C en una oportunidad o mayor de 38 °C durante 1 hora).
- Que los pacientes manifiesten su voluntad de participar en el estudio y hayan firmado el consentimiento informado.

Los datos recabados fueron los siguientes:

- Características epidemiológicas y antecedentes: sexo, edad, episodios previos de neutropenia, antecedentes de radioterapia y de trasplante de médula ósea. Condición de ambulatorio o internado al momento del ingreso en el estudio. Uso de catéter venoso central.
- Causa de neutropenia, comorbilidades, uso previo de antibióticos, infección micótica invasiva previa.
- Características de los pacientes al ingreso: datos de examen físico: presencia de hipotensión definida por PAS menor de 90 mm Hg y presión arterial diastólica menor de 60 mm Hg, taquicardia (>100 latidos por minuto), taquipnea (>20 ciclos por minuto), oliguria (<500 ml en 24 horas), signos clínicos de deshidratación. También se aplicaron la escala MASCC para categorizar el riesgo como alto o bajo y la escala ECOG para evaluar el estado del rendimiento.
- Infecciones microbiológicamente documentadas: hemocultivos, urocultivos, otros cultivos.
- Focos infecciosos de diagnóstico clínico según el criterio del médico tratante y médicos investigadores.
- Medidas terapéuticas: uso de factores estimulantes de colonias hematopoyéticas, esquema del antimicrobiano inicial utilizado, administración de vancomicina y justificación de uso por el médico tratante; lo mismo para antimicóticos y antivirales.
- Evolución durante la internación: presencia de sepsis grave, shock séptico, falla multiorgánica, uso de asistencia respiratoria mecánica, uso de fármacos vasoactivos, necesidad de unidad de cuidados intensivos, necesidad de transfusiones de hemoderivados.
- Remisión de la fiebre: fue tomada en cuenta tras dos días consecutivos de registros menores a 38 °C.
- Remisión de la neutropenia: se consideró por lo menos luego de dos días consecutivos de recuento de neutrófilos mayor de 500/mm³.
- Fin del estudio: externación, derivación, continúa la internación por otro motivo no relativo al episodio de neutropenia febril, u óbito.

Análisis estadístico

En primer término, se aplicó una estadística descriptiva, por lo cual las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las cuantitativas se representaron como mediana, percentilos 25-75% y valores mínimos y máximos. Para los análisis comparativos se aplicaron pruebas no paramétricas (como U de Mann-Whitney) para las variables cuantitativas; en tanto que para las variables categóricas se aplicó la prueba de χ^2 o de probabilidad exacta de Fisher en caso de que la primera no fuera aplicable. El riesgo se estimó utilizando la medida de razón de posibilidades (OR, su sigla en inglés), con un intervalo de confianza (IC) del 95%. El nivel de significación estadística fue establecido para una $p < 0,05$. Los datos fueron analizados por medio de los programas IBM® SPSS® Statistics versión 25, versión gratuita, y Microsoft Office Excel 2003.

Resultados

Se incluyeron 61 episodios de neutropenia y fiebre; 33 de ellos se presentaron en varones (54,1%) y los 28 restantes en mujeres (45,9%). La mediana de edad fue de 40,00 (27,5-54,5) años, con un rango de 17 a 75 años.

En cuanto a las causas de neutropenia, el 59% ($n = 36$) fueron posquimioterapia, mientras que el 41% restante ($n = 25$) no estuvo relacionado con quimioterapia. Dentro de las causas de neutropenia posquimioterapia, cuatro casos correspondieron a tumores sólidos (2 de cáncer de mama, 1 de pulmón y 1 testicular) y 31 casos a neoplasias oncohematológicas (sin datos en 1 caso). En cuanto a las enfermedades oncohematológicas de base, la distribución de las patologías fue la siguiente: leucemia mieloide aguda (LMA, $n = 14$), leucemia linfocítica aguda (LLA, $n = 7$), leucemia mieloide crónica (LMC, $n = 2$), enfermedad de Hodgkin (EH, $n = 2$), linfoma no Hodgkin (LNH, $n = 6$).

En el grupo de neutropenia por causas no relacionadas con la quimioterapia ($n = 25$), los resultados se muestran en la tabla 1.

En la figura 1 se observan las comorbilidades de los pacientes. Otros cuadros detectados al ingreso de los pacientes al estudio: radioterapia previa (2), episodios previos de neutropenia febril (15), vía venosa central (15) y condición de hospitalizado (33). En cinco de los casos hubo antecedentes de infección micótica invasiva.

Veinte pacientes (32,8%) ya venían utilizando antibióticos desde el "día cero", seis como profilaxis y 14 por tratamiento de infección previa. Se constataron 17 casos con profilaxis antimicótica y 14 casos con profilaxis antiviral.

