

# Neutropenia febril en Pediatría: ¿qué punto de corte usar?

Paula Carolina Guzmán<sup>1</sup>

Juan Gabriel Ruiz<sup>2</sup>

## Resumen

**Objetivo.** Caracterizar los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer según el número absoluto de neutrófilos (menos de 500 células/mm<sup>3</sup> y de 501 a 1.000 células/mm<sup>3</sup>).

**Métodos.** Se evaluó una cohorte histórica de niños menores de 15 años con cáncer, manejados con quimioterapia en un hospital universitario de Bogotá. Se identificaron y caracterizaron todos los episodios de neutropenia febril en la cohorte, entre el 1º de enero de 2007 y el 30 de septiembre de 2010, analizando el número absoluto inicial de neutrófilos y el de cada episodio. Se consideró que el resultado era desfavorable si el paciente fallecía o requería manejo intrahospitalario por seis o más días. Se calcularon las densidades de incidencia para los resultados desfavorables y se compararon sus frecuencias según el conteo de neutrófilos mediante la prueba de ji al cuadrado ( $\chi^2$ ) o la exacta de Fisher.

**Resultados.** Se evaluaron 91 pacientes (44.551 días-paciente en riesgo) y se identificaron

## Abstract

**Objective:** To characterize the episodes of febrile neutropenia in children with cancer according to absolute neutrophil count (less than 500 cells/mm<sup>3</sup>, and between 501 to 1,000 cells/mm<sup>3</sup>).

**Methods:** We evaluated a historical cohort of children less than 15 years of age with cancer treated with chemotherapy in a university hospital in Bogotá between January 1, 2007, and September 30, 2010. All the episodes of febrile neutropenia observed in the cohort were identified and characterized, analyzing the initial count of absolute neutrophils and the outcome of each episode. It was considered that the outcome was unfavorable if the patient died or required hospital management by six or more days. Incidence densities for unfavorable outcomes were calculated and frequencies compared according to the count of neutrophils through the chi square ( $\chi^2$ ) or the Fisher's exact test.

1. Médica pediatra, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, y Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médico pediatra, M.M.Sc., Departamentos de Pediatría y de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Correspondencia:

Paula Carolina Guzmán  
pguzman@javeriana.edu.co

## Neutropenia febril

56 episodios de neutropenia febril, 48 (86 %) con número absoluto de neutrófilos menor de 500 células/mm<sup>3</sup> y ocho (14 %) con conteo entre 501 y 1.000 células/mm<sup>3</sup>. De todos los pacientes con neutropenia febril, 62 % presentaron resultados desfavorables, incluyendo un paciente fallecido. La frecuencia de resultados desfavorables fue similar en los casos con número absoluto de neutrófilos entre cero y 500 células/mm<sup>3</sup> y en aquellos entre 501 y 1.000 células/mm<sup>3</sup> ( $RR=1,29$ ,  $IC_{95\%} 0,63-2,66$ ;  $p=0,68$ ; prueba exacta de Fisher). La frecuencia de resultados desfavorables fue ligeramente mayor en tumores hematolinfoideos en tumores sólidos ( $RR=1,62$ ,  $IC_{95\%} 1,04-2,79$ ;  $p=0,067$ ).

**Conclusiones.** En nuestro medio consideramos adecuado establecer una neutropenia febril en pacientes oncológicos pediátricos con un número absoluto de neutrófilos menor de 1.000 células/mm<sup>3</sup> y no menor de 500 células/mm<sup>3</sup>, ya que el incremento en número de eventos es bajo (14 %) pero permite identificar cuatro eventos adicionales (13 % adicional) de resultados desfavorables.

**Palabras clave:** neutropenia, fiebre, pediatría.

**Results:** Ninety one patients (44,551 patient-days at risk) were identified, who presented 56 episodes of febrile neutropenia, 48(86%) with absolute neutrophil count less than 500 cells/mm<sup>3</sup> and eight (14%) with counts between 501 and 1,000 cells/mm<sup>3</sup>. Of all patients with febrile neutropenia, 62% had unfavorable outcomes, including a deceased patient. The frequency of adverse outcomes was similar in cases with absolute neutrophil counts between zero and 500 cells/mm<sup>3</sup> and in those between 501 and 1,000 cells/mm<sup>3</sup> ( $RR=1.29$ , 95%CI 0.63 to 2.66,  $p=0.68$ ; Fisher exact test). The frequency of adverse outcomes was slightly higher in solid tumors hemato-lymphoid tumors ( $RR=1.62$ , 95%CI 1.04 to 2.79;  $p=0.067$ ).

