

# Neutropénico Febril

**Autora: Dra. Marina Rodríguez.**

Los pacientes neutropénicos febriles constituyen una verdadera *emergencia infectológica*, requiriendo una anamnesis y examen físico exhaustivo, minucioso y rápido, teniendo en cuenta tanto la epidemiología local como los factores individuales a la hora de iniciar tratamiento empírico.

## **Introducción**

Me referiré en este trabajo a la **neutropenia inducida por fármacos citotóxicos**, debido a que éstos son los pacientes más estudiados sobre los que se han formulado la mayoría de las guías de manejo; generalmente secundarias a tratamientos quimioterápicos de neoplasias hematológicas y de tumores sólidos, recordando que a menudo la neutropenia se encuentra superpuesta a otros factores de riesgo subyacentes.

Debido a que no constituyen un grupo homogéneo, diversos estudios han planteado categorizarlos según un grupo de factores. Anteriormente todos se consideraban de alto riesgo, de ésta forma todos eran admitidos al hospital y recibían el tratamiento empírico inicial basado en recomendaciones de cada hospital.

Existen diversos tipos de clasificaciones que permiten agruparlos cualitativamente en alto, moderado y bajo riesgo; siendo los predictores de riesgo determinantes: **tipo de enfermedad de base**, el **estado de la enfermedad de base**, **tipo de tratamiento quimioterápico recibido**, **riesgo relativo a proceso infeccioso**, **inestabilidad hemodinámica**, constituyendo **la duración y severidad de la neutropenia**, el principal predictor de riesgo.

El valor absoluto de neutrófilos es un factor de riesgo independiente, inversamente proporcional al riesgo de infección. Algunos autores incluyen como factor de riesgo el nadir, dentro de los primeros 10 días posteriores a la finalización de la quimioterapia.

## **Objetivos**

- \* Analizar la epidemiología, microbiología, forma de presentación clínica, terapéutica inicial instaurada y mortalidad, a través de un trabajo retrospectivo y prospectivo, descriptivo de una población de pacientes del Servicio de Clínica Médica del Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez.
- \* Intentar establecer comparaciones con las guías internacionales que nos permitan actuar con rapidez y eficacia en la emergencia.
- \* Aplicación de conceptos u obtención de algoritmos de conducta a fin evitar la generación de resistencia microbiana, a fin de preservar la ecología tanto de la flora intrahospitalaria como la individual, que constituyen hoy un grave problema.

## **Materiales y Métodos**

El diseño de este trabajo es observacional, retrospectivo y prospectivo realizado durante el período comprendido entre el 1ro. de marzo de 2003 y el 1ro. de marzo de 2006. El estudio consistió en evaluar 45 Historias Clínicas de pacientes que ingresaron y permanecieron internados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital de Emergencia Dr. Clemente Álvarez con diagnóstico de neutropenia febril.

### **Criterios de Inclusión**

- > Mayores de 18 años de edad.
- > Recuento de neutrófilos menor a 500/uL o menor a 1000/uL con un descenso estimado por debajo de 500/uL en las próximas 24 a 48 hs.
- > Temperatura axilar, dos mediciones mayores a 38 °C durante una hora o un registro mayor a 38.3°C.
- > Neutropenia asociada a quimioterapia.

### **Criterios de Exclusión**

- > Pacientes con serología positiva para HIV

Las 45 historias clínicas de los pacientes estudiados contaban con una evaluación exhaustiva al ingreso hospitalario que constaba de una completa anamnesis, minucioso examen físico y exámenes complementarios:

- Laboratorio: Hemograma, glicemia, uremia, creatininemia, ionograma, transaminasas y orina completa.
- Bacteriológicos: Hemocultivos por dos, Urocultivos, y otros cultivos (lesiones de piel, materia fecal, orofaringe, etc, según correspondiera para caso en particular)
- Imágenes: Radiografía de tórax y otros según correspondiera para cada caso en particular.

El seguimiento fue realizado según lineamientos de guías internacionales.