La distribución según la condición del estado de rendimiento (*performance status*) por ECOG fue: categoría 0: 14 (23%), categoría 1: 21 (34,4%), categoría 2: 12 (19,7%), categoría 3: 10 (16,4%), categoría 4: 1 (1,6%), sin datos 3 (4,9%).

TABLA 1. CAUSAS DE NEUTROPENIA NO RELACIONADAS CON LA QUIMIOTERAPIA

Causas	n
Medulares primarias	6
- Aplasia medular	2
- Leucemia linfocítica aguda	3
- Leucemia mieloide aguda	1
Fármacos	5
- Azatioprina	1
- Metrotexato	1
- Ciclofosfamida	1
- Psicofármacos	1
-Valganciclovir	1
Adición a las drogas por vía parenteral	4
Enfermedades autoinmunes	4
- Cirrosis biliar primaria	1
- Enfermedad de Crohn	1
- Pénfigo	1
- Lupus eritematoso sistémico	1
Virales	2
Cirrosis	1
Causa desconocida	3
TOTALES	25

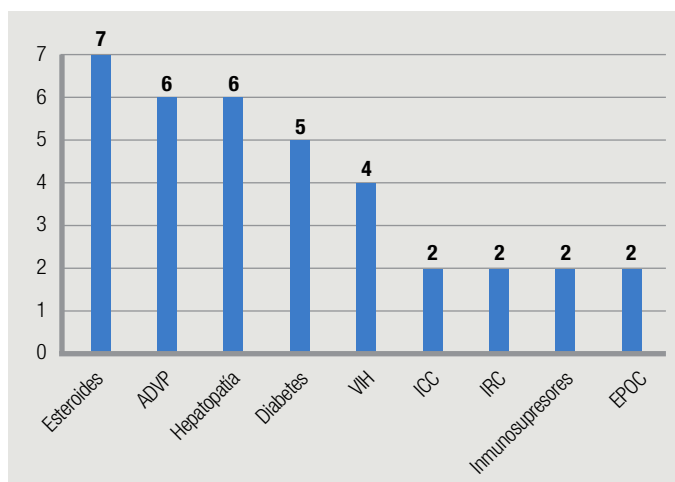


Figura 1. Condiciones especiales de los pacientes al inicio del episodio de neutropenia febril. ADVP: adición a drogas por vía parenteral; VIH: infección por virus de la inmunodeficiencia humana; ICC: insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La estratificación de riesgo de complicaciones aplicando el índice MASCC en los pacientes con neutropenia posquimioterapia ($n = 36$) fue: 58,3% de alto riesgo ($n = 21$) y 41,7% de bajo riesgo ($n = 15$). La mediana de MASCC fue 19 (17-23) puntos (rango: 11-26 puntos).

TABLA 2. RESULTADOS DE LOS CULTIVOS Y AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS INICIALES			
Cultivos de ingreso	Aislamientos [n]	n	
Hemocultivos (n = 61) negativos (n = 49)	Gramnegativos		
	<i>Escherichia coli</i> (5)	8	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (3)		
	Bacilos grampositivos		
	<i>Staphylococcus aureus</i> (2)	4	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)		
	<i>Streptococcus pseudoporcinus</i> (1)		
	Total	12	
	Urocultivos (n = 35) negativos (n = 32) no realizados (25) Sin datos 1 (1)	Gramnegativos	
		<i>Escherichia coli</i> (2)	3
<i>Klebsiella pneumonia BLEE</i> (1)			
Grampositivos		0	
Total		3	
Otros	Retrohemocultivo		
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)	1	
	Cultivo de absceso		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1)	1	
	Otros		
	<i>Klebsiella pneumonia BLEE</i> (1)	1	
Total		18	

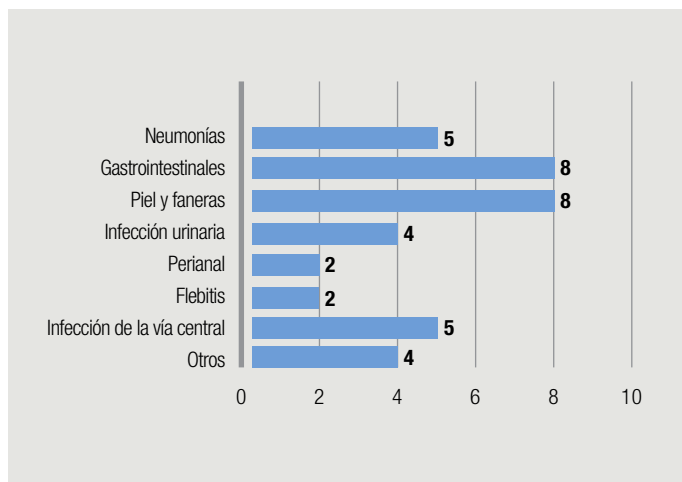


Figura 2. Focos infecciosos clínicamente documentados al inicio del episodio de neutropenia febril.