**Conclusions:** Using 1,000 cells/mm<sup>3</sup> as a cut-off level for febrile neutropenia allowed us to identify four additional patients with adverse outcomes, including one death. Therefore, we consider appropriate to use absolute neutrophil counts of less than 1,000 cells/mm<sup>3</sup> as a cut-off level to define febrile neutropenia in children.

**Key words:** neutropenia, fever, pediatrics.

## Introducción

En el paciente oncológico pediátrico que recibe tratamientos citotóxicos (quimioterapia y radioterapia), la neutropenia febril es una complicación frecuente que requiere manejo agresivo y costoso, y que tiene un riesgo significativo de muerte. Se define neutropenia como una disminución en el número total de neutrófilos circulantes inferior a los valores de referencia. En 1966, Bodey reportó una clara asociación entre el riesgo de presentar infección y el conteo absoluto de neutrófilos en pacientes con leucemia<sup>1</sup>. Desde entonces se ha definido neutropenia como un número absoluto de neutrófilos menor de 1.500 células/mm<sup>3</sup>, que se clasifica como leve (1001-1500 células/mm<sup>3</sup>), moderada (501-1.000 células/mm<sup>3</sup>) y grave (<500 células/mm<sup>3</sup>)<sup>2</sup>.

La neutropenia febril, también conocida como fiebre neutropénica, es una complicación de la neutropenia aguda de cualquier origen. En el caso de los pacientes oncológicos, su patogénesis se atribuye a un número absoluto de neutrófilos menor de 1.000 células/mm<sup>3</sup>, generado por la neoplasia, por tratamientos citotóxicos (principalmente, quimioterapia) o por una infección asociada (presumiblemente, bacteriana)<sup>2</sup>. Además, se presentan alteraciones de las barreras mucosas (mucositis asociada a quimioterapia) que facilita la invasión del anfitrión neutropénico por flora normal o alterada<sup>3</sup>.

Existen varias definiciones de neutropenia febril. La más simple consiste en la presentación de un episodio de elevación de la temperatura oral por encima de 37,9 °C, asociado a un conteo absoluto de neutrófilos menor de 1.000 células/mm<sup>3</sup><sup>2</sup>. La European Society for Medical Oncology la define como la presencia única de temperatura oral mayor de 38,5 °C o mayor

de 38 °C en dos o más ocasiones durante un período de dos horas, con conteo absoluto de neutrófilos, que incluye neutrófilos y células en banda, menor de 500 células/mm<sup>3</sup>, o un conteo menor de 1.000 células/mm<sup>3</sup> cuando la tendencia de depleción celular permite anticipar una disminución a menos de 500/mm<sup>3</sup><sup>4</sup>. La definición de la *Infectious Diseases Society of America* es muy similar: un episodio único de temperatura oral mayor de 38,3 °C o mayor de 38 °C por, al menos, una hora y conteo absoluto de neutrófilos de menos de 500 células/mm<sup>3</sup> o que se espere que caiga por debajo de dicho límite en las siguientes 48 horas<sup>5</sup>.

En estas dos últimas definiciones se asume que el médico está en capacidad de predecir con alguna certeza si, en un paciente específico, un número absoluto de neutrófilos entre 501 y 1.000 células/mm<sup>3</sup> va a continuar declinando en las siguientes horas o días. Esta predicción es particularmente difícil de hacer en los pacientes pediátricos y depende de múltiples factores complejos: edad del niño, tipo de tumor, medicamentos antineoplásicos utilizados, fase del tratamiento, uso previo o concomitante de radioterapia, etc. Por ese motivo, en el Centro Oncológico Javeriano del Hospital Universitario San Ignacio, desde 2007, se tomó la decisión de usar el punto de corte de menos de 1.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> para definir la neutropenia febril.

La utilidad y las consecuencias de este cambio de política en el manejo de la neutropenia febril no se han evaluado localmente, por lo cual se decidió hacer el presente estudio en una cohorte histórica de pacientes pediátricos oncológicos tratados en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá.