Se definieron los focos según los diferentes consensos y trabajos citados a continuación:

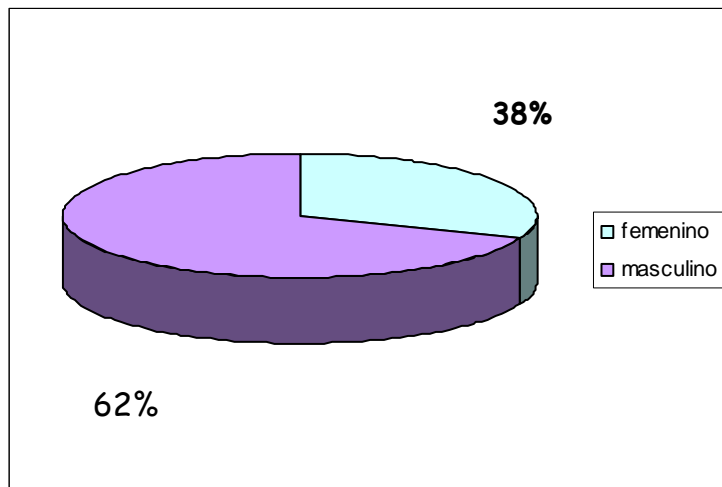
- Respiratorio: Practice Guidelines for the management of community – acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America . Clinical Infectious Disease 2000;31:347-82.
- Génito urinario: Urinary Tract Infections. Prim Care Clin. Office Pract. 2003; 30 :41-61
- Vascular (Infección asociada a Catéteres y Flebitis): IDSA Guidelines for management of intravascular catheter-related infections. 2001;32:1249
- Gastrointestinal: “Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea”. IDSA Guidelines. 2001; 32:331–50
- Perianal: abscesos/fístula: colección purulenta en la región recto anal, dolor pulsátil intenso, que aumenta al sentarse o deambular independiente del hábito evacuatorio, drenaje purulento, área eritematosa e indurada localizada, puede haber fluctuación, fiebre. (Farreras 2002)
- Piel: herpes hemorrágicos/celulitis: área cutánea eritematosa, edema y dolorosa con bordes pocos definidos, adenopatía regional. Puerta de entrada: traumatismo, lesiones cutáneas subyacentes, úlceras, forúnculos. Con Tzank positivo para herpes y/o rescate microbiológico de cultivo local respectivamente. Cellulitis Morton N. Swartz.N Engl J Med 2004;350:904-12
- Orofaringeo: faringitis, faringoamigdalitis, gingivitis y úlceras mucosas.

## Resultados

Los datos correspondientes a los 45 pacientes evaluados se resumen a continuación:

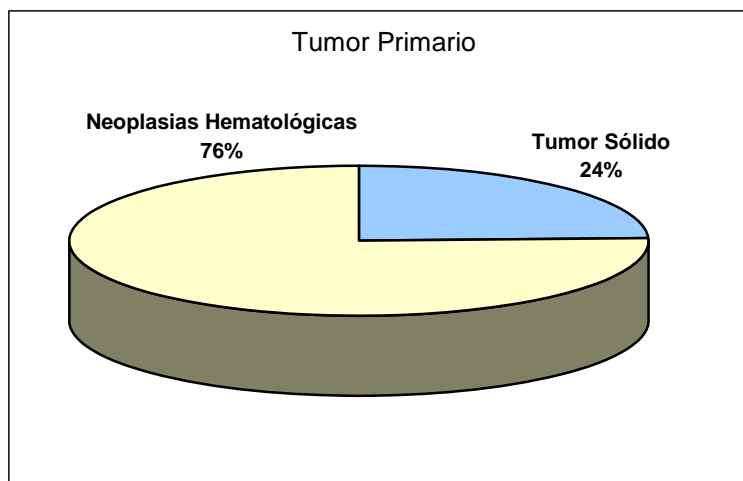
◆ **Edad:** 40,615 años (promedio 6 desvío estándar). Mediana: 38 años.

◆ **Sexo**



◆ **Tipo de Neoplasia**

El 24% de los pacientes neutropénicos correspondían a quimioterapias de tumores sólidos: cáncer de ovario, laringe, mama, útero, testículo e Ewing. El 76% fueron secundarios a tratamientos de neoplasias hematológicas como leucemias y linfomas.