En cuanto al examen físico al ingreso: ocho presentaron hipotensión; 17, taquicardia; siete, taquipnea; dos, oliguria; cinco, signos de deshidratación.

En lo que respecta a la detección de infección, el rescate microbiológico desde el “día cero” arrojó los siguientes resultados: 18 positivos (29,5%) y 43 negativos (70,5%). Se realizaron nueve hemocultivos micológicos al ingreso, y todos resultaron negativos.

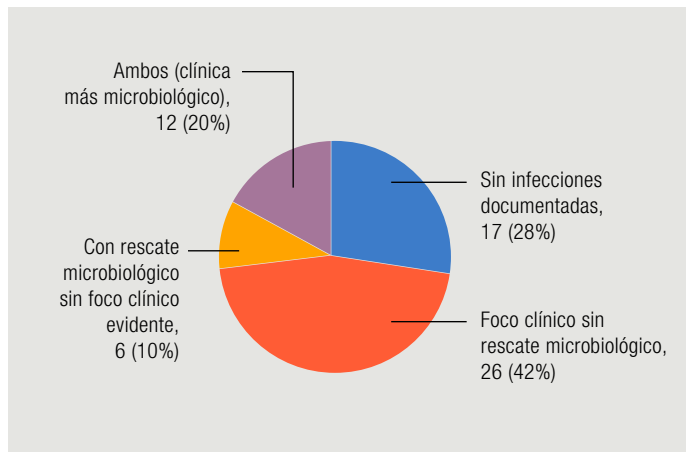


Figura 3. Infecciones clínicas o microbiológicas documentadas (n y %).

Los datos clínicos compatibles con la existencia de algún foco infeccioso al ingreso estuvieron presentes en 38 casos (62,3%), mientras que en los 23 restantes (37,7%) no se constató tal situación. Los focos infecciosos clínicos detectados desde el “día cero” se muestran en la figura 2.

La figura 3 muestra las infecciones clínica y microbiológicamente documentadas.

En cuanto a la elección de la antibioticoterapia inicial y la sensibilidad de los gérmenes aislados (n = 17), fueron sensibles el 88,2% (15) y resistentes al plan seleccionado, el 11,8% (2), sin datos en un caso.

En lo concerniente a los tratamientos, el 37,7% (n = 23) utilizó factores estimulantes de colonias hematopoyéticas. En cuanto a la indicación de plan de antibióticos iniciales, el 72% (n = 44) utilizó monoterapia y el 28% (n = 17), combinación de antibióticos. Los esquemas de antibióticos más utilizados se describen en la figura 4; los más frecuentemente utilizados son piperacilina/tazobactam y los carbapenem (imipenem y meropenem).

La vancomicina fue utilizada en forma inicial en 42 episodios (68,9%). En total, considerando tanto el uso inicial como el posterior, este antibiótico fue utilizado en 52 episodios (85,2%), con un uso justificado en 36 de ellos (69,2%). Las razones del empleo de vancomicina se exponen en la figura 5, donde resulta claro que las causas más frecuentes correspondían a infecciones de piel y partes blandas y a infección asociada a catéter venoso central. Por otro lado, en algunas circunstancias había más de una justificación para su uso.

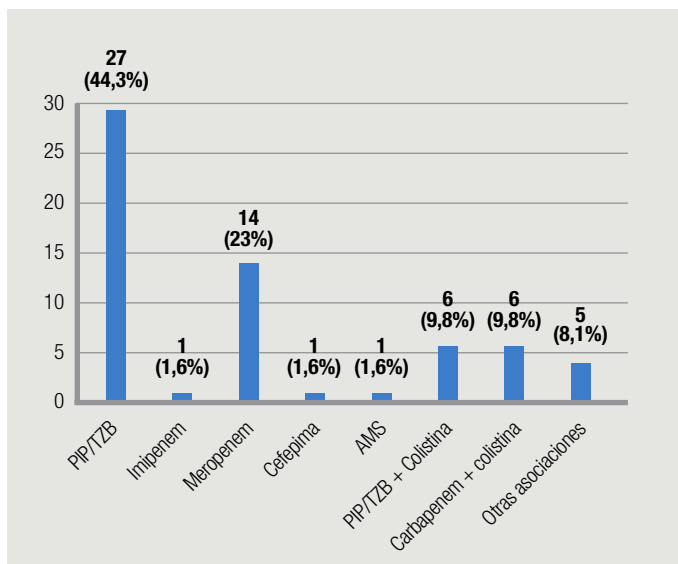


Figura 4. Antibioticoterapia realizada al inicio del episodio de neutropenia febril. PIP/TZB: piperacilina/tazobactam; AMS: ampicilina/sulbactam.

