

FACTORES DE MAL PRONOSTICO EN PACIENTES INTERNADOS CON NEUTROPENIA AL INICIO DEL EPISODIO FEBRIL

CARLOS GOMEZ ROCA, MIRZA RIVERO, HUGO KRUPITZKI, ABEL NOVILLO,
MARIA MARTA LAPADULA, GONZALO RECONDO, MATIAS MILBERG

Departamento de Medicina Interna, Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires.

Resumen Los pacientes con neutropenia y fiebre constituyen una población heterogénea con riesgo variable para el desarrollo de complicaciones serias y mortalidad. El objetivo de este trabajo es identificar factores que, presentes al ingreso, estuvieran asociados a mayor riesgo de complicaciones graves en pacientes que se internan por neutropenia y fiebre. Se trata de un estudio de seguimiento de una cohorte de 238 episodios de neutropenia y fiebre (neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$ y $T>38.3\text{ }^\circ\text{C}$) en 167 pacientes internados en sala general en nuestra institución desde 1997 a 2004. Ochenta y dos por ciento de los pacientes tenían enfermedad hematológica, 14% tumores sólidos y 4% no asociados a quimioterapia. Se registraron 67 eventos adversos (46% de insuficiencia renal, 27% de hipotensión refractaria, 15% de insuficiencia respiratoria y 12% con sangrado mayor). Se hallaron diferencias significativas en presencia de comorbilidades previas, temperatura mayor a $39\text{ }^\circ\text{C}$, frecuencia cardíaca mayor a 120 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 24 por minuto, tensión arterial sistólica menor a 90 mm Hg, presencia de 3 o más valores de laboratorio alterados al ingreso, presencia de foco clínico y hemocultivos positivos. En el análisis multivariado de regresión logística mantuvieron asociación independiente con mayor riesgo de eventos graves: hipotensión arterial sistólica (OR=7, $p<0.01$), comorbilidades (OR=8.5, $p=0.02$), taquipnea (OR=2.8, $p=0.01$), y presencia de foco clínico (OR=2.1, $p=0.03$).

Palabras clave: neutropenia, fiebre, factores de riesgo, pronóstico, internación

Abstract *Prognostic risk factors for serious complications in an inpatient population with neutropenia at the onset of a febrile episode.* Patients with neutropenia and fever conform a heterogeneous population with a variable risk of serious complications and mortality. The goal of this study was to identify prognostic risk factors present at the beginning of the episode, for adverse events and serious complications in patients admitted in a general ward with fever and neutropenia. A cohort of 238 episodes with neutropenia and fever (neutrophils $<1000/\text{mm}^3$ and $T>38.3\text{ }^\circ\text{C}$) in 167 patients admitted to our general hospital between 1997 and 2004 was followed. Eighty two percent of the patients had hematologic malignancies, 14% solid tumors and 4% were not associated with chemotherapy. Sixty seven adverse events were registered (46% renal insufficiency, 27% refractory hypotension, 15% respiratory insufficiency and 12% major bleeding). Significant differences were found in presence of current co-morbidities, body temperature $>39\text{ }^\circ\text{C}$, heart rate >120 beats per minute, respiratory rate >24 per minute, systolic blood pressure <90 mm Hg, presence of 3 or more altered laboratory values, presence of a clinical site of infection and positive blood cultures. The logistic regression multivariate analysis showed that the following characteristics were independently associated with adverse events: systolic blood pressure <90 mm Hg (OR=7, $p<0.01$), current co-morbidities (OR=8.5, $p=0.02$), respiratory rate >24 per minute (OR=2.8, $p=0.01$), and the presence of a clinical site of infection (OR=2.1, $p=0.03$). The presence of systolic hypotension, high respiratory rate, current co-morbidities and a clinical site of infection at the time of admission were identified predictors of subsequent serious complications in patients admitted with fever and neutropenia in a general ward.

Key words: neutropenia, fever, risk factors, prognostic, inpatient

Los pacientes con neutropenia y fiebre constituyen una población heterogénea con riesgo variable para el desarrollo de complicaciones serias y mortalidad.

