

## Neutropenia febril: convertir el bajo riesgo en cero riesgo

### To convert the low risk in zero risk in patients with febrile neutropenia

**Dr. Alberto Arencibia Núñez**

Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La neutropenia febril constituye una de las principales causas de morbilidad en los pacientes con hemopatías malignas; sin embargo, la presentación clínica y evolución de esta complicación varía considerablemente de un paciente a otro. El primer modelo de estratificación de riesgo fue desarrollado por *Talcot* a partir de elementos clínicos y diferenciaba a los pacientes según el riesgo de presentar complicaciones letales. No obstante, cerca del 10 % de los pacientes catalogados como de bajo riesgo de complicaciones graves requieren tratamiento intrahospitalario. La determinación de algunos reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, las interleucinas 6 y 8 y la procalcitonina, aumentan notablemente la sensibilidad y especificidad de los modelos pronósticos. Las nuevas técnicas imagenológicas y de biología molecular facilitarán el diagnóstico precoz y certero de las infecciones en un futuro cercano. Sin embargo, es necesario desarrollar modelos pronósticos que combinen elementos clínicos y humorales adaptados a las condiciones epidemiológicas de cada centro, para optimizar el tratamiento diferenciado de los enfermos con neutropenia febril.

*Palabras clave:* neutropenia febril, estratificación de riesgo, reactantes de fase aguda.

---

#### ABSTRACT

Febrile neutropenia is one of the main causes of mortality in patients presenting with malignant hemopathic disorders; however the clinical and course presentation of this condition differ notably between patients. The first risk stratification model

was developed by Talcot from clinical elements and differentiated the patients according the risk of lethal complications. However, around the 10% of patients classed as low risk of severe complications required intrahospital treatment. The determination of some acute phase reactants e.g. reactive C protein, 6 and 8 interleukins, and procalcitonin, increases remarkably the sensitivity and specificity of prognostic model. The new imaging techniques and of molecular biology allow an early and accurate diagnosis of infections in a near future. However, it is necessary to develop prognostic models combining clinical and humoral elements suited to epidemiological conditions of each institution to optimize the differentiated treatment of patients presenting with febrile neutropenia.

*Key words:* Febrile neutropenia, risk stratification, acute phase reactants.

---

## INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas ha ocurrido una mejoría significativa en la supervivencia de los pacientes afectados por enfermedades oncohematológicas; sin embargo, este salto cualitativo no se justifica solo por la introducción de citostáticos novedosos, sino también por los avances en el tratamiento de soporte de los pacientes durante el período de aplasia medular. No obstante, la utilización de nuevas modalidades terapéuticas con anticuerpos monoclonales, la intensificación de la quimioterapia y la utilización de inmunosupresores, plantean grandes retos en el manejo de cada enfermo.

## DEFINICIÓN DE RIESGO

La neutropenia febril (NF) constituye una complicación frecuente con tasas de mortalidad superiores al 10 % en algunos estudios;<sup>1</sup> no obstante, los pacientes que presentan esta complicación conforman una población muy heterogénea, con un comportamiento clínico variable. Esta particularidad determina que en un mismo paciente, un episodio de NF puede requerir la admisión en cuidados intensivos, con riesgo para la vida; mientras otro episodio puede ser manejado de manera ambulatoria con antibioticoterapia oral, minimizando la toxicidad, los costos y la afectación de la calidad de vida de los enfermos.<sup>2</sup>

Los primeros intentos por predecir la evolución de la NF fueron hechos por *Talcott* y colaboradores. Este estudio dividió a los pacientes en 4 grupos de riesgo, con tasas de complicaciones severas que aumentan desde el 3 % hasta el 35 % en el grupo de mayor riesgo.<sup>3</sup> Posteriormente, la Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte en el Cáncer (MASCC, por sus siglas en inglés) creó y validó un sistema pronóstico en más de 1 500 pacientes de 15 países, conocido como "Score 21".<sup>4</sup>

Estos instrumentos utilizan solo elementos clínicos e identifican los pacientes con mayor riesgo de complicaciones severas. Sin embargo, ambos fueron diseñados en pacientes adultos con poblaciones muy heterogéneas que incluyen neoplasias sólidas y hematológicas. Además, una cifra cercana al 10 % de los pacientes con NF de bajo riesgo presenta complicaciones graves que requieren hospitalización con

riesgo para su vida. Estos inconvenientes limitan su generalización entre los oncohematólogos, sobre todo, los de perfil pediátrico.