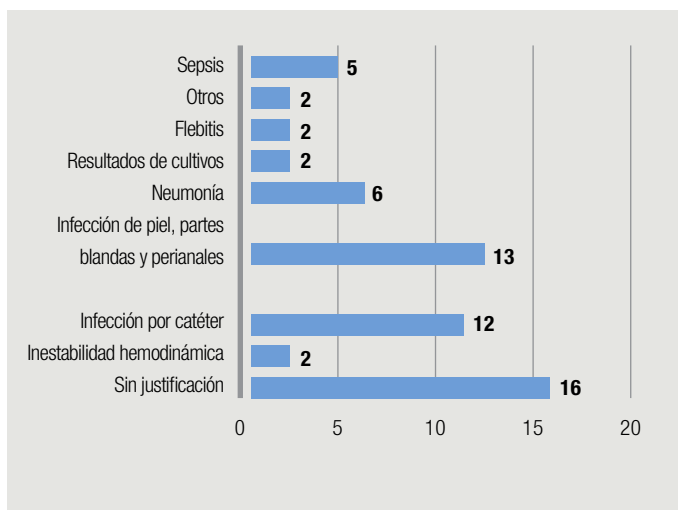


Figura 5. Justificación del uso de vancomicina en los episodios de neutropenia febril (NF), tanto iniciales como en la evolución.

Referido al uso de antimicóticos, fueron indicados en un total de 25 episodios (41%), diez con indicación desde el “día cero” (16,4%) y 15 durante la evolución (24,6%). Los fármacos utilizados fueron: voriconazol (8), fluconazol (5), anfotericina (3), caspofungina (3), itraconazol (1), sin especificar (5).

El uso de antivirales se observó en 15 casos: aciclovir (13), ganciclovir (1), valganciclovir (1).

En cuanto a la necesidad de hemoderivados, se transfundieron glóbulos rojos en 14 episodios y plaquetas en 15.

Complicaciones

Los resultados respecto de las mismas son los siguientes: sepsis grave ($n = 7$), pase a unidad de cuidados intensivos ($n = 15$), uso de fármacos vasoactivos ($n = 10$), asistencia respiratoria mecánica ($n = 7$), shock séptico ($n = 7$) y falla multiorgánica ($n = 3$). Durante la hospitalización se produjeron nueve fallecimientos.

La mediana respecto a la duración de la fiebre fue de cuatro días (rango: 2-7 días), en tanto que la mediana de la duración de la neutropenia arrojó un valor de 6,5 días (rango: 4-11 días). En cuanto a la duración de los episodios de NF la mediana fue de seis días (rango: 3-9 días).

En lo concerniente al final del estudio, 17 casos fueron externados, dos se derivaron a otra institución, otros 31 continuaron internados por otros motivos, y se registraron nueve fallecimientos (14,8%) y en dos casos no se obtuvo información.

Análisis inferencial

En cuanto a los otros parámetros asociados con la evolución, la tabla 3 muestra las variables ligadas con mortalidad. Como puede observarse, el requerimiento de ARM ($p < 0,001$), el uso de fármacos vasoactivos ($p < 0,001$), las transfusiones de glóbulos rojos ($p = 0,024$) y de plaquetas ($p = 0,033$), el desarrollo de shock séptico ($p = 0,007$) y la persistencia de la fiebre más de siete días ($p = 0,032$) mostraron una relación estadísticamente significativa con la mortalidad.

Discusión y conclusiones

Este estudio descriptivo, observacional y prospectivo en un centro de la Argentina nos permite recabar valiosa información acerca de las características epidemiológicas, clínicas y del manejo terapéutico de los pacientes con NF.

En cuanto al interés de la elección de la población estudiada, destacamos que se trata de un análisis prospectivo de pacientes hospitalizados por NF de cualquier etiología, en un escenario real, lo cual constituye un mérito particular para la aplicación de los resultados a la población general de pacientes neutropénicos. Muchos de los estudios publicados, con gran número de pacientes, tienen la limitación de estar realizados con base en los datos retrospectivos de pacientes inscriptos en ensayos clínicos de estudios oncológicos (6,9,10,16,17). En cuanto a las investigaciones llevadas a cabo en escenarios asistenciales, la mayoría tiene diversas restricciones, como incluir exclusivamente neutropenias posquimioterapia, o sólo pacientes oncohematológicos u oncológicos (14-21). El presente estudio no incluye a los pacientes neutropénicos febriles de manejo ambulatorio, en general

TABLA 3. VARIABLES CLÍNICAS Y BACTERIOLÓGICAS ASOCIADAS A LA MORTALIDAD EN EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL

	Mortalidad [n] [%]	p	OR [IC del 95%]
Mujer	4 (14,3%)	1	0,93 (0,22-3,87)
Varón	5 (15,2%)		
Edad mayor a 60 años (n = 61)		0,21	3,42 (0,52-22,32)
Sí	2 (33,3%)		
No	7 (12,7%)		
MASCC ≤15 al inicio del episodio de NF (n = 36)#		0,57	2,50 (0,35-17,57)
Sí	2 (28,6%)		
No	4 (13,8%)		
MASCC ≤21 al inicio del episodio de NF (n = 36)#		1	1,50 (0,24-9,67)
Sí	4 (19,0%)		
No	2 (13,3%)		
Profilaxis antibiótica (n = 61)		0,67	0,46 (0,53-4,13)
Sí	1 (8,3%)		
No	8 (16,3%)		
Hipotensión arterial (n = 61)		1	0,08 (0,9-7,44)
Sí	1 (12,5%)		
No	8 (15,1%)		
Taquipnea (n = 61)		0,27	2,68 (0,43-16,6)
Sí	2 (26,8%)		
No	7 (13%)		
Deshidratación (n = 61)		1	NA
Sí	0 (0%)		
No	9 (16,1%)		
Taquicardia (n = 61)		1	0,70 (0,13-3,80)
Sí	2 (11,8%)		
No	7 (15,9%)		
Oliguria (n = 60)		1	NA
Sí	0 (0%)		
No	9 (15,5%)		
Hemocultivos de ingreso positivos (n = 61)		1	1,2 (0,22-6,68)
Sí	2 (16,7%)		
No	7 (14,3%)		
Foco infeccioso de ingreso (n = 61)		0,72	0,72 (0,17-3,01)
Sí	5 (13,2%)		
No	4 (17,4%)		
Infección micótica invasiva previa (n = 60)		0,57	1,47 (0,15-14,89)
Sí	1 (20%)		
No	8 (14,5%)		
Germen sensible a ATB empírica inicial (n = 17)		0,33	0,15 (0,01-3,58)
Sí	2 (13,3%)		
No	1 (50%)		
Sepsis grave (n = 61)		0,059	6 (1,08-33,53)
Sí	3 (42,9%)		
No	6 (11,1%)		

TABLA 3. VARIABLES CLÍNICAS Y BACTERIOLÓGICAS ASOCIADAS A LA MORTALIDAD EN EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL (CONT.)

	Mortalidad [n] [%]	p	OR [IC del 95%]
Falla multiorgánica (n = 61)		0,054	14,57 (1,16-182,39)
Sí	2 (66,7%)		
No	7 (12,1%)		
Requerimiento de ARM*		<0,001	31,25 (4,53-215,37)
Sí	5 (71,4%)		
No	4 (7,4 %)		
Requerimiento de fármacos vasoactivos (n = 61)*		<0,001	24 (4,29-134,14)
Sí	6 (60%)		
No	3 (5,9%)		
Transfusiones de glóbulos rojos (n = 61)		0,024	5,97 (1,34-26,72)
Sí	5 (35,7%)		
No	4 (8,5%)		
Transfusiones de plaquetas (n = 61)		0,033	5,25 (1,19-23,17)
Sí	5 (33,3%)		
No	4 (8,7%)		
Shock séptico (n = 61)		0,007	13,06 (2,25-75,73)
Sí	4 (57,1%)		
No	5 (9,3%)		
ECOG mayor o igual a 3 (n = 58)		1	1,27 (0,23-7,16)
Sí	2 (18,2%)		
No	7 (14,9%)		
Más de 7 días de fiebre (n = 55)*		0,032	6,73 (1,16-39,09)
Sí	5 (27,8%)		
No	2 (5,4%)		
Neutropenia persistente a los 14 días (n = 56)		0,64	1,56 (0,26-9,26)
Sí	2 (16,7%)		
No	5 (11,4%)		

IC: Intervalo de confianza del 95%; MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer; ARM: asistencia respiratoria mecánica; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NA: no aplicable; ***Estadísticamente significativo.**

de menor riesgo y con ciertas características propias, lo que explicaría en parte la elevada mortalidad detectada y la estratificación por MASCC de un alto porcentaje de pacientes como de alto riesgo de complicaciones.

Nuestro trabajo analiza un total de 61 episodios de fiebre y neutropenia. Se trata de una población relativamente joven, con un promedio de edad cercano a los 40 años, similar a otros estudios descriptivos (14-21). En la mayoría (59%), los episodios fueron secundarios a quimioterapia, aunque también se incluyeron 25 casos de neutropenia de otras etiologías. Considerando las causas posquimioterapia, observamos un franco predominio de las enfermedades oncohematológicas, como en la mayoría de las series (14-21). Esto podría explicarse por varios factores; en primer lugar,

fue realizado en una institución que cuenta con servicio de oncohematología, además, la patología oncohematológica de por sí se asocia más frecuentemente a neutropenia, por la enfermedad medular de base, sumado a que en general se administran tratamientos más agresivos que los utilizados para tumores sólidos.

