

Valoración inicial del paciente neutropénico con fiebre: cuantificación del riesgo

Lourdes Vázquez^a y José Elías García^b

^aServicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

^bServicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca. España.

La infección en el huésped deprimido supone una situación clínica de gravedad por su alta morbimortalidad, y es una de las complicaciones más frecuentes del paciente con cáncer. En los pacientes tratados con quimioterapia, el riesgo de infección depende fundamentalmente de la duración y la intensidad de la neutropenia. Es fundamental evaluar cuáles son los patógenos involucrados con mayor probabilidad para iniciar el tratamiento *a priori* más adecuado, así como la situación clínica general del paciente, que nos obligará a realizar un tratamiento más o menos agresivo desde el inicio, teniendo en cuenta que es posible el manejo domiciliario en el grupo de pacientes considerado de "bajo riesgo" de presentar complicaciones. Podremos conocer estas cuestiones evaluando los antecedentes y la historia clínica del paciente, mediante la exploración física y a partir de los datos del laboratorio y las exploraciones radiológicas. El inicio precoz de la antibioterapia de amplio espectro adaptada al riesgo del paciente es crucial.

Palabras clave: Fiebre. Neutropenia. Infección. Factores de riesgo.

Initial evaluation of febrile neutropenic patients: risk quantification

Infection in immunocompromised hosts represents a serious clinical situation due the high morbidity and mortality it produces and is one of the most frequent complications in patients with cancer. In patients treated with chemotherapy the risk of infection mainly depends on the duration and intensity of neutropenia. It is essential to evaluate which pathogens are involved so that the most appropriate treatment can be selected *a priori*, as well as to determine the patient's general clinical status so that more or less aggressive treatment can be provided from the beginning, bearing in mind that "low risk" patients can

be managed in the home. These questions can be determined by evaluating the patient's clinical history, physical examination, laboratory investigations, and radiological tests. Prompt initiation of broad-spectrum antibiotic therapy adapted to the the patient's risk is crucial.

Key words: Fever. Neutropenia. Infection. Risk factors.

Introducción

Las complicaciones infecciosas son una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes hematológicos con neutropenia, especialmente en la inducida por quimioterapia antineoplásica¹. El paciente neutropénico merece una consideración especial por su gran susceptibilidad a las infecciones, que pueden ser muy graves y progresar rápidamente, incluso en ausencia de los signos y síntomas clásicos de infección, debido a la carencia de neutrófilos.

Durante los últimos 20 años se ha avanzado de forma paulatina en el diseño de estrategias diagnósticas y terapéuticas cada vez más eficaces para este grupo de pacientes. Hay que mencionar que el tratamiento de la neutropenia febril ha experimentado algunos cambios en la última década tras el reconocimiento de que los pacientes neutropénicos no son un grupo homogéneo, sino que se pueden categorizar en diferentes grupos de riesgo atendiendo fundamentalmente al tipo de infección, la enfermedad de base y otras afecciones asociadas, así como la intensidad del tratamiento^{2,3}.

Así, se ha introducido también de forma progresiva el concepto de "riesgo individual" como un factor que hay que tener en cuenta en el momento de decidir el manejo idóneo de un episodio concreto de neutropenia⁴.

Los pacientes con neutropenia y fiebre necesitan tratamiento antibiótico urgente, por lo que deben ser evaluados con celeridad. Algunas características de estos pacientes influyen de manera sustancial en las manifestaciones clínicas de las infecciones. Así, la neutropenia impide o reduce los fenómenos de inflamación, lo que se plasma en una menor expresión clínica y radiológica de algunas infecciones. Es importante saber que algunos pacientes empeoran clínica y/o radiológicamente coincidiendo con la recuperación de cifras adecuadas de neutrófilos. Además, la trombocitopenia que presentan muchos pacientes con hemopatías malignas favorece, en algunas circunstancias, el sangrado tisular —sobre todo con las infecciones fúngi-

Correspondencia: Dra. L. Vázquez.
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario de Salamanca.
Paseo de San Vicente, 58-182.
37007 Salamanca. España.
Correo electrónico: lvazlo@usal.es

cas—, lo que puede tener consecuencias graves (hemoptisis, hemorragia intracraneal).