El tratamiento de estos pacientes ha sido la antibiótico-terapia empírica de amplio espectro y endovenosa, en el

contexto de internación^{1,2}. En los últimos años se ha intentado identificar los factores de riesgo, y se han determinado subgrupos de pacientes con escasas posibilidades de desarrollar complicaciones. De esta forma, en los individuos de menor riesgo se plantea como opción de tratamiento empírico inicial, antibioticoterapia por vía oral y eventualmente ambulatoria, pero este tipo de tratamiento se realiza sólo en algunos centros especialmente preparados.

Los modelos desarrollados por Talcott^{3,4}, por la MASCC¹ y otros autores⁵⁻⁷ pueden ser considerados

Recibido: 16-IX-05

Aceptado: 24-V-2006

Dirección postal: Dr. Matías Milberg, CEMIC Saavedra, Galván 4102, 1431 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4546-3025

e-mail: mmilberg@cemic.edu.ar

efectivos para seleccionar pacientes con bajo riesgo de complicaciones, pero no fueron diseñados para identificar aquellos pacientes que puedan evolucionar en forma desfavorable. Otros trabajos buscaron factores de mayor riesgo de infección bacteriana invasiva al ingreso hospitalario^{10, 11, 13-15} o en la unidad de cuidados intensivos^{16, 18}.

El objetivo de este trabajo es describir una población de neutropénicos febriles, que se han internado en un hospital universitario desde el año 1997 hasta el 2004, buscando identificar factores de riesgo presentes al inicio del episodio febril asociados al riesgo de complicaciones serias.

Materiales y métodos

Población y muestra: El Hospital Universitario CEMIC Centro Saavedra, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, provee atención a pacientes con enfermedades oncológicas y oncohematológicas, que realizan un promedio de 200 sesiones de quimioterapia mensuales entre ambulatorias y en internación, así como a sus complicaciones. Desde el año 1997 hasta el 2004 se registraron en CEMIC 289 internaciones por episodios de neutropenia y fiebre.

Diseño del estudio: Los pacientes que se internaron por neutropenia y fiebre, fueron evaluados y seguidos por los servicios de Medicina Interna e Infectología del hospital. Desde fines del año 2002 se sigue un protocolo de evaluación clínica y de laboratorio al ingreso. El tratamiento antibiótico empírico inicial se realiza con piperacilina/tazobactam, excepto en aquellos con alergia a β -lactámicos.

Los pacientes ingresados con diagnóstico de neutropenia y fiebre desde el año 1997 a 2002 fueron identificados de una base de datos administrativa y sus historias clínicas revisadas. De 281 episodios registrados, se obtuvieron las historias clínicas de 246 episodios, ingresando 238 que cumplían los criterios de inclusión. Cuarenta y tres historias clínicas no pudieron ser recuperadas debido a una inundación en el archivo del hospital en el año 2001. A partir del año 2002 los datos predefinidos por el protocolo fueron registrados en forma prospectiva.

El criterio de inclusión fue episodio de neutropenia febril, determinado como un recuento total de neutrófilos menor a 1000/ μ l y un registro de temperatura axilar mayor a 38.3 °C o dos registros con diferencia de una hora, mayores a 38 °C. Los criterios de exclusión fueron: pacientes menores de 16 años y aquellos con leucopenias no neutropénicas.

Fue tomado como final la aparición de eventos adversos (ver definiciones) durante la internación por neutropenia y fiebre.

Evaluación al ingreso: Todos los pacientes ingresados fueron evaluados clínicamente por médicos del Servicio de Medicina Interna del hospital, registrando las siguientes variables:

1) demográficas (edad, sexo); 2) relacionadas a la enfermedad de base [tipo de neoplasia –sólida o hematológica–, Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) –auto o alogénico–, control de la enfermedad, quimioterapia con dosis habituales o altas dosis, uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas, y uso de catéter venoso central]; 3) presencia de comorbilidades [diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca (IC) e insuficiencia renal crónica (IRC)]; 4) variables

relacionadas al episodio de neutropenia febril [inicio de la infección relacionada a neutropenia en internación o en ambulatorio, episodios de neutropenia febril previos, profundidad de la neutropenia, radioterapia previa, uso de antifúngicos en los últimos 6 meses, estadio de la clasificación de Talcott al ingreso (I: pacientes previamente internados; II: pacientes ambulatorios con comorbilidad grave concomitante que justifica la internación; III: pacientes ambulatorios sin comorbilidad grave pero con enfermedad no controlada y IV: con enfermedad controlada y sin comorbilidad)]; 5) variables clínicas al ingreso (temperatura axilar, frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial sistólica y diastólica, saturación arterial de oxígeno, presencia de foco clínico y documentación microbiológica, presencia de mucositis grado III-IV, presencia de alteraciones del estado de conciencia); 6) datos de laboratorio al ingreso (neutrófilos, plaquetas, glucemia, urea, creatinina, bilirrubina, albúmina, AST, ALT, pH, bicarbonato, Quick, KPTT), radiografía de tórax, hemocultivos y cultivos de otros sitios según foco clínico.