En nuestro estudio pudimos analizar 25 episodios de neutropenia debido a motivos no relacionados con la quimioterapia, lo que alcanzó el 41% de los episodios. En este grupo la etiología predominante es la correspondiente a enfermedades hematológicas primarias, seguida por las causas infecciosas, especialmente la infección por VIH, y la neutropenia asociada al uso de ciertos fármacos como metimazol, metotrexato, dipirona o interferón, y enfermedades autoinmunes.

El estudio de Gómez Roca y colaboradores (20) realizado en la ciudad de Buenos Aires incluye sólo 10 de un total de 238 episodios de NF no asociado a quimioterapia, con etiologías similares a la presente investigación. La elevada representación de esta población en nuestro estudio se podría explicar porque el hospital cuenta con servicios de referencia de VIH, hepatología, nefrología y enfermedades autoinmunes.

Las comorbilidades fueron frecuentes en nuestra serie, lo cual suele asociarse a mayor riesgo. Destacamos respecto de otros estudios la mayor frecuencia de infección por VIH (6,5%).

Por otro lado, cerca de la cuarta parte de los pacientes presentaron un episodio previo de neutropenia, similar al estudio de Gómez Roca y colaboradores (20). En cuanto a la presencia de catéter venoso central (CVC), sólo el 24,6% de los casos tenían colocados estos dispositivos, proporción considerablemente menor a otras investigaciones, como por ejemplo lo descrito en el estudio chileno de Rabagliati y colaboradores (18), en el que el 92% de los pacientes poseían un CVC.

Otro factor que clásicamente implica aumento del riesgo de complicaciones y peor pronóstico (14-21) es que más de la mitad de los pacientes (54,1%) se encontraban ya hospitalizados al inicio de la neutropenia y fiebre, un tanto menor al estudio de Gómez Roca y colaboradores (67,7%) (20).

En cuanto al índice de riesgo MASCC (13), en nuestro estudio la mayoría de los episodios (58,3%) calificaron como de alto riesgo. Este porcentaje es mayor al encontrado en otros trabajos. Efectivamente, al comparar con otros estudios similares, observamos que el porcentaje de pacientes de alto riesgo por el índice de MASCC fue del 41% en la investigación realizada por Rabagliati y colaboradores publicada en 2014 (16), y sólo del 23,6% en la publicación de Jin y colaboradores (21) de 2010. Cabe aclarar que sólo se realizó el cálculo de MASCC en pacientes posquimioterapia. En lo que respecta a las infecciones, sólo en el 28% de los episodios la fiebre fue de origen desconocido. En el resto de los mismos se detectó un foco infeccioso (72%), ya sea únicamente clínico (42%), microbiológico (10%) o ambos, es decir, infecciones documentadas clínica y microbiológicamente (20%). El porcentaje de infecciones probadas es elevado comparado con otras series, si bien en los estudios más recientes se observan cifras similares al confrontarlas con trabajos más antiguos (18-21). En parte esto puede deberse a los mejores métodos por imágenes y microbiológicos disponibles en la actualidad, pero no puede descartarse una sobreestimación o sobrediagnóstico de infecciones con detección sólo clínica, no microbiológica. La presencia de infección documentada se asocia también a mal pronóstico. La infección de detección clínica más común fue el foco gastrointestinal y las producidas en piel y partes blandas, seguidas por infecciones de vía central y neumonías. Esta distribución coincide en líneas generales con otras series de neutropenia febril (14-21).

Los hemocultivos fueron positivos en el 19,6% de los episodios, con un total de 12 hemocultivos positivos. Los repor-

tes en otros estudios muestran cifras similares o mayores, con bacteriemias documentadas entre el 10 y el 37% de las muestras (14-21). En el estudio realizado en Buenos Aires por Gómez Roca y colaboradores (20) se detectaron hemocultivos positivos en el 36,9% de los episodios. En coincidencia, otros estudios de Rabagliati y colaboradores comunicaron hemocultivos positivos en el 30,5% de los participantes en 2009, y 31,4% en 2014 (16,18). En los trabajos efectuados en Singapur (21) y Turquía (17) se muestran un 27,5% y 21,1% de hemocultivos positivos, respectivamente. En un estudio previo de nuestro grupo, la incidencia de hemocultivos positivos fue del 14%, más cercano al estudio actual (12). Destacamos que en nuestro trabajo casi un tercio de los pacientes incluidos (31,5%) recibía un esquema antimicrobiano previo al inicio del episodio, lo cual podría explicar en parte el porcentaje menor de hemocultivos positivos con respecto a otras series.