## MARCADORES HUMORALES

A partir de la década de los 90, surge la proteína C reactiva (PCr) cuantitativa como una herramienta eficaz en la predicción de la infección bacteriana invasiva.<sup>5</sup> Los episodios de NF asociados con valores de PCr menor de 40mg/L, o con reducción evolutiva mayor del 30 %, tienen una evolución favorable, con resolución de la fiebre antes del tercer día de tratamiento.<sup>6</sup> En años sucesivos se utilizaron las interleucinas (IL) 6 y 8, que de forma independiente o en conjunto, predicen el desarrollo de infecciones severas. Además, permiten diferenciar las bacteriemias producidas por gérmenes gramnegativos, de las ocasionadas por bacterias grampositivas.<sup>7</sup>

En estudios recientes ha surgido la procalcitonina, un péptido sintetizado por las células C del tiroides, que en condiciones normales se transforma rápidamente a calcitonina. Sin embargo, ante el estímulo de endotoxinas, sus valores se elevan en 2-3 horas. Su detección en el suero en las primeras horas del cuadro febril, con valores superiores a 5ng/mL, es altamente predictivo de septicemia, así como de fallo del tratamiento antibiótico inicial. No obstante, los valores normales descartan la bacteriemia con gran certeza.<sup>8</sup>

Las características compartidas por todos estos reactantes, que los convierten en herramientas de gran utilidad en la valoración de la severidad de la NF son:

1. Su síntesis no depende de la acción de los granulocitos, sino del efecto directo del germen en los tejidos, que los hace evaluables durante la neutropenia severa.
2. Tienen una vida media muy corta, por lo que su determinación evolutiva brinda una información en tiempo real sobre el estado inflamatorio sistémico.
3. Los valores que alcanzan en los episodios de bacteriemia son significativamente superiores a los detectados durante otras alteraciones sistémicas, por lo que son altamente específicos.

## PERSPECTIVAS

Los estudios de biología molecular, que permitan identificar los agentes causales de infección con mayor prontitud y especificidad, aún no se encuentran disponibles para la práctica clínica diaria. A pesar de ello, se prevé que junto con las nuevas técnicas de imagen (PET-Scan, resonancia magnética con espectroscopia), sean incluidos en un futuro cercano como armas invaluable en la estratificación de riesgo de los pacientes con NF.<sup>9</sup>

Las investigaciones publicadas en el último lustro sobre el tratamiento diferenciado de la NF se centran en la creación y validación de reglas de decisión que incluyan elementos clínicos y humorales adaptados a las características epidemiológicas locales, y permitan predecir las complicaciones en los pacientes con NF.<sup>6,10</sup> Actualmente se realiza un estudio en el Servicio de Clínica Pediátrica del Instituto de Hematología e Inmunología para identificar, basado en las condiciones epidemiológicas de este centro, los factores de mal pronóstico evaluables al inicio del episodio febril, a partir de los cuales se puede predecir la evolución clínica de los

enfermos. El objetivo común de estos estudios es identificar una población de enfermos con NF que se beneficien del tratamiento antibiótico ambulatorio.

Dado que en los próximos años no es de esperar que se desarrollen antimicrobianos que revolucionen el tratamiento de los pacientes neutropénicos con fiebre, ni medicamentos antitumorales capaces de controlar la enfermedad sin producir neutropenia, es imperativo que los mayores avances en este campo provengan de una mejor estratificación de los pacientes. Solo de esta manera, se podrá establecer un tratamiento individualizado de la NF que mejore la calidad de vida de los enfermos sin elevar la mortalidad por esta complicación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Supl 1): 32-7.
2. Vidal L, Paul M, Ben I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 29-37.
3. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 31622.
4. 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.
5. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 114-21.
6. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CI, Becker A, Cofré J, Cumsille M, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3784-9.
7. De Bont ES, Vellenga E, Swaanenburg JC, Fidler V, Visser-van Brummen PJ. Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicaemia among cancer patients with fever and neutropenia. *Br J Haematol* 1999; 107: 375-80.
8. Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, Gonzalez-Billalabeitia E, Hernando S, Hernández R, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004; 100: 2462-9.
9. Carreras E, Mensa J. Neutropenia febril: pasado, presente y futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(Supl 5): 2-6.
10. Hartel Ch, Deuster M, Lehrnbecher T, Schultz CH. Current approaches for risk stratification of infectious complications in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 767-73.

Recibido: 15 de julio del 2009.  
Aprobado: 30 de julio del 2009.

Dr. *Alberto Arencibia Núñez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070. Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 6438268, 6438695, Fax (537) 6442334. e-mail: [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu) . Sitio web: <http://www.sld.cu/sitios/ih>