Evolución en la internación: Todos los pacientes ingresaron a la sala general. Se registraron el tiempo de neutropenia, los días de internación, horas transcurridas entre inicio de fiebre e inicio de antibióticos (mayor o menor de 12 horas de iniciado el episodio febril), aparición de eventos adversos graves y requerimiento de cuidados intensivos y muerte.

Definiciones

- Se incluyeron tumores sólidos y hematológicos: leucemias, linfomas y mielomas.
- Enfermedad controlada se definió como aquella con respuesta clínica, de laboratorio o imágenes, parcial o total, al tratamiento instaurado previamente.
- Se consideró neutropenia febril intrahospitalaria a aquella iniciada a menos de 15 días de la última externación hospitalaria.
- Se define como quimioterapia en altas dosis aquellas correspondiente a dosis de ablación medular pre-trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, uso de 3 g/m² o más de ARA-C, y 1.5 a 8 g/m² de metotrexate.
- Los datos de laboratorio se clasificaron como normales o anormales según si se encontraban dentro o fuera del rango de normalidad de los valores de corte del laboratorio de nuestro hospital.
- El foco clínico se registró por el equipo médico tratante al ingreso según su localización: pulmonar, piel, tracto gastrointestinal, urinario, sistema nervioso central y otros.
- Se consideró radiografía anormal aquella con infiltrados pulmonares o nódulos compatibles con infección según la evaluación del equipo médico tratante.
- Se denominó episodio a cada evento de neutropenia febril. Se diferenciaron los pacientes según si habían presentado uno, dos o tres y más episodios de neutropenia febril.
- Se analizó la cohorte dividiéndola según los diferentes grupos de riesgo en neutropenia febril según las definiciones de Talcott et al.³.
- Los pacientes, para su comparación fueron agrupados según presentaron o no eventos adversos graves durante la internación. Un evento adverso grave fue definido como: hipotensión refractaria a pesar del uso de más de 2000 ml de fluidos coloides/cristaloides o el requerimiento de drogas vasoactivas; falla respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica invasiva o no invasiva; insuficiencia renal aguda definida como aumento del valor de creatinina basal del 50% o mayor a 2 mg/dl para valores previos

normales o requerimiento de hemodiálisis; sangrado mayor (en sistema nervioso central, digestivo alto o bajo, hemoptisis o todo aquel que haya requerido transfusiones) y muerte asociada al episodio de neutropenia febril.

Análisis estadístico

Se dividió a los pacientes en dos cohortes según la presencia o ausencia de eventos adversos y se compararon todos los datos presentes al inicio del evento (demográficos, antecedentes de la enfermedad y la neutropenia, datos clínicos y de laboratorio al inicio de la fiebre) buscando diferencias que pudieran ser utilizadas como predictores de gravedad o mal pronóstico en pacientes internados con neutropenia febril.

Los datos categóricos fueron analizados por la prueba de χ^2 y en caso de menos de 5 individuos esperados (o 25 en marginales) con prueba exacta de Fisher. Los datos numéricos continuos fueron comparados con la prueba de T de Student en caso de distribuciones normales y pruebas no paramétricas para distribuciones asimétricas.

Se realizó la sumatoria de valores de laboratorio alterados al ingreso por cada paciente (ver variables de laboratorio), asignando el valor de 1 a cada cual que variara del rango de referencia normal para nuestro laboratorio clínico. Se los dividió a su vez, en los que tenían menos o más de 3 valores alterados comparándolos con la prueba de χ^2 .

Las variables asociadas a eventos adversos graves se incluyeron en un modelo de regresión logística no condicional para determinar su asociación independiente con el punto final. Se evaluó la presencia de interacciones entre estas variables.

Se calcularon *odds ratio* y su límite de confianza del 95%. Para todos los análisis se consideraron como significativos valores de probabilidad menores a 5%.