◆ **Laboratorio inicial:**

- Hematocrito: (promedio y desvío estándar) 28.6 5 %
- Glóbulos Blancos: (promedio y desvío estándar) 3256 160 glóbulos/mm<sup>3</sup>
- Plaquetas: (promedio y desvío estándar) 91.000 6 35.000 células/mm<sup>3</sup>  
Mediana: 76.000 células/mm<sup>3</sup> Rango: 487.000 células/mm<sup>3</sup>

◆ **Tiempo transcurrido desde el último ciclo de quimioterapia** fue de 964 días.  
(promedio 6 desvío estándar). Rango: 17días

◆ **Duración de la neutropenia** de 10 6 5 días, (promedio 6 desvío estándar).

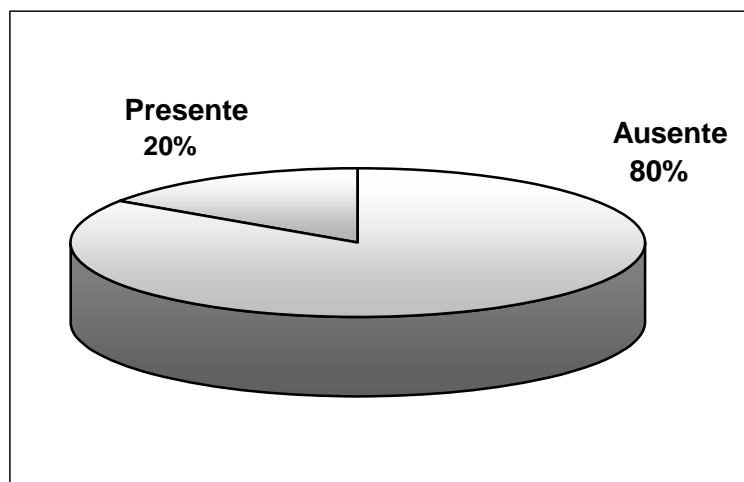
◆ **Mortalidad** 14 %.

◆ **Presencia de Foco**

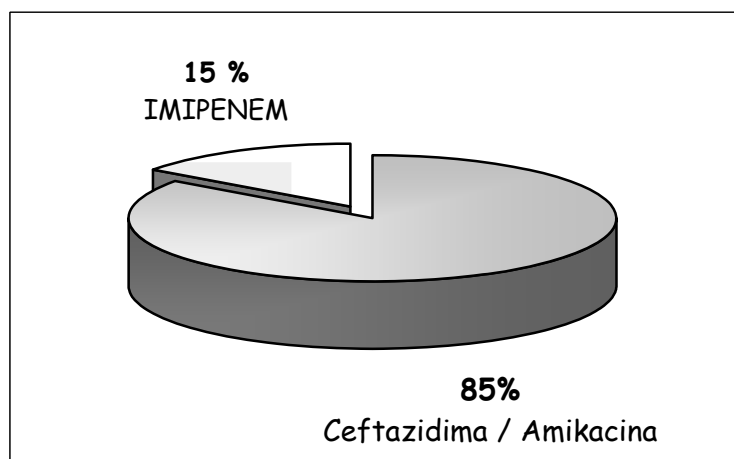
<b>Sin Foco</b>	<b>44 %</b>
<b>Con Foco</b>	<b>56 %</b>
* Piel	12 %
* Perianal	10%
* Vascular (catéteres y flebitis)	7 %
* Gastrointestinal y Génitourinario	8 %
* Orofaringeo	14.5 %
* Respiratorio	4.5 %

	<i>fa</i>	<i>fr</i>
Sin foco clínico ni bacteriológico	20	44 %
Con foco clínico aislado	9	20 %
Con foco bacteriológico aislado	6	13 %
Con foco clínico y bacteriológico	20	23%
TOTAL	45	100%

◆ Inestabilidad Hemodinámica



◆ Tratamiento Empírico Inicial Indicado



**Asociado a otros antibióticos:**

- Vancomicina 31%
- Clindamicina 14 %
- Metronidazol 14%
- Anfotericina: 8.5 %
- Penicilina 5.7 %
- Aciclovir 2.8%