## Neutropenia febril

### Métodos

Se ensambló una cohorte histórica a partir de los registros médicos de todos los pacientes con edades entre 0 y 15 años al momento del diagnóstico de cáncer y que fueron tratados en el Centro Javeriano de Oncología del Hospital Universitario San Ignacio, entre el 1º de enero de 2007 y el 30 de septiembre de 2010.

Se evaluaron todos los episodios de neutropenia febril observados en la cohorte que motivaron la consulta al servicio de urgencias o la hospitalización. Se incluyó un episodio si, de acuerdo con la historia clínica de ingreso, el paciente había presentado fiebre (por lo menos, un episodio de, al menos, 38 °C en axila) y tenía un conteo de neutrófilos y bandas inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup> en el cuadro hemático de ingreso, practicado por el laboratorio clínico (conteo automatizado de células) y verificado por el Grupo de Hematología. El número absoluto de neutrófilos al ingreso se categorizó en tres grupos: menos de 100, entre 100 y 500, y 501 a 1.000 células/mm<sup>3</sup>.

Se recopiló información adicional sobre el tipo de neoplasia, la identificación del foco de infección y el agente microbiológico. Con la información anterior, se caracterizaron y evaluaron los resultados de los episodios de neutropenia febril, según los diferentes puntos de corte del número absoluto de neutrófilos.

La información se tomó de las historias clínicas electrónicas de los pacientes, utilizando un formato estándar precodificado. Con ella se generó una base de datos en Excel 2007®. La información se analizó en Stata™, versión 10.0. Se generaron valores estadísticos descriptivos para las variables recolectadas. Las variables discretas

se resumieron usando proporciones y, las continuas, usando promedios o medianas, según fuera adecuado. Se calcularon densidades de incidencia de neutropenia febril (número de episodios/pacientes-día en riesgo) con intervalos de confianza del 95 %. En los sujetos que presentaron al menos un episodio, se calcularon incidencias acumuladas (proporciones) de resultados desfavorables, de acuerdo con la definición enunciada previamente. Se compararon las proporciones de resultados desfavorables entre dos de los puntos de corte del conteo absoluto de neutrófilos (hasta 500 células/mm<sup>3</sup> y de 501 a 1.000 células/mm<sup>3</sup>) con la prueba de ji al cuadrado ( $\chi^2$ ) o la exacta de Fisher, y también se expresaron como riesgos relativos con intervalos de confianza del 95 %.

La investigación fue evaluada y aprobada por el Comité de Investigaciones del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

### Resultados

Durante el periodo de estudio, se encontraron 91 pacientes menores de 15 años con cáncer, que aportaron 44.551 días-paciente en riesgo: 15.484 días-paciente con tumores hematolinfoideos y 29.067 días-paciente con tumores sólidos. En total, se presentaron 56 episodios de neutropenia febril, lo que representa una densidad de incidencia global de 1,26 episodios por 1.000 días-paciente. La incidencia fue mayor en tumores hematolinfoideos (2,15 episodios por 1.000 días-paciente) que en los tumores sólidos (0,76 episodios por 1.000 días-paciente; razón de tasas de 2,84; IC<sub>95%</sub> 1,6-5,1).

Se logró identificar clínicamente un foco infeccioso o aislar un germen en 31 de los 56

**Tabla 1**

Caracterización de episodios (N=56) de neutropenia febril de niños con cáncer

	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Número absoluto de neutrófilos al ingreso (células/mm<sup>3</sup>)</b>		
<100	25	44,6
101 a 500	23	41
501 a 1.000	8	14,3
<b>Aislamiento de germen o foco</b>	<b>31</b>	<b>55,3</b>
<b>Resultado</b>		
Favorable (0 a 5 días de hospitalización)	21	37,5
Desfavorable (muerte o más de 5 días de hospitalización)	35	62,5

episodios de neutropenia febril (55 %) (tabla 1). Se identificó un foco clínico en 31 de 56 episodios: 19 (62 %) presentaban síntomas gastrointestinales (mucositis grave, diarrea o colitis neutropénica) y 4 (12 %) tenían infección asociada a catéter (diagnosticada por un germe aislado en el hemocultivo del dispositivo implantado); el resto de los episodios con identificación clínica del foco, correspondía a pacientes con síntomas respiratorios y hallazgos anormales en la radiografía de tórax, cultivos positivos de orina, y a un episodio de infección cutánea no asociado a punción venosa. Solo se logró aislar un germe en 16 episodios. El más común fue *Escherichia coli* (ocho casos); el resto de los aislamientos correspondía a microrganismos Gram positivos, entre los cuales se aisló *Staphylococcus aureus* en tres casos.