Para el análisis se utilizó el software de *GraphPad Instat*, de *GraphPad™*, y *STATA 7.0*.

Resultados

Desde 1997 al 2004 se registraron 238 episodios de neutropenia y fiebre en 167 pacientes que ingresaron a nuestra institución. De estos pacientes, 121 (72.4%) presentaron sólo un episodio, 32 (19.1%) presentaron 2 episodios, 8 (4.8%) 3 episodios, y 6 (3.6%) más de 3 episodios. La edad de los pacientes al inicio de la fiebre oscilaba entre los 16 y los 83 años (media 48 años), con 129 (54.2%) de los episodios ocurridos en pacientes de sexo masculino.

En cuanto a las características de la enfermedad de base, 193 episodios (81%) fueron en pacientes con enfermedad hematológica, 34 episodios (14%) en pacientes con tumores sólidos y 10 episodios (4%) eran no asociados a quimioterapia (7 pacientes reumatológicos, 2 pacientes con infección, 1 paciente con cirrosis). Recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) 109 pacientes, de los cuales 93 fueron autólogos y 16 alogénicos. El 50% de los episodios se relacionaron con dosis altas de quimioterapia y el 27% tenían la enfermedad controlada en el momento de la neutropenia.

TABLA 1.– Características de los episodios de los pacientes internados con neutropenia y fiebre

Característica	N (%) [§]
Edad (media) en años	48 (16-83)
Sexo masculino	129 (54.2)
Enfermedad de base	
Hematológica†	193 (81.1)
Tumor sólido‡	34 (14.3)
No oncológica*	10 (4.2)
Tratamiento recibido	
Quimioterapia	221 (92.9)
TCPH**	109 (45.8)
Autólogo	93 (39.1)
Alogénico	16 (6.7)
Quimioterapia a altas dosis	119 (50)
Enfermedad controlada	64 (26.9)
Comorbilidades	34 (14.3)
EPOC	8 (3.3)
ICC	8 (3.3)
IRC	7 (2.9)
DM	6 (2.5)
Más de una	5 (2.1)
Paciente internado previamente	161 (67.7)
Neutropenias febriles previas	75 (31.5)
Días post-quimioterapia (>7)	102 (42.9)
Radioterapia previa	50 (21)
Antifúngicos previos	39 (16.4)
Talcott I-II	148 (62.2)
Talcott III-IV	64 (26.9)
Temperatura >39 °C	58 (24.3)
Frecuencia cardíaca >120 por min	51 (21.4)
Frecuencia respiratoria >24 por min	40 (16.8)
Presión arterial sistólica <90 mm Hg	24 (10)
3 o más datos de laboratorio alterados	115 (48.3)
Alteración del sensorio	5 (2.1)
Mucositis grado III-IV	38 (15.9)
Rx de tórax anormal	112 (47)
Presencia de foco clínico	116 (48.7)
Hemocultivos +	88 (36.9)
Evento adverso grave	53 (22.2)
Hipotensión arterial refractaria	18 (7.5)
Insuficiencia respiratoria	10 (4.2)
Insuficiencia renal aguda	31 (13)
Sangrado mayor	8 (3.3)
Muerte	8 (3.3)

NF: neutropenias febriles; Rx: radiografía; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IRC: insuficiencia renal crónica; DM: diabetes mellitus.

§ N total de episodios de neutropenia febril: 238

† Leucemia, linfoma, mieloma, enfermedades mieloproliferativas.

‡ Enfermedad oncológica no hematológica.

* Incluye LES, psoriasis, neumonía, cirrosis.

** Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

La presencia de comorbilidad se registró en 34 episodios: 8 con EPOC, 8 con IC, 7 IRC, 6 con diabetes mellitus, mientras que 5 presentaban más de una de ellas.

Habían presentado episodios previos de neutropenia y fiebre 75 pacientes (Tabla 1).

Se encontraron 67 eventos adversos en 53 de los 238 episodios registrados. Estos fueron: hipotensión refractaria en 18 episodios (27%), insuficiencia respiratoria en 10 episodios (15%), insuficiencia renal aguda en 31 episodios (46%) y sangrado mayor en 8 episodios (12%). Se registraron ocho muertes (3.3%), 6 en pacientes en TCPH, uno con leucemia en su tercer episodio de neutropenia y fiebre y un paciente con tumor sólido.