En los últimos años, además, debido a la estratificación del paciente según el riesgo, han surgido estudios que proponen alternativas al tratamiento convencional del episodio febril en el paciente neutropénico. Hasta ahora, éste consistía en el uso de antibioterapia de amplio espectro por vía intravenosa en régimen de hospitalización hasta la resolución de la fiebre y de la neutropenia. Las nuevas alternativas proponen el uso de fármacos por vía oral y de forma ambulatoria.

Evaluación del paciente con neutropenia febril

Historia clínica completa

Aparte de interrogar por los síntomas presentes, es importante conocer la historia de complicaciones infecciosas previas asociadas a la quimioterapia (determinadas infecciones tienden a recurrir en posteriores periodos neutropénicos: candidiasis invasiva, *Clostridium difficile*...), la medicación asociada (p. ej., el uso de corticoides, que aumenta el riesgo de patógenos oportunistas, como *Pneumocystis carinii*), y el tipo de quimioterapia y los días transcurridos desde su administración, para poder estimar el grado y la duración de la neutropenia (tabla 1).

Examen físico meticuloso

Es preciso hacerlo al inicio, y repetirlo diariamente mientras dure la neutropenia (tabla 1).

Una de las características del paciente con neutropenia febril es la ausencia de hallazgos físicos (aparte de la fiebre) o su presencia en grado mínimo. Debido a la ausencia de respuesta inflamatoria, los típicos signos clínicos de infección pueden estar enmascarados, quedando como únicos hallazgos el eritema y el dolor.

La exploración física será completa e incluirá lo siguiente:

— Piel y uñas: puede tratarse de la puerta de entrada a una infección sistémica o una lesión característica de infección sistémica (p. ej., ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa*).

— Cavidad oral, orofaringe y senos paranasales: presencia de mucositis, gingivostomatitis, aftas (riesgo de infección por *Streptococcus viridans*, anaerobios u hongos).

— Pulmonar: una de las localizaciones más graves de infección, ya sea primaria o secundaria.

— Abdomen (enterococos, *Escherichia coli*, *Clostridium* spp.), linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.

— Salidas de vías venosas y catéteres, heridas quirúrgicas y áreas de biopsia. Agente más frecuente: *S. epidermidis* (incluir la palpación).

— Región perianal: son localizaciones de potenciales fuentes de infección por aerobios gramnegativos y anaerobios (incluir la inspección y la palpación).

— Exploración neurológica y fondo de ojo: considerar una endoftalmitis candidiásica en pacientes fungémicos con catéteres venosos centrales si presentan visión borrosa o escotomas.

Análítica y exploraciones complementarias

La evaluación inicial debe incluir:

— Hemograma completo con diferencial de leucocitos.

— Bioquímica con enzimas hepáticas y función renal.

— Al menos dos muestras para hemocultivos de diferentes puntos (incluido uno de la vena periférica y de cada luz del catéter venoso central si lo hay)⁸.

— Urinocultivo.

— Radiografía de tórax: hay que tener en cuenta que debido a la neutropenia se puede retrasar la aparición del infiltrado.

— Estudios microbiológicos: muestras para cultivo de esputo, lesiones cutáneas sospechosas, heces (y toxina de *Clostridium difficile*) si se presenta diarrea, líquido pleural o peritoneal o cultivo de punta de catéter. Hay que realizar serologías y detección de antígenos (*Legionella* spp., *Aspergillus* spp., *Candida* spp. y *Cryptococcus neoformans*).

En presencia de esofagitis, hay que realizar una endoscopia digestiva con toma de muestra para el cultivo y/o muestra para el estudio histológico (se presentan exudados blanquecinos en infección por *Candida*, y úlceras más frecuentemente por herpes o citomegalovirus).

— La punción lumbar no está indicada si no hay sospecha de meningitis, ya que la neutropenia no aumenta el riesgo de esta enfermedad y además puede asociarse con riesgo hemorrágico por la trombocitopenia.

