



Neutropenia febril en paciente con tumor sólido. A propósito de un caso.

Febrile neutropenia in patient with a solid tumor. Case report.

JESÚS PEÑA LÓPEZ

Residente R4 del Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. Antiguo Alumno Interno de la Facultad de Medicina de Valladolid.

Cómo citar/How to cite: Peña Lopez, Jesús (2023). “Neutropenia febril en paciente con tumor sólido. A propósito de un caso”. *Clinica*, volumen 28. DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.28.2023.23-30>

Artículo de acceso abierto distribuido bajo una [Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional \(CC-BY 4.0\)](#). / Open access article under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License \(CC-BY 4.0\)](#).

Resumen: La neutropenia febril es un síndrome relativamente frecuente en pacientes que reciben quimioterapia. El estado de inmunodepresión puede reducir la expresión clínica de la enfermedad en las primeras horas y enmascarar potenciales complicaciones graves. Se trata de una urgencia oncológica y los pacientes deberían recibir antibioterapia empírica en la primera hora. Se han desarrollado escalas para intentar determinar los pacientes estables con mayor riesgo de desarrollar complicaciones.

En este artículo se reporta un caso clínico de neutropenia febril en paciente de 59 años con carcinoma epidermoide de pulmón y tratamiento con cisplatino-vinorelbina. Se revisarán distintos aspectos de la neutropenia febril como etiología, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Palabras clave: Neutropenia febril, Cáncer, Tumor sólido, CISNE, MASCC.

Abstract: Febrile neutropenia is a common syndrome in patients receiving chemotherapy. The state of immunosuppression can reduce the clinical expression of the disease in the first hours and cover up potential serious complications. This is an oncological emergency and patients should receive empirical antibiotic therapy within the first hour. Scales have been developed in order to determine stable patients with a higher risk of developing complications.

This article reports a clinical case of febrile neutropenia in a 59-year-old patient with squamous cell carcinoma of the lung and treatment with cisplatin-vinorelbine. Different aspects of febrile neutropenia will be reviewed such as etiology, diagnosis, prognosis and treatment.

Keywords: Febrile neutropenia, Cancer, Solid tumor, CISNE, MASCC.

1. INTRODUCCIÓN

Los glóbulos blancos son las células encargadas de defender al organismo a frente a agentes externos. El 45-75% son neutrófilos y llevan a cabo una respuesta inmune innata frente a bacterias y hongos. Los neutrófilos son los leucocitos más afectados por los fármacos oncológicos siendo la neutropenia una causa frecuente de limitación de dosis.

Según la CTCAE v5.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), clasificación estandarizada de los efectos adversos para los tratamientos oncológicos, podemos graduar la neutropenia por quimioterapia en los siguientes grados: G1 ($<2000/\mu\text{l}$), G2 ($<1500/\mu\text{l}$), G3 ($<1000/\mu\text{l}$) y G4 ($<500/\mu\text{l}$). A partir de G3 aumenta exponencialmente el riesgo de infección siendo mayor cuanto menor sea la cifra de neutrófilos y cuanto mayor sea la duración. En esta situación se produce una disrupción de las barreras mucosas y de la arquitectura del sistema linfático gastrointestinal con diseminación de microorganismos por el torrente sanguíneo(1).

La neutropenia febril es una complicación iatrogénica frecuente en el paciente con tumor sólido que recibe tratamiento quimioterápico activo. El servicio de Urgencias debe conocer este síndrome ya que la antibioterapia empírica de amplio espectro debe administrarse en la primera hora para preservar la estabilidad clínica. Debido a que son pacientes inmunosuprimidos con baja capacidad para generar reacciones inflamatorias notables, no podemos descartar que pacientes con estabilidad clínica generen complicaciones graves inesperadas en las siguientes horas. Por ello, se han elaborado escalas pronósticas con el objetivo de identificar aquellos pacientes estables en bajo o alto riesgo, con un manejo diferente en cada caso.

2. OBJETIVOS

- Descripción de un caso de neutropenia febril que puede presentarse en una guardia de Urgencias.
- Descripción clínica de la neutropenia febril.
- Discusión de las escalas pronósticas que existen.