Comparando las poblaciones con o sin complicaciones, se buscaron diferencias significativas. No se encontraron diferencias en cuanto a edad, sexo, enfermedad de base hematológica o tumor sólido, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, control de enfermedad, neutropenia febril en paciente internado vs ambulatorio, quimioterapia a altas dosis, tratamiento antifúngico previo, y según clasificación de los pacientes en los distintos estadios de Talcott.

La presencia de comorbilidades (OR=5.43 [2.52-11.68]; $p<0.01$), se asoció en forma significativa con la aparición de eventos adversos.

Entre los datos clínicos no se encontraron asociaciones significativas en cuanto a la presencia de alteración del sensorio o presencia de mucositis grado III/IV al ingreso, y el desarrollo de eventos adversos. En cambio, la presencia de temperatura mayor a 39 °C (OR=2.07 [1.07-4.03]; $p=0.04$); frecuencia cardíaca mayor a 120 latidos por minuto (OR=2.30 [1.16-4.53]; $p=0.02$); frecuencia respiratoria mayor a 24 por minuto (OR= 3.20 [1.55-6.61]; $p<0.01$); presión arterial sistólica menor a 90 mm Hg (OR=7.59 [3.1-18.6]; $p<0.01$) se asociaron significativamente con mala evolución (Tabla 2).

No se encontró asociación mórbida con respecto a los valores de laboratorio en forma aislada (Tabla 3). Mientras que la presencia de 3 o más parámetros de laboratorio alterados al ingreso se asoció con un riesgo significativo de evento adverso (OR=2.30 [1.22-4.22]; $p=0.01$).

No fueron significativas la presencia de radiografía de tórax anormal al ingreso ni la demora en el comienzo de tratamiento antibiótico de más de 12 horas, como así tam-

TABLA 2.- Comparación por característica según presencia o ausencia de evento adverso grave

Característica	Episodio con evento adverso grave (%)	Episodio sin evento adverso grave (%)	OR (IC)	p
Edad media en años	48.4	48.2		0.94
Sexo masculino	26 (11)	103 (43)	0.76 (0.4-1.4)	0.43
Enfermedad de base				
Hematológica	45 (19)	148 (62)	1.33 (0.6-3.0)	0.55
TCPH*	29 (12)	80 (34)	1.58 (0.8-2.9)	0.19
Enfermedad controlada	13 (6)	51 (22)	0.85 (0.4-1.7)	0.72
Comorbilidades [†]	18 (7.5)	16 (6.52)	5.43 (2.5-11.6)	<0.01
Paciente internado	39 (16)	122 (51)	1.43 (0.7-2.8)	0.32
Neutrófilos <500	36 (15)	113 (47)	1.19 (0.6-2.3)	0.58
Neutropenia febril previa	19 (8)	56 (23)	1.44 (0.7-2.8)	0.32
Radioterapia previa	8 (3)	42 (18)	0.60 (0.2-1.3)	0.26
Antifúngicos previos	12 (5)	27 (11)	1.71 (0.8-3.6)	0.20
Talcott I-II	38 (16)	110 (46)	1.49 (0.7-3.1)	0.30
Talcott III-IV	12 (5)	52 (22)		
Temperatura >39 °C	19 (8)	39 (16)	2.07 (1.1-4.0)	0.04
FC> 120 latidos x min	18 (8)	33 (14)	2.30 (1.1-4.5)	0.02
FR >24 x min	17 (7)	23 (10)	3.20 (1.5-6.6)	<0.01
TA sistólica <90 mm Hg	15 (6)	9 (4)	7.59 (3.1-18.6)	<0.01
3 o más alteraciones en el laboratorio	34 (14)	81 (34)	2.30 (1.2-4.3)	0.01
Alteración del sensorio	1 (0.4)	4 (1.6)	0.87 (0.1-7.9)	1
Mucositis grado III-IV	9 (4)	29 (12)	1.1 (0.5-2.5)	0.83
Rx de tórax anormal	25 (11)	77 (32)	1.00 (0.5-1.8)	1
Presencia de foco clínico	33 (14)	83 (35)	2.03 (1.1-3.7)	0.03
Hemocultivos positivos	23 (10)	65 (27)	2.03 (1.1-3.7)	0.03

*TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; TA: tensión arterial; Rx: radiografía.