— Otras exploraciones: la realización de una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM) dependerá de la clínica y la evolución de cada paciente. El rendimiento de la TC es mayor que la radiología simple ante sospecha de sinusitis, neumonía o diseminación fúngica abdominal (lesiones parenquimatosas en “ojo de buey” en la candidiasis hepatoesplénica), así como en la detección de neumonía bacteriana con radiografía de tórax normal. El hallazgo en la TC de un halo de menor atenuación que rodea un infiltrado pulmonar en un paciente con neutropenia grave es muy sugestivo de la aspergilosis. Cuando la neutropenia se recupera, la aparición de una cavitación en el interior del infiltrado constituye el llamado “signo de la media luna” (aunque no es patognomónico de aspergilosis). La bacteriemia representa la gran mayoría de las infecciones que se documentan microbiológicamente, y sólo el 35% de los pacientes con neutropenia febril presenta algún dato clínico o microbiológico que permita identificar la infección.

TABLA 1. Evaluación inicial del paciente neutropénico febril

Cronograma	Basal ^a	Seguimiento ^b	Final ^c
Historial médico	✓		
Evaluación clínica	✓	✓	✓
Pruebas de laboratorio	✓	✓	✓
Estudios bacteriológicos	✓	(✓)	(✓)
Estudios serológicos	✓		
Estudios radiológicos	✓	(✓)	(✓)
Valoración de la efectividad		✓	✓
Valoración del uso de recursos		✓	✓

^aDía 1.

^bHasta la curación o el fracaso. Evaluación a las 72 y/o 96 h.

^cHasta 7 días tras finalizar el tratamiento en pacientes curados.

✓: obligatorio; (✓): si procede.

Factores de riesgo

El éxito de pautas de tratamiento alternativas depende fundamentalmente de la selección correcta de los pacientes y esto ha sido posible gracias a los estudios que permitieron establecer el riesgo de los episodios febriles y de la neutropenia propiamente dicha, basados en modelos estadísticos formales y en ensayos clínicos⁹⁻¹².

Los trabajos de Talcott et al¹⁰⁻¹² han permitido el establecimiento de grupos de riesgo entre los pacientes neutropénicos febriles. Estos autores desarrollaron un modelo predictivo para identificar a los pacientes de bajo riesgo por medio de un análisis retrospectivo (n = 261), que posteriormente validaron en un estudio prospectivo con 444 pacientes.

Talcott et al desarrollaron unos modelos de predicción de morbilidad y mortalidad en pacientes con neutropenia febril y los dividieron en los siguientes grupos¹⁰⁻¹²:

Alto riesgo

Los pacientes presentan complicaciones en más del 30% de los casos:

1. Pacientes ingresados en el momento de desarrollar la neutropenia febril (generalmente con un tumor hematológico y trasplante de médula ósea).

2. Pacientes ambulatorios con comorbilidad (hipotensión, disfunción orgánica, alteración mental, sangrado incontrolado...).

3. Pacientes ambulatorios con neoplasia en progresión.

Bajo riesgo

Los pacientes presentan complicaciones en el 5% de los casos. Este grupo representa el 40% de todas las neutropenias febriles y el 60-70% de los pacientes ambulatorios.

4. Pacientes ambulatorios sin comorbilidad y neoplasia controlada (tabla 2).

Más recientemente, la Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte en Cáncer (MASCC) ha desarrollado un sistema de puntuación para identificar a los pacientes de bajo riesgo, que con relación a la clasificación de Talcott presenta mayor sensibilidad, a costa de una pérdida en especificidad (tablas 3 y 4).

Revisaremos ahora los distintos factores de riesgo considerados por distintos grupos de investigadores.