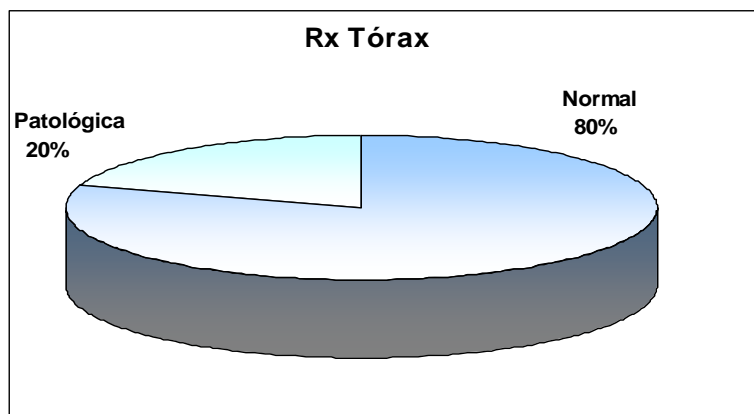
◊ La **necesidad de rotación o cambio del tratamiento empírico inicial** fue del 88 %.

◊ **Duración de la antibioticoterapia** fue de: 136 7 días.

◊ **RX Tórax**

Alteración del parénquima pulmonar: \* nueva con respecto al patrón basal de comparación.

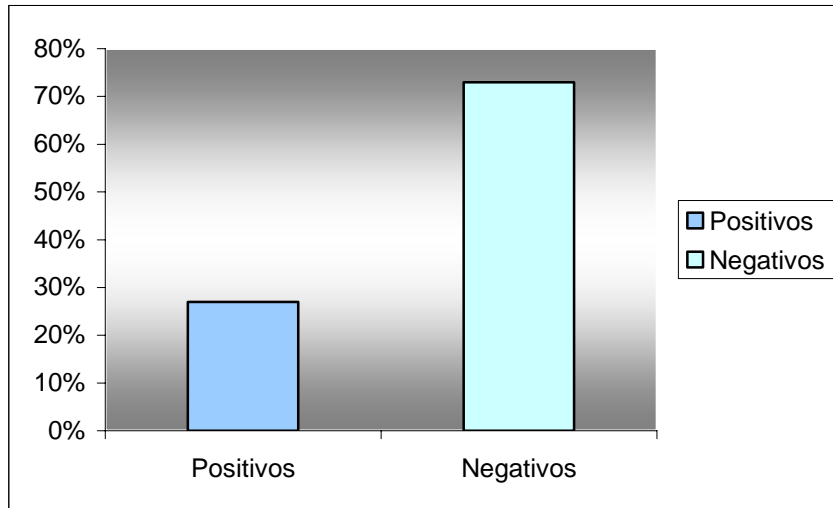
\* que desaparece posterior al tratamiento específico.



◇ Rescate Microbiológico

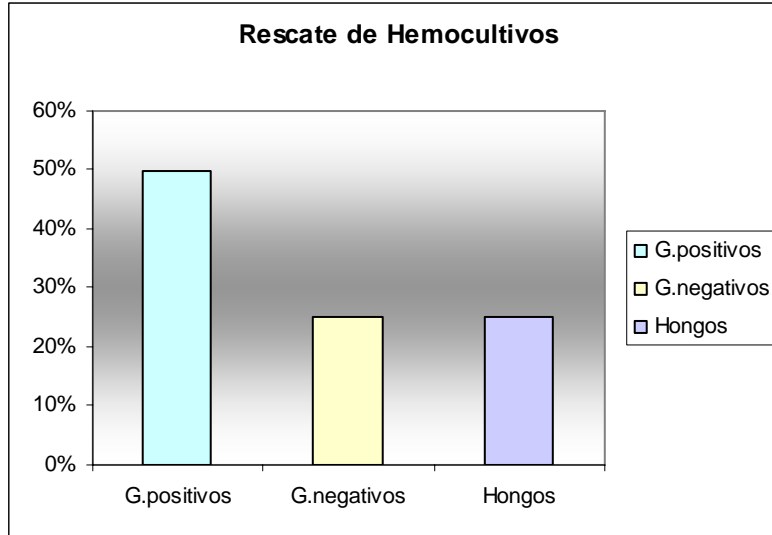
- Hemocultivos

El 73 % de los hemocultivos fueron negativos y el 27 % positivos.