El resultado se clasificó como desfavorable en 35 episodios (62,5 %) (tabla 1). Entre ellos, hubo un fallecimiento que correspondió a una paciente con leucemia linfoide aguda de alto riesgo en fase de inducción, en quien se demostró *E. coli* en los hemocultivos. En 30 episodios, los pacientes requirieron más de cinco días de hospitalización por comprobarse un foco infeccioso que demandó entre 10 y 14 días

de tratamiento con antibióticos. En los otros cuatro episodios, no se aisló ningún germe ni había un foco clínico claro, pero los pacientes presentaron fiebre por más de cinco días; en dos se resolvió al sexto día, un paciente presentó fiebre por nueve días sin causa clara y uno más tuvo fiebre por 12 días sin que se lograra encontrar un foco. El promedio de estancia de los 35 pacientes que duraron más de cinco días hospitalizados, fue de 17,5 días.

Como se aprecia en la tabla 2, la frecuencia de resultados desfavorables fue similar en los casos con número absoluto de neutrófilos entre 0 y 500 células/mm<sup>3</sup> (31 de 48 pacientes, 64,6 %) que en aquellos con 501 a 1.000 células/mm<sup>3</sup> (4 de 8 pacientes, 50 %) ( $RR=1,29$ ,  $IC_{95\%} 0,63-2,66$ ;  $p=0,68$ ; prueba exacta de Fisher). Por otra parte, la frecuencia de resultados desfavorables fue ligeramente mayor en los tumores hematolinfoideos (25 de 34 pacientes, 73,5 %) que en los pacientes con tumores sólidos (10 de 22 pacientes, 45,5 %) ( $RR=1,62$ ,  $IC_{95\%} 1,04-2,79$ ;  $p=0,067$ ).

## Neutropenia febril

**Tabla 2.**

Resultados de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer

	Gravedad de la crisis		Incidencia (%)
	Desfavorable	Favorable	
<b>Número absoluto de neutrófilos al ingreso</b>			
0 a 500	31	17	64,6
501 a 1.000	4	4	50
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>21</b>	<b>62,5</b>
<b>Tipo de tumor</b>			
Hematolinfoide	25	9	73,5
Sólido	10	12	45,5

## Discusión

La neutropenia febril es una complicación frecuente, tanto del cáncer en edad pediátrica como del tratamiento citotóxico de las neoplasias, que genera una elevada carga sobre los sistemas asistenciales. Lucas reportó en 1996 que en dos años y medio de seguimiento promedio, 161 niños tratados por cáncer habían presentado 509 episodios febriles (incluida la neutropenia febril), que requirieron hospitalización (3,2 hospitalizaciones por paciente durante el seguimiento), con una estancia promedio por episodio de 13 días<sup>6</sup>.

En nuestra cohorte, la frecuencia de episodios que requirieron hospitalización también fue elevada, aunque menor: 56 episodios en 91 sujetos, con una densidad de incidencia de 1,26 episodios por 1.000 días-paciente en riesgo, que es, aproximadamente, la mitad de la reportada por Lucas. Independientemente de las causas que expliquen la diferencia con este reporte de 1996, la frecuencia de neutropenia febril era grande y significativa, y continúa siéndolo. La gravedad de la neutropenia febril es menor en niños que en adultos. Cuando se hospitaliza y se trata agresivamente con antibióticos, a

pacientes oncológicos con neutropenia febril – definida como fiebre y conteo absoluto de neutrófilos menor de 500 células/mm<sup>3</sup>– la frecuencia de sepsis y la gravedad del compromiso es menor en los niños, lo que se traduce en tasas de mortalidad asociadas a neutropenia febril de 0,4 a 1 %, mientras que en los adultos es de 4 a 6 %<sup>7</sup>. En la neutropenia febril definida como conteo absoluto de neutrófilos menor de 500 células/mm<sup>3</sup>, la frecuencia de bacteriemia y la mortalidad son mayores en los países de ingresos medios o bajos. La frecuencia de bacteriemia fluctúa entre 20 y 22 %, con letalidad en los pacientes con bacteriemia de 15 a 24 %<sup>8,9</sup>.