Riesgo relativo de la enfermedad de base

El factor o predictor de riesgo principal es la duración y la gravedad de la neutropenia; así, se ha definido una neutropenia de bajo riesgo cuando ésta dura menos de 7 días, de riesgo moderado entre 7 y 14 días, y de alto riesgo cuando persiste más de 14 días (tabla 5). La duración de la neutropenia es sólo una parte de la evaluación de los factores de riesgo, como quedó establecido en los estudios de Talcott et al¹⁰⁻¹². Algunos autores incluyen la aparición del nadir dentro de los primeros 10 días después de la quimioterapia como factor de riesgo que cabe tener en cuenta¹³. La duración y la intensidad de la neutropenia estará determinada por el tipo de enfermedad de base (tumor sólido frente a neoplasia hematológica), el estado de la enfermedad de base (actividad, remisión, etc.) y el tipo de tratamiento quimioterápico recibido (quimioterapia convencio-

TABLA 2. Modelo de índice de riesgo de Talcott et al

Grupo	Definición
1	Pacientes ingresados en el momento de desarrollar la neutropenia febril (generalmente con un tumor hematológico y trasplante de médula ósea)
2	Pacientes ambulatorios con comorbilidad (hipotensión, disfunción orgánica, alteración mental, sangrado incontrolado...)
3	Pacientes ambulatorios con neoplasia en progresión
4	Pacientes ambulatorios sin comorbilidad y neoplasia controlada

Modificado de Talcott et al¹⁰⁻¹².

TABLA 3. Guía para la identificación de pacientes neutropénicos febriles con bajo riesgo de complicaciones y mortalidad

Características	Puntuación
Extensión de la enfermedad:	
Asintomático o síntomas leves	5
Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de EPOC	4
Tumor sólido y ausencia de infección fúngica	4
Ausencia de deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad < 60 años	2

Una puntuación ≤ 21 indica que el paciente probablemente tiene bajo riesgo para las complicaciones y la mortalidad. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Modificado de Klastersky et al⁹.

TABLA 4. Comparación de los modelos predictivos de riesgo de Talcott y de Klastersky (MASCC) para pacientes neutropénicos febriles

Características	Talcott et al	MASCC
Pacientes de bajo riesgo	26%	63%
Valor predictivo positivo	93%	91%
Valor predictivo negativo	23%	36%
Especificidad	90%	68%
Sensibilidad	30%	71%
Mortalidad y bajo riesgo	3 (3%)	4 (1,6%)

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

Modificado de Klastersky⁴.

TABLA 5. Factores de riesgo en relación con enfermedad de base

Alto riesgo	Riesgo moderado	Bajo riesgo
Neutropenia > 14 días	7-14 días	< 7 días
Neoplasia hematológica	Tumor sólido	Tumor sólido
Neoplasia activa		Remisión
TPH alogénico	TPH autólogo	Quimioterapia convencional
Comorbilidad significativa	Mínima comorbilidad	Sin comorbilidad
Inestabilidad clínica	Estable	Estable

TPH: trasplante hematopoyético.

nal, trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico). En general, la quimioterapia ambulatoria estándar para los tumores sólidos produce una menor toxicidad medular que la quimioterapia para neoplasias hematológicas.

Riesgo relativo del proceso infeccioso

Otra parte del análisis de decisión está determinado por el proceso infeccioso en sí.

Deberemos tener en cuenta si la adquisición ha sido intrahospitalaria, que conlleva un mayor riesgo que el de la adquisición comunitaria. Asimismo, debemos distinguir entre el síndrome febril de etiología desconocida, es decir, no documentado clínica ni microbiológicamente, frente al síndrome febril con filiación clínica o microbiológica. En este caso, el riesgo estará determinado por la entidad clínica (la neumonía clínicamente detectada implica un riesgo elevado) y/o por la patogenicidad del microorganismo responsable.

Riesgo relativo de enfermedades asociadas y repercusión clínica

Por último, la edad, el estado de salud previo del paciente, las enfermedades asociadas y la repercusión clínica en la fase inicial del cuadro infeccioso (comorbilidad, hipoten-

sión, deshidratación, insuficiencia renal, respiratoria o hepática, alteración del nivel de conciencia, etc.) son determinantes en la selección de los pacientes. En este apartado se debería incluir la respuesta inicial al tratamiento¹⁴⁻¹⁷.