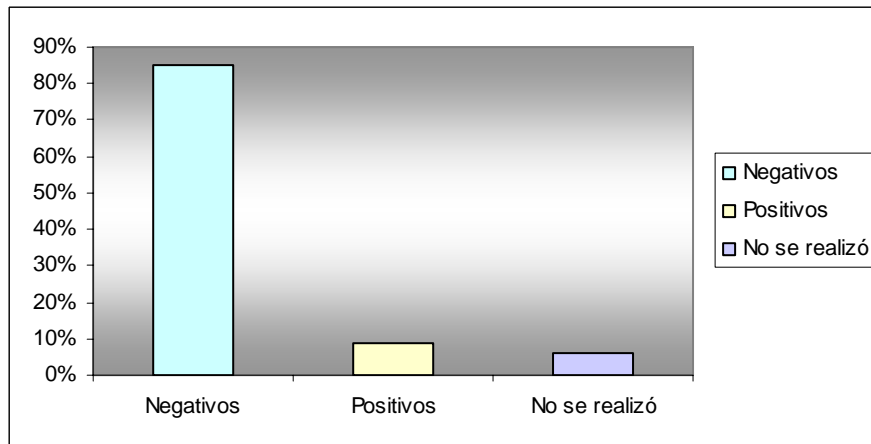
En el 50% de los hemocultivos positivos se rescataron microorganismos Gram positivos, Streptococo viridans 17 %, Streptococo sanguis 8% Streptococos alfa hemolíticos mitis 8 %, Stafilococos aureus 17%. En el 25 % microorganismos Gram negativos Pseudomona no Aeruginosa (Burkholderia piquetti) 50% y Escherichia Coli 50%. El rescate de hongos constituye el 25%, se aisló Cándida (albicans y no albicans) encontrándose también en los retrohemocultivos correspondientes. No se aislaron anaerobios.





- Urocultivos

Sólo el 6% de los urocultivos realizados fueron positivos, se rescataron Escherichia Coli y Acinetobacter Baumani.



De la totalidad de los exudados faringeos realizados por presentar signo sintomatología, 3/8, el fueron positivos a Streptococo Beta hemolítico grupo A; 5/8 presentó flora habitual de fauces.

Se tomaron 13 cultivos locales en áreas con sospecha clínica de celulitis, 10/13 fueron negativos, 1/13 positivo con rescate de Serratia , 1/13 positivo a SAMR y 1/13 positivo a SAMS.

## Discusión

En la evaluación de los factores de riesgo, el principal predictor relativo a la enfermedad de base es la duración y la severidad de la neutropenia, que constituye un punto importante a la hora de clasificar a estos pacientes para definir posteriormente conductas terapéuticas; siendo la muestra estudiada pacientes de moderado y alto riesgo por ser en su mayoría 76% secundarias a neoplasias hematológicas.

Un factor de riesgo independiente lo constituye el *valor absoluto de neutrófilos* hallados en el laboratorio realizado inicialmente ya que es inversamente proporcional al riesgo de infección. Éste aumenta cuando el recuento de neutrófilos es menor a 1000/mm<sup>3</sup>, incrementándose significativamente cuando es menor a 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>; pudiendo alcanzar hasta un 60% de infecciones con recuentos menores a 100 neutrófilos/mm<sup>3</sup>.

En nuestro estudio el recuento de glóbulos blancos en promedio fue 3256 160 glóbulos/mm<sup>3</sup> permitiendo categorizar a nuestros pacientes en el grupo de alto riesgo para la adquisición de infecciones. Algunos autores incluyen como factor de riesgo el nadir, dentro de los primeros 10 días posteriores a la finalización de la quimioterapia, siendo la media de nuestra muestra de 9 días.

Además deben considerarse otros factores de comorbilidad como (hipotensión, falla renal, hepática, respiratoria, sangrado incontrolable, deterioro de la conciencia, deshidratación, etc) a la hora de decidir conductas; el 20 % de nuestros pacientes presentaron inestabilidad hemodinámica en el transcurso de su neutropenia febril.

La mortalidad hallada fue del 14 % correspondiéndose con la bibliografía para la categoría alcanzada por estos pacientes.

Por último quiero hacer una breve referencia a los factores socio-económico- culturales, de infraestructura tanto inherente al paciente y su contexto como del centro de atención y la accesibilidad al mismo, que ubica a la mayoría de nuestros pacientes en un grupo de gran vulnerabilidad.