[†]EPOC, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus.

poco hubo diferencia entre tener menos de 500 o entre 500 y 1000 neutrófilos al comienzo del episodio febril (OR=1.19 [0.62-2.30] p=0.58). Donde sí se encontraron diferencias significativas fue en la presencia de foco clínico al ingreso (OR=2.03 [1.02-3.79]; p=0.03) y en la presencia de hemocultivos positivos (OR=2.03 [1.02-3.79]; p=0.03).

Sobre las variables al ingreso asociadas significativamente a un evento adverso (presencia de comorbilidades, temperatura axilar mayor a 39 °C, frecuencia cardíaca mayor a 120 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor a 24 por minuto, tensión arterial sistólica menor a 90 mm Hg, presencia de 3 o más alteraciones de laboratorio, la presencia de foco clínico y hemocultivos positivos) se realizó un análisis multivariado de regresión logística. Se observó que se asociaron con mayor riesgo de presentar evento negativo: hipotensión arterial sistólica (OR=7.08 [2.52-19.92], p<0.01), la presencia de comorbilidades (OR=8.53 [1.34-54.17], p=0.02), frecuencia respiratoria mayor a 24 por minuto (OR= 2.83 [1.21-6.63], p= 0.016), la presencia de foco clínico (OR= 2.18 [1.04-4.47], p=0.038) (Tabla 4). De los ocho pacientes

fallecidos, tres presentaban sólo un factor asociado significativamente con evento adverso, cuatro presentaban dos factores asociados y sólo uno, tres factores asociados.

Como sucesivos episodios de neutropenia y fiebre en un mismo individuo, pueden influir en el efecto que las variables evaluadas pudieran tener sobre la probabilidad de aparición de un evento de mal pronóstico, se realizó un análisis tomando en cuenta sólo el primer episodio de cada paciente. De 165 primeros episodios, el análisis no fue diferente del total de 238 episodios: presencia de comorbilidades (OR=4.37 [1.65-11.54], p<0.01), frecuencia respiratoria mayor a 24 por minuto (OR=2.73 [1.18-6.31], p=0.03); presión arterial sistólica menor a 90 mm Hg (OR= 10.24 [3.51-29.85], p<0.01), foco clínico (OR=2.24 [1.05-4.76], p=0.04).

Discusión

El desarrollo de fiebre en pacientes con neutropenia indica la presencia de una infección potencialmente fatal

TABLA 3.— Comparación de valores de laboratorio según presencia o ausencia de evento adverso grave

Valor de laboratorio	Media de los valores de laboratorio de pacientes con evento adverso grave	Media de los valores de laboratorio de pacientes sin evento adverso grave	p
Plaquetas	43888 /mm ³	57447 /mm ³	0.49
Glucemia	122 mg/dl	113 mg/d	0.06
Urea	38 mg/dl	26 mg/dl	0.11
Creatinina	0.87 mg/dl	0.86 mg/dl	0.16
PH	7.39	7.38	0.57
Bicarbonato	22.4 mEq/l	23.2 mEq/l	0.40
Quick	79%	83%	0.60
KPTT	48.44 seg	49.54 seg	0.95
Bilirrubina	1.3 mg/dl	1.32 mg/dl	0.18
Albúmina	3.6 mg/dl	3.7 mg/dl	0.13
TGO	28 UI	23 UI	0.94
TGP	40 UI	31 UI	0.30

TABLA 4.— Variables independientes al ingreso asociadas a eventos adversos graves, en el primer episodio de neutropenia y fiebre de cada paciente individual

Característica	OR	IC	p
Tensión arterial menor a 90 mm Hg.	10.24	3.51-29.85	<0.01
Comorbilidades [†]	4.37	1.65-11.54	<0.01
Frecuencia respiratoria >24 por min.	2.73	1.18-6.31	0.02
Foco infeccioso clínico	2.24	1.05-4.76	0.04

[†]EPOC, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus.
OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

en la mayoría de los pacientes, a tal punto que el inicio de antibioticoterapia empírica inmediata es mandatoria. Si bien la antibioticoterapia empírica mejora significativamente la evolución de estos pacientes, muchos desarrollan complicaciones. La posibilidad de identificar precozmente aquellos pacientes que ingresan en una sala general y que pueden tener mala evolución ha sido poco estudiada. Los sistemas de clasificación utilizados para determinar el pronóstico en pacientes críticos (Ej: APACHE, SOFA, SAPS) no han podido ser validados para pacientes neutropénicos^{17, 18}.