Como ya hemos mencionado, algunos autores consideran que en las primeras 12 h tras la presentación de los síntomas se puede hacer una valoración del riesgo que permita predecir el pronóstico, incluidas las complicaciones secundarias al proceso infeccioso y la mortalidad.

Incluso, en opinión de los autores más audaces, se debe ser muy estricto a la hora de categorizar a los pacientes dentro del grupo de bajo riesgo, sobre todo si esto implica la posibilidad de un tratamiento ambulatorio^{18,19}. Así, estos autores consideran que hasta que dispongamos de más estudios, sólo se debe considerar candidatos a tratamiento ambulatorio a los pacientes estables, con tumores sólidos, con síndrome febril de adquisición extrahospitalaria y con una duración prevista de la neutropenia de menos de 7 días.

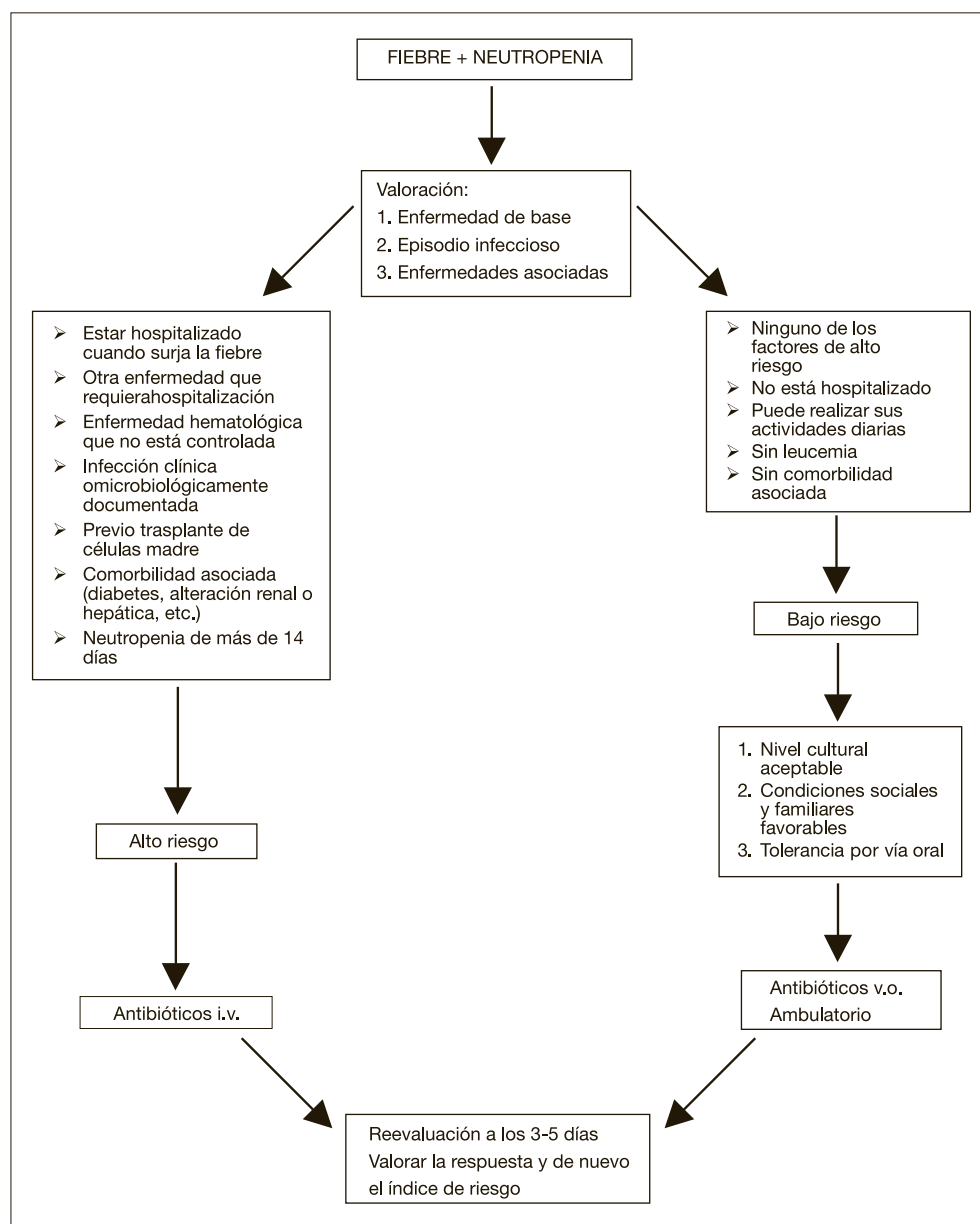


Figura 1. Algoritmo de valoración del riesgo en un paciente neutropénico febril.

Por último, y no menos importante, además de evaluar o categorizar a los pacientes según los factores de riesgo enumerados, en el caso de considerar el tratamiento ambulatorio, deberemos tener en cuenta los factores socio-culturales y de infraestructura del centro que aseguren la capacidad de colaboración (fig. 1).

Conclusiones

Aunque los índices de mortalidad debida a la neutropenia febril han disminuido, los nuevos patrones epidemiológicos y microbiológicos continúan desafiando a los clínicos. Por tanto, todo paciente neutropénico febril debe ser valorado según los modelos de predicción de riesgo; hay que establecer el "riesgo individual" y así decidir el tratamiento más adecuado.

Los pacientes neutropénicos febriles constituyen una población heterogénea, teniendo en cuenta los factores de riesgo para las complicaciones dentro de cada episodio infeccioso. Este reconocimiento de la estratificación del riesgo ha conducido a la aparición de cambios en el tratamiento de estos pacientes, incluido el modo de administración de la terapia antimicrobiana (oral o intravenosa), y del ajuste del tratamiento (hospitalizado, hospital de día, ambulatorio). Esto destaca la necesidad de contar con un sistema internacional validado para identificar exactamente el riesgo, que permita realizar nuevas estrategias terapéuticas centradas en la comodidad y la calidad de vida de los pacientes, así como en el aumento de la eficacia.

Bibliografía

1. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004;100:228-37.
2. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med*. 1999;341:893-900.
3. Rolston KVI. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1999;29:515-21.
4. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39:32S-7S.
5. Bodey GP. Empirical antibiotic therapy for fever in neutropenic patients. *Clin Infect Dis*. 1993;17 Suppl 2:378-84.
6. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, Robert B, Rivera E, Lam T, et al. Outcomes of treatment pathways in out patient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004;12:657-62.
7. Fujii K, Aoyama M, Shinagawa K, Matsuo K, Takenaka K, Ikeda K, et al. Risk of neutropenic fever and early infectious complications after autologous peripheral blood stem cell transplantation for malignant diseases. *Int J Hematol*. 2002;76:186-91.
8. Kinnunen U, Syrjala H, Koskela M, Kujala P, Koistinen P. Continuous-monitoring blood culture screening system improves the detection of bacteraemia in neutropenic patients. *Scand J Infect Dis*. 1996;28:287-92.
9. 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.
10. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988;148:2561-8.
11. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992;10:316-22.
12. Talcott JA, Whalen A, Clark J, et al. Home antibiotic therapy for low-risk patients with fever and neutropenia: A pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol*. 1994;12:107-14.
13. Uys A, Rapoport BL, 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.
14. Viscio C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:377-82.
15. Johnson AP, Uttley AHC, Woodford N, George RC. Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3:280-91.
16. Blot F, Nitenberg G. High and low-risk febrile neutropenic patients. *Presse Med*. 2004;33:467-73.
17. Auner H, Zebisch A, Ofner P, Sill H, Linkesch W, Krause R. Evaluation of potential risk factors for early infectious complications after autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative diseases. *Ann Hematol*. 2005;84:532-7.
18. Rolston KVI. Expanding the options for risk-based therapy in febrile neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998;31:411-6.
19. Scott S. Identification of cancer patients at high risk of febrile neutropenia. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002;59:16S-9S.