En el 56 % se evidenció foco, en piel, perianal, vascular, gastrointestinal y génitourinario, orofaríngeo, respiratorio.

En el 44 % no se pudo identificar foco clínico y/o microbiológico evidente durante la internación. Correspondiéndose con la bibliografía que estima que aproximadamente en el 50% no se podrá documentar una infección, probablemente la tengan y respondan al tratamiento empírico inicial.

La gran mayoría de nuestros pacientes son de moderado y alto riesgo, requiriendo hospitalización y rápida administración del tratamiento empírico inicial, que deberá ser en la mayoría de los casos por vía parenteral y a dosis máximas. Al momento de seleccionar la terapia se deberá tener en cuenta la realización de profilaxis recientes, infecciones previas y las recomendaciones específicas de cada centro de referencia y patrones de resistencia por ejemplo prevalencia de estafilococo aureus meticilino resistente (SAMR), enterococo resistente a vancomicina, (ERV), etc. Lamentablemente en nuestro hospital no contamos con el análisis de nuestros datos en relación a la epidemiología local.

Pero debido a la situación epidemiológica (nuevas especies emergentes de microorganismos Gram positivos y otros resistentes a vancomicina) que se vive en centros donde se han realizado dichos estudios, es que quiero hacer hincapié en la necesidad cada vez mayor de utilizar racionalmente los antibióticos en general y la vancomicina en particular.

Debido a que en el algoritmo inicial de tratamiento debemos cuestionarnos a cerca de su uso, me parece pertinente mencionar que las situaciones clínicas que requieran su utilización inicial **son pocas y cada vez menos.**

La declaración de IDSA recomienda:

\* **sospecha de infección de catéter.**

\* **colonización de microorganismos penicilina o cefalosporina resistente o historia de colonización por SAMR.**

\* **Microorganismos Gram positivos no especificados en nuestra bacteriología.**

\* **Hipotensión.**

El tratamiento empírico inicial instaurado correspondió en un 85% a Ceftazidima-Amikacina y un 15 % a Imipenen como monoterapia. El 31 % presentó criterios de Vancomicina fundamentados en su mayoría en sospecha de infección de catéter y/o compromiso hemodinámico.

Un 8.5% de los pacientes requirieron Anfotericina en el tratamiento empírico inicial debido al antecedente de infecciones fúngicas documentadas en ciclos quimioterápicos previos y un 2.8 % requirieron Aciclovir por presentar lesiones ulceradas y vesículas hemorrágicas, compatibles con lesiones herpéticas posteriormente confirmadas con Tzank, tomadas al momento del ingreso a la neutropenia.

La necesidad de rotación o cambio del tratamiento empírico inicial de antibióticos al plan empírico inicial fue del 88 % directamente relacionado con la prolongación de la neutropenia, de la persistencia de la fiebre y/o identificación del rescate microbiológico.

La realización de la RX de Tórax al ingreso, es controvertida, algunos autores plantean que si el paciente está asintomático y se va a hospitalizar se podrían detectar a través del examen físico minucioso pequeños cambios, que no la justificarían en forma rutinaria.

Sin embargo presenta valor a la hora de categorizar nuestro huésped.

Se consideró RX Tórax patológica cuando se hallaron alteraciones parenquimatosas nuevas en relación a imágenes previas a la neutropenia y/o cuando en caso de no disponerse de antecedentes imagenológicos se presentaba una alteración que respondía satisfactoriamente al tratamiento. En ambos casos en asociación a signo sintomatología respiratoria.

En nuestro hospital la realizamos rutinariamente con el propósito también de poder establecer comparaciones ante eventuales complicaciones futuras, debido a la complejidad y alta frecuencia de internaciones de estos pacientes, observándose sin alteraciones en un 80% de los pacientes y patológica en el 20% al ingreso.

En los hemocultivos se obtuvo rescate en el 27 %, siendo el 73 % negativos. El 50 % de las infecciones documentadas correspondían a microorganismos Gram positivos, en su mayoría Estreptococos seguidos de Estafilococos. Un 25 % atribuido a Gram negativos, Escherichia coli y Pseudomonas, correspondiéndose con la bibliografía. El rescate de hongos constituye el 25%, se aisló Cándida (albicans y no albicans), ambos casos en pacientes con neutropenias prolongadas mayor a 21 días. No se aislaron anaerobios.