Por otro lado, Talcott^{3, 4} y MASCC¹ realizaron trabajos donde se priorizó la identificación de grupos de bajo riesgo por sobre la posibilidad de desarrollar complicaciones serias, sepsis y muerte, con el fin de identificar sub-poblaciones pasibles de manejo ambulatorio^{3, 4}. Otros trabajos buscaron factores de alto riesgo al ingreso para infecciones bacterianas invasivas¹⁰⁻¹⁵ y factores de mal pronóstico en pacientes neutropénicos febriles ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos¹⁶⁻¹⁸. En el presente trabajo se estudió una población de pacientes neutropénicos febriles internados en sala general para identificar factores de mal pronóstico al ingreso.

Los factores clínicos hallados al inicio del episodio de neutropenia febril independientemente asociados con mal pronóstico fueron cuatro. Se observó que la hipotensión arterial se asocia con casi 7 veces más riesgo de presentar efecto adverso, mientras que la presencia de comorbilidad conlleva un riesgo mayor de 8.5 veces. Esto también es considerado como factor de alto riesgo según el score de varios de los trabajos que buscan poblaciones de bajo riesgo en adultos^{1, 3} y niños^{10, 13}. Otros trabajos que evaluaban el uso de factores de crecimiento de colonias granulocíticas en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo, toman la presencia de comorbilidad como un factor mayor¹². El haber sido notificado previamente reafirma nuestro hallazgo pero, aunque significativo, el total de pacientes con comorbilidades es bajo (23 pacientes).

La frecuencia respiratoria mayor a 24 por minuto es otro factor clínico independientemente asociado a mal pronóstico. Este no aparece descrito en forma individual en otros trabajos, aunque la presencia de taquipnea es criterio de exclusión para ingresar a los protocolos de tratamiento antibiótico en los pacientes de los grupos considerados de bajo riesgo⁵⁻⁷ y es uno de los criterios de SIRS evaluados en neutropénicos febriles en Unidades de Cuidados Intensivos.

La presencia de foco clínico es otro factor asociado a mal pronóstico en nuestra población con un riesgo 2 veces mayor. Esto ya fue resaltado en trabajos pediátricos¹¹ y de hecho es utilizado como criterio de alto riesgo en otros¹², y ha sido utilizado como criterio de exclusión en la selección de población participante en los trabajos que identifican grupos de bajo riesgo^{5-7, 12}.

Existen otros factores que en este trabajo muestran asociación significativa con mal pronóstico en el análisis univariado. Estos son: frecuencia cardíaca mayor a 120 latidos por minuto, temperatura axilar mayor a 39 °C, presencia de 3 o más alteraciones de laboratorio y presencia de hemocultivos positivos. En cuanto a las dos primeras, están estrechamente relacionadas a otras variables clínicas como la hipotensión arterial y la taquipnea, que se asociaron a mal pronóstico en forma independiente.

La búsqueda de valores de laboratorio se fundamenta al asumirlos como indicadores de gravedad en sepsis. La presencia de 3 o más valores de laboratorio alterados también pueden estar asociados a la gravedad del cuadro infeccioso (manifestado por las variables clínicas) y no se asoció a mal pronóstico en trabajos previos que utilizaban scores de daño de órgano^{17, 18}.

A pesar de que varios estudios reconocieron como mal pronóstico a la profilaxis antifúngica previa, el bajo recuento de plaquetas, o la quimioterapia reciente^{12, 13, 15, 19}, éstos no fueron significativos en nuestra población. Es posible que se deba a que estos cuadros se comporten en forma diferente en niños y adolescentes con respecto a los adultos, o al pequeño tamaño de nuestra muestra.

Existen además otros factores que en este trabajo no muestran asociación significativa con mal pronóstico, a diferencia de lo que se ha informado previamente en referencia a que la ausencia de los mismos se correlaciona con bajo riesgo^{1-4, 9}. Entre los más importantes se encuentran: radiografía de tórax anormal, neoplasia no controlada, enfermedad de base hematológica vs. tumor sólido, trasplante de médula ósea, neutropenia en paciente internados *versus* ambulatorios, la quimioterapia a altas dosis y la profundidad de la neutropenia (más o menos de 500 neutrófilos). Respecto a este último factor, es importante destacar que el recuento de leucocitos al momento del inicio del episodio no necesariamente coincidía con el nadir del mismo. Para factores como el grupo de Talcott y la edad mayor a 60 años tampoco observamos una asociación mórbida, a diferencia de hallazgos previos. Cabe destacar que varias de las variables independientes son criterios de inclusión en los grupos de Talcott de alto riesgo (grupos I, II y III). No se ha hallado tampoco correlación entre el deterioro del sensorio o la gravedad de la mucositis y la presencia de eventos adversos.