En cuanto a la microbiología de los hemocultivos, observamos un claro predominio de gramnegativos (67%) en los hemocultivos iniciales, algo mayor al encontrado en el estudio chileno de 2009 (18) y al realizado en Singapur en 2010 (21) (51% de bacilos gramnegativos en ambos). Entre los gramnegativos, la *E. coli* fue el más frecuente seguido por *K. pneumoniae*. Esta distribución de bacilos gramnegativos es similar a la encontrada en otras series (14-21). En cuanto a los gérmenes grampositivos, se aisló el *Staphylococcus aureus* como el más frecuente seguido por el *Staphylococcus epidermidis*. Otras series muestran a este último como el coco grampositivo predominante (14-21).

Entre los tratamientos implementados destacamos algunas consideraciones al respecto. Observamos el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FECG) en el 37,7% de los episodios de neutropenia y fiebre, similar al 41,5% descrito por Rabagliati (16), pero notoriamente menos frecuente que dos estudios previos de nuestro grupo, en los cuales la indicación de FECG se observó en el 65,9% y del 77,8% de los episodios de NF (12,22).

El esquema antibiótico más utilizado fue piperacilina/tazobactam seguido por los carbapenem, meropenem o imipenem, como monoterapia. Esto está en sintonía con las últimas guías locales de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) (7) y con consensos internacionales como el de la Infectious Diseases Society of America (8), que de preferencia sugieren dichos esquemas de tratamiento, y deja un escalón por debajo el esquema previamente más utilizado en nuestro medio, ceftazidima más amikacina (12). También advertimos un uso elevado de vancomicina (85,2%). Se analizaron los motivos particulares de indicación en cada caso. En los casos justificados, las indicaciones más frecuentes fueron las infecciones de piel y partes blandas, y las asociadas al uso de CVC. En cerca de la tercera parte no se encontró justificación alguna para su uso, lo cual supone una sobreutilización de este fármaco considerado como de reserva y con indicaciones precisas en pacientes con fiebre y neutropenia, lo que podría motivar una vigilancia institucional con el objetivo de lograr un empleo adecuado y racional.

Recibieron terapia antifúngica el 41% de los episodios; 16,4% desde el día cero y 24,6% durante la evolución. Se observó un uso elevado teniendo en cuenta el bajo porcentaje de detección de micosis sistémica, aunque su indicación suele ser empírica, sin necesidad de confirmación en el contexto de neutropenia febril prolongada y severa en pacientes de alto riesgo, especialmente con enfermedades oncohematológicas de base, como lo fueron un amplio porcentaje de los episodios en este estudio.

En cuanto a la duración de la neutropenia, encontramos una mediana de 6,5 días (6-14 días). Estos resultados son similares a otras publicaciones, donde la media de recuperación de los neutrófilos fue de ocho días en el estudio de Rabagliati y colaboradores publicado en 2014 (16), y de seis días en el estudio de Jin y colaboradores de 2010 (21). La mediana de duración de la fiebre fue de cuatro días (2-7 días). La mortalidad comunicada en nuestra serie fue del 14,8%. El estudio de Rabagliati (16) describe claramente la diferencia de mortalidad según el riesgo determinado por el índice de MASCC; así, alcanza cifras del 15,9% en pacientes de alto riesgo, comparado con 0% de los de bajo riesgo. Dado que la mayoría de nuestros pacientes fue de alto riesgo, la mortalidad encontrada en nuestro trabajo es muy parecida a estudios regionales que incluyen episodios con similar riesgo. En una serie anterior multicéntrica de nuestro grupo, la mortalidad fue del 14,95% (12).

Otros parámetros asociados con mortalidad

En cuanto a los parámetros clínicos y bacteriológicos asociados a la mortalidad, en el presente estudio observamos que las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, la persistencia de la fiebre por más de siete días, el uso de ARM, la indicación de drogas vasoactivas y el desarrollo de shock séptico guardan una relación estadísticamente significativa con el desenlace fatal.