En centros donde se han realizados estudios informan una colonización con **enterococo resistente a vancomicina** de aproximadamente el 5-6% de los pacientes con neoplasias hematológicas malignas y trasplantados de médula ósea. Han encontrado una alta colonización en pacientes portadores de leucemias, linfomas y trasplantados.

El 25 a 30 % de los pacientes colonizados presentarán una bacteriemia a VRE durante o finalizada la quimioterapia y la colonización de materia fecal si bien solo tiene un valor predictivo positivo del 30%, el negativo es de 100%. Han demostrado que nunca han tenido bacteriemia sin colonización previa.

Las infecciones **polimicrobianas** son frecuentemente subestimadas debido a que nos focalizamos en las producidas por microorganismos Gram positivos, negativos y anaerobios, exclusivamente. Constituyen de 12 al 25 % aproximadamente de las infecciones microbiológicamente documentadas dependiendo de los centros.

Generalmente son de tejidos profundos (neumonías, enterocolitis, infecciones perirectales) pero pueden también rescatarse en bacteriemias.

Presentan alta morbimortalidad y representan un porcentaje significativamente mayor si se tienen en cuenta en conjunto con las producidas por Gram negativos, ya que en un 80% se logran aislar éstos últimos.

Debido al cambio en los patrones de resistencia de microorganismos Gram positivos, negativos, hongos y virus es que más que nunca debemos jerarquizar la necesidad de conocer patrones de resistencia y susceptibilidad del centro en el que nos encontramos trabajando, que van a determinar la elección del tratamiento empírico inicial. Para ello se requiere un equipo interdisciplinario, donde sea prioridad y objetivo de dicho equipo de salud, el estudio de su epidemiología.

## Conclusiones

- \* Tener presente siempre a la neutropenia como una emergencia infectológica constante y sostenida.
- \* El rescate microbiológico hallado en nuestro hospital fue similar a las recomendaciones de las guías internacionales disponibles lo que nos habilitaría a utilizarlas en forma racional manteniendo una actitud crítica ante cada paciente particular.
- \* Quisiera destacar la necesidad de una evaluación constante de estos pacientes, es decir **varias veces en el día**, debido a su vulnerabilidad y a la velocidad con que se presentan los cambios clínicos, para adelantarnos a las potenciales complicaciones.
- \* La gran mayoría de nuestros pacientes son de moderado y alto riesgo; se presentaron muy escasos categorizados de bajo riesgo, pasibles de tratamiento oral y ambulatorio, pero cuando se evaluaron determinantes para tomar dicha compleja decisión como factores socio-culturales, medioambientales, familiares, de infraestructura hospitalaria que garanticen adherencia, seguimiento y vigilancia en la mayoría de los casos no se pudieron garantizar estas medidas y observando que no era factible un monitoreo constante de los mismos es que finalmente todos se han hospitalizado.
- \* En las neutropenias pronlogadas el riesgo de adquirir infecciones fúngicas, constituyen un grave problema al igual que su diagnóstico y tratamiento.
- \* Aunque los anaerobios se aislan poco debemos considerarlos en abscesos intraabdominales y perirectales.
- \* Considerar las infecciones polimicrobianas.
- \* Importancia de realizar estudios de materia fecal en pacientes de alto riesgo a causa del aumento de la frecuencia de infección de especies de Enterococos resistentes a la vancomicina.

Propongo la realización de fichas personales con antecedentes de profilaxis, tratamientos quimioterápicos realizados, infecciones previas en caso que existieran y rescates microbiológicos. Debido a que en nuestra ciudad no se cuenta con un sistema de historia clínica unificado y centralizado, accesible desde distintos centros de atención y para estos pacientes disponer de esta información es sumamente valioso.