La mortalidad de nuestra serie fue del 3.3% y la aparición de eventos adversos del 28% del total de eventos de neutropenia y fiebre. Las series evaluadas, entre ellas las de Talcott et al. en 1988³ y 1992⁴ y Klatersky et al.¹ presentaron datos de mortalidad y complicaciones similares a nuestra población, siendo la muestra de este último la más parecida a la nuestra. Hay que destacar que 7 de las 8 muertes ocurrieron entre los años 1997 a 2002, lo que quizás sugiere una mejoría en el soporte y/o en la selección de pacientes para quimioterapia. Parte de es-

tas diferencias pueden deberse a los adelantos de los últimos años en el soporte estandarizada de los pacientes con neutropenia febril, el manejo de los catéteres, en los mejores y menos tóxicos regímenes de acondicionamiento en quimioterapias convencionales y para transplantantes.

Nuestro trabajo presenta varias limitaciones. En la recolección de datos, que fue retrospectiva de 1997 a 2002 y prospectiva de 2002 en adelante. Esto hizo que algunas variables no se pudieron recolectar en forma completa. Otra limitación es el hecho que esta evaluación fue realizada en un solo centro, con un bajo número de pacientes, y que para muchas variables esto se vio agravado por la falta de datos de las mismas en la fase retrospectiva. Tampoco ha sido aún validada en forma prospectiva, para que pueda ser utilizada como modelo. Finalmente, en el análisis se mezclan diferentes poblaciones, con diferentes enfermedades de base y pronóstico para cada una.

En conclusión, el principal objetivo de este trabajo fue identificar en adultos neutropénicos febriles internados en una Sala General, variables que, presentes al inicio del episodio febril, se asocian a un mayor riesgo de eventos adversos y mal pronóstico. La presencia de hipotensión arterial sistólica, comorbilidades, taquipnea y foco infeccioso clínico fueron las halladas.

Este trabajo sugiere que la mala evolución de pacientes neutropénicos febriles con adecuado tratamiento antibiótico podría identificarse al ingreso mediante marcadores epidemiológicos, clínicos y de laboratorio al inicio del cuadro. Reconocer la población de riesgo permitiría eventualmente ensayar nuevas terapéuticas orientadas a optimizar el abordaje de estos pacientes. El uso de estas variables para un modelo de predicción de riesgo requiere su validación en forma prospectiva y multicéntrica.

Conflicto de intereses: no existe conflicto de intereses para declarar.

Bibliografía

1. 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.
2. Feld R. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis*. 2001; 14: 415-22.
3. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-8.
4. 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: 316-22.
5. Malik A, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339: 1092-6.
6. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Eng J Med* 1999; 341: 305-11.
7. Kern WV, Cometta A, DeBock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-8.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of anti-microbial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
9. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 107-11.
10. Gençer S, Salepçi T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect* 2003; 47: 65-72.
11. Viscoli C, Bruzzi P, Castagnola E, et al. Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic patients. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer*. 1994; 30A: 430-7.
12. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia. A multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93: 31-8.
13. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415-21.
14. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, Pusek SN. Infection risk in febrile, neutropenic children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol*. 1996; 13: 217-29.
15. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 1996; 14: 919-24.
16. Regazzoni CJ, Khoury M, Irrazabal C, et al. Neutropenia and the development of the systemic inflammatory response syndrome. *Int Care Med* 2003; 29: 135-8.
17. Blot F, Cordonnier C, Buzin A, Nitenberg G, Schlemmer B, Bastuji-Garin S. Severity of illness scores: Are they useful in febrile neutropenic adults patients in hematology wards? A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2001; 29: 2125-31.
18. Gurguet et al. Severity of illness scores for neutropenic cancer patients in an intensive care unit. Which is the best predictor? Do multiple assessment improve the predictive value? *Crit Care Med* 1998; 26: 488-93.
19. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease a low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77: 791-8.