De acuerdo con los datos obtenidos, no detectamos una correspondencia significativa con otros parámetros clásicamente asociados a mortalidad, como el índice de MASCC, el ECOG o la presencia de CVC, infección previa, hipotensión, taquicardia, oliguria, taquipnea, deshidratación, uso de vancomicina al día cero, lo cual probablemente se deba al tamaño de la muestra. El estudio de Gómez Roca y colaboradores realizado en la ciudad de Buenos Aires reportó como factores de mal pronóstico en el análisis multivariado: la presencia de comorbilidades, taquipnea, hipotensión sistólica menor a 90 mm Hg, y la presencia de un foco infeccioso clínicamente detectado (20). En un estudio previo de nuestro grupo, el análisis de regresión binaria mostró que la persistencia de la fiebre al día 7 y de la neutropenia al día 14 de evolución, la deshidratación y la taquicardia al inicio del episodio y la presencia de infección previa se asociaron significativamente con la mortalidad (12). Nuestros resultados muestran una mortalidad relativamente alta, que podría

estar en relación con las características de los pacientes, los cuales se clasifican en un porcentaje elevado como de alto riesgo de complicaciones. Entre las características que señalan el alto riesgo podemos destacar: el índice de MASCC y ECOG, la duración prolongada del episodio de NF, una elevada proporción de pacientes previamente hospitalizados y con episodios de neutropenia previos, una incidencia marcada de bacteriemias por bacilos gramnegativos, un elevado porcentaje de pacientes con neoplasias hematológicas, la presencia de focos infecciosos especialmente con compromiso pulmonar y la existencia de comorbilidades. En cambio, no podemos incluir la edad como factor, ya que se trataba de una población relativamente joven.

A pesar de las limitaciones en cuanto al tamaño muestral y la heterogeneidad de la población estudiada, con diferentes etiologías de NF, enfermedades de base muy diferentes y diversidad de esquemas terapéuticos utilizados, la información aportada por este estudio es sumamente valiosa para la práctica cotidiana de manejo de esta desafiante patología.

Conclusiones

Este estudio descriptivo, observacional y prospectivo en un centro de la Argentina nos permitió recabar valiosa información acerca de las características epidemiológicas, clínicas y del manejo terapéutico de los pacientes con NF.

En cuanto a los parámetros clínicos asociados a la mortalidad, en el presente estudio observamos que las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, la persistencia de la fiebre más de siete días, el uso de ARM, la indicación de fármacos vasoactivos y el desarrollo de shock séptico guardan una relación estadísticamente significativa con el desenlace fatal.

La información aportada por este estudio es sumamente valiosa para la práctica cotidiana sobre el manejo de esta desafiante patología. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Parodi R, Greca A. El paciente neutropénico febril. En: Battagliotti C, Greca A. *Terapéutica clínica*. 1a. edición. Rosario: Corpus, 2005, p. 500-11
2. Parodi R. Neutropenia febril. En: Parodi R, Chiganer G, Sosa J, Greca A. *Guardia Médica*. 1a. edición. Rosario: Corpus, 2008, p. 163-8
3. Parodi R, Cozzi J, Navall E, Greca A. El paciente neutropénico febril. En: Greca A, Gallo R, Parodi R, Carlson D. *Terapéutica clínica*. 1ª. edición. Rosario: Corpus, 2011, p. 709-22
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51
5. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004;100:228-37
6. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40:S240-5
7. Sociedad Argentina de Infectología. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013. *Rev Argent Microbiol [online]* 2014;46:7-144
8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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
9. Viscoli C, 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:S82-7
10. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21:v252-6
11. Jacobson MA, Liu RC, Davies D, Cohen PT. Human immunodeficiency virus disease-related neutropenia and the risk of hospitalization for bacterial infection. *Arch Intern Med* 1997;157:1825-31
12. Parodi R, Lagrutta M, Tortolo M, et al. Multicenter prospective study of 515 febrile-neutropenia episodes in Argentina during a 5-year period. Research article. *PLOS ONE* 31 de octubre de 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224299>
13. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, 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
14. Carmona Bayonas A, Herrero Martínez JA, Martínez García J y col. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncología (Barc.)* 2006;29:206-18
15. Uys A, Rapoport B, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* 2004;12:555-60
16. Rabagliati R, Bertin P, Cerón I y col. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma. Estudio de cohorte en hospitales público y privado de Santiago, Chile. *Rev Chilena Infectol* 2014;31:721-8
17. Sacar S, Hacioglu SK, Keskin A, Turgut H. Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2008;2:359-63
18. Rabagliati BR, Fuentes LG, Orellana UE y col. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chilena Infectol* 2009;26:106-13
19. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105:612-7
20. Gómez Roca C, Rivero M, Hugo K y col. Factores de mal pronóstico en pacientes internados con neutropenia al inicio del episodio febril. *M Medicina (B Aires)* 2006;66:385-91
21. Jin J, Lee YM, Ding Y, Koh LP, Lim SE, Lim R, Tambyah PA, Hsu LY. Prospective audit of febrile neutropenia management at a tertiary university hospital in Singapore. *Ann Acad Med Singap* 2010;39:453-9.
22. De María C, Parodi R, Consiglio F. Neutropenia febril. Estudio descriptivo de 54 episodios en un hospital de alta complejidad. Disponible en: <http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/Graduados/maria-cecilia-demaria.pdf>