## **BIBIOGRAFÍA**

- \* Dr. Roberto Parodi; Prof Dr. Alcides Greca. El paciente Neutropénico Febril. Terapéutica Clínica- Carlos Battagliotti- Alcides Greca. Pág:500-511. Edición Corpus, 2005.
- \* Hughes WT, Armstrong D; Bodey, GP et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. CID 2002; 34:730-751.
- \* Infecciones en el paciente neutropénico. Protocolos Clínicos S.E.I.M.C pag web: [www.seimc.org/protocolos/clinicos/proto11](http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/proto11)
- \* Prof Dr. Greca, Alcides. La Resistencia Bacteriana y los Nuevos Antibióticos. VI jornadas Internacionales de Medicina Interna-X Jornadas de Medicina Interna del Litoral Argentino. Actualizaciones
- \* Uptodate 12.3
- \* Hughes WT, Armstrong D; Bodey, GP et al.1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with unexplains fever. Guidelines for the infectious diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997;25:551-573 .
- \* Kenneth V.I. Rolston et al. Managing Patients With Neutropenic Fever: Challenges in the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive Cocci and Gram-Negative Bacilli:
- \* Corey L, Boreckh M. Persistent fever in patients with neutropenia. N Eng J Med 2002; 346(4):222-224
- \* Steven Holland, John Gallin. Trastornos de los Granulocitos y Monolitos. Harrison 16a Edición. Principios de Medicina Interna. Cap: 55 pág:391-401.
- \* Robert Finberg. Infecciones en los Pacientes con Cáncer. Harrison 16a Edición. Principios de Medicina Interna. Cap: 72 pág: 548-557
- \* Prof Dr. Alcides Greca. Uso racional de Antibióticos Terapéutica clínica - Carlos Battagliotti- Alcides Greca. Edición Corpus, 2005.
- \* Peter G. Pappas,<sup>1</sup> John H. Rex,<sup>2</sup> Jack D. Sobel,<sup>3</sup> Scott G. Filler,<sup>4</sup> William E. et al. Guidelines for Treatment of Candidiasis. Clinical Infectious Diseases 2004; 38:161–89.
- \* Clare A. Dykewicz. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients.. CID 2001;33:139-44
- \* Richard L. Guerrant,<sup>1</sup> Thomas Van Gilder,<sup>2</sup> Ted S. Steiner,<sup>3</sup> Nathan M. et al. "Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea". 2001; 32:331–50
- \* Morton N. Swartz et al. Cellulitis . N Engl J Med 2004;350:904-12

- \* Jack Sobel et al. Practice Guidelines for the Treatment of Fungal Infections. CID 2000;30:652.
- \* David Stevens et al. Practice Guidelines for Diseases Caused by Aspergillus. CID 2000;30:696-709
- \* Fridkin SK, Jarvis WR. C. Microbiol. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Rev. 1996;9:499-511.
- \* E Pfaller MA et al. Epidemiology and control of fungal infections. CID. 1994;19 (suppl1):S8-S13.
- \* Elias J. Anaissie. Fungal Infections: Epidemiology and Drug-Resistance Trends in the Immunocompromised Patient.
- \* David N. Gilbert, Robert C. Moellering, The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2005, 35 edición, page 42-43



## **ANEXO I**

### **Neutropenia Febril**

Fiebre es definida como un registro de temperatura axilar mayor o igual a 38.3°C o un temperatura mayor o igual 38 °C durante 1 hora. Neutropenia es definida como el recuento de neutrófilos menor a 500 cél/mm<sup>3</sup>, o un recuento menor a 1000 cél/mm<sup>3</sup> con un descenso estimado en las próximas horas de 500 cél/mm<sup>3</sup>.

### **Inestabilidad Hemodinámica**

La hipotensión fue definida por al menos un registro de presión:

- menor a 90 mmHg de presión sistólica.
- Presión arterial media menor a 70 mmHg.
- Disminución de la presión sistólica 30 mmHg por debajo de sus cifras habituales

### **Tabla I Anexo I**

<b>Alto Riesgo</b>	<b>Moderado Riesgo</b>	<b>Bajo Riesgo</b>
Neutropenia mayor a 14 días	7 – 14 días	Menor a 7 días
Neoplasia hematológica	Tumor sólido	Tumor sólido
Neoplasia activa		Remisión
TPH alogénico	TPH autólogo	QT convencional
Comorbilidad significativa	Mínima comorbilidad	No comorbilidad
Inestabilidad clínica	Estable	Estable