En nuestra cohorte, en la que incluimos niños con conteos absolutos de neutrófilos entre 501 y 1.000 células/mm<sup>3</sup>, hubo sólo un fallecimiento, para una tasa de letalidad de 1 en 56 episodios (1,8 %, IC<sub>95%</sub> 0,1-8,5). Este deceso se presentó en una paciente con un conteo absoluto de neutrófilos al ingreso superior a 500 células/mm<sup>3</sup> y que no hubiera sido incluida en las estadísticas citadas por Klaassen<sup>7</sup>.

Debido al aparente buen pronóstico de la neutropenia febril en los niños y al elevado número y duración de las hospitalizaciones asociadas,

se ha intentado estratificar el riesgo (bajo y alto riesgo) y, con base en dicha estratificación, ajustar el manejo<sup>3-7,10-13</sup>. Entre los criterios tácitos de bajo riesgo está el conteo de neutrófilos superior a 500 células/mm<sup>3</sup> que, de hecho, para la definición europea y estadounidense no se considera neutropenia febril.

El origen de este punto de corte se remonta al reporte clásico de Bodey<sup>1</sup> de los años 1960, que incluía pacientes pediátricos y adultos. La recomendación de incluir a pacientes con conteos absolutos de neutrófilos mayor de 500 células/mm<sup>3</sup>, pero en quienes se anticipa que el número de neutrófilos va a seguir declinando, se fundamenta en la presunción de que se puede anticipar el comportamiento de la cantidad de neutrófilos con razonable certeza.

La decisión del Grupo de Hematooncología Pediátrica de nuestro hospital de usar el punto de corte de 1.000 células/mm<sup>3</sup>, se fundamenta en la duda razonable sobre la capacidad de predicción del comportamiento del conteo de neutrófilos, y en la baja tolerancia a los riesgos en los que se incurre al decidir que un paciente con fiebre y, por ejemplo, 750 neutrófilos/mm<sup>3</sup>,

no amerita hospitalización porque se cree que su número de neutrófilos no va a seguir descendiendo.

En la búsqueda en la literatura científica llevada a cabo, no se encontró ningún reporte que evaluara cuáles factores (medicamento, edad, tipo de tumor, tiempo desde administración de quimioterapia o radioterapia) identifican adecuadamente al paciente oncológico pediátrico febril con conteo absoluto de neutrófilos entre 500 y 1.000 células/mm<sup>3</sup> que eventualmente tendrá números inferiores a 500 células/mm<sup>3</sup>.

En conclusión, el presente trabajo provee evidencia empírica convincente de que en nuestro hospital, y posiblemente en circunstancias similares, en niños en tratamiento con quimioterapia para cáncer y con episodio febril, subir el punto de corte para la definición de neutropenia febril de 500 a 1.000 células células/mm<sup>3</sup>, incrementa moderadamente el número de hospitalizaciones (14 %), pero identifica un 13 % adicional de pacientes pediátricos con cáncer que claramente ameritan hospitalización, y manejo antibiótico oportuno y agresivo.

## Neutropenia febril

### Referencias

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966 February;64(2):328-40.
2. Schwartzberg LS. Neutropenia: Etiology and Pathogenesis. Clinical Cornerstone 2006;8, Supplement 5(0):S5-S11.
3. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. Clin Infect Dis 2005 April 1;40(Supplement 4):S240-S245.
4. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010 May 1;21(Supplement 5):v252-v256.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011 February 15;52(4):e56-e93.
6. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. Cancer 1996 February 15;77(4):791-8.
7. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. J Clin Oncol 2000 March;18(5):1012-9.
8. Lai HP, Hsueh PR, Chen YC, Lee PI, Lu CY, Lu MY et al. Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2003 September;36(3):197-202.
9. 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(5):359-63.
10. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002 March 15;34(6):730-51.
11. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Guzman AM, Morales R et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. Rev Chilena Infectol 2005;22 Suppl 2:S79-113.
12. Mendes AV, Sapolnik R, Mendonca N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. J Pediatr (Rio J ) 2007 May;83(2 Suppl):S54-S63.
13. [Consensus on management of children with cancer, neutropenia and fever: Update 2008-2009]. Arch Argent Pediatr 2010 April;108(2):e47-e70.