3. MÉTODO

Varón de 59 años con hábito tabáquico activo (60 paquetes-año) y con antecedentes de EPOC y carcinoma epidermoide de laringe T3N0M0 (TNM

8ª edición AJCC/*American Joint Committee on Cancer*) diagnosticado hace dos años y tratado con quimiorradioterapia. Hace cuatro meses se le diagnosticó carcinoma epidermoide de pulmón T4N0M0 - Estadio IIIA (TNM 8ª edición AJCC) PDL1 0%. En comité de tumores se decide que, dado el elevado riesgo quirúrgico, se desestima cirugía y se plantea quimiorradioterapia secuencial (no candidato a concomitancia por comorbilidad) con cisplatino-vinorelbina.

Acude a urgencias por clínica de 24h horas de evolución de fiebre termometrada de 38.5° con sensación distérmica. Asocia cefalea, artromialgias, rinorrea, faringodinia y tos con expectoración clara. Niega disnea, dolor torácico, abdominalgia o alteraciones del ritmo intestinal. Sí que refiere disuria leve, autolimitada, sin tenesmo vesical ni lumbalgia. Último ciclo de quimioterapia hace 10 días.

A la exploración física, ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) 2, no datos de mucositis oral, hipofonesis a la auscultación pulmonar, no dolor a la palpación abdominal y puñopercusión renal bilateral negativa. Constantes: Tensión arterial 124/67mmHg, frecuencia cardiaca 87lpm y saturación de oxígeno basal de 91%. Se solicita analítica de sangre, sistemático de orina y radiografía de tórax.

4. RESULTADOS

Resultados de las pruebas complementarias:

- Analítica de sangre: Hb 12.5g/dl, Leucocitos 330/μl (neutrófilos 90/μl, linfocitos 200/μl y monocitos 20/μl), Plaquetas 163.000/μl, Fibrinógeno 682mg/dl, Glucosa 78mg/dl y PCR 112.5mg/dl.
- Sistemático de orina: Sin alteraciones.
- RX de Tórax: ICT normal. Sin claros infiltrados. Pinzamiento de seno costofrénico derecho. Signos degenerativos en columna.

Con los datos previos, se realiza el diagnóstico de neutropenia febril de alto riesgo (CISNE 4) sin claro foco clínico iniciando antibioterapia empírica con piperacilina-tazobactam e inyecciones de filgrastim. Previamente se intenta obtener diagnóstico microbiológico recogiendo hemocultivo, urocultivo, estado de portador nasal de *S.aureus* y PCR de frotis nasofaríngeo de SARS-COV2, influenza A/B y VRS. Ingreso en

oncología médica con mejoría clínica y analítica precoz por lo que, en ausencia de aislamientos microbiológicos en las pruebas previas, se desescala a los 3 días a ciprofloxacino y amoxicilina-clavulánico vía oral hasta cumplir en total 7 días de tratamiento antibiótico.

5. DISCUSIÓN

La neutropenia febril se define como $T^a > 38^\circ$ o signos clínicos de sepsis en un paciente con cifra de neutrófilos $< 500/\mu\text{l}$ ó $< 1000/\mu\text{l}$ antes del nadir (momento de mayor mielotoxicidad por quimioterapia, en torno al 7°-14° día posterior a la administración) (1). Es una complicación iatrogénica frecuente con incidencia variable (2-50%) en función de diferentes factores de riesgo relacionados con él:

- Tratamiento → Mayor riesgo con determinados esquemas (especialmente si se combinan diferentes fármacos).
- Tumor → Mayor riesgo con tumores hematológicos (>80%) que con sólidos (<50%).
- Paciente

La mayoría de pacientes tienen episodios leves, pero en grupos de alto riesgo existe riesgo de complicaciones (25%) y mortalidad (10%) siendo la causa más frecuente de fallecimiento por tratamiento oncológico. Además, genera retrasos/reducciones de dosis y costes sanitarios.

En pacientes con tumor sólido, se identifica foco clínico en el 65% y solo se identifica microorganismo en el 25%. Etiología microbiológica:

- Bacterias (más frecuente) → Bacilos Gram- (mayor virulencia) y Cocos Gram+ (favorecidos por dispositivos intravasculares, profilaxis con quinolonas, mucositis...). Se debe tener en cuenta que en los últimos años se ha incrementado la tasa de cepas resistentes. Las infecciones por anaerobios y las polimicrobianas son raras pero deben pensarse en situaciones como abscesos, enteritis...
- Virus → Los virus respiratorios estacionales son comunes. A diferencia de los pacientes oncohematológicos, en tumores sólidos es infrecuente la reactivación de virus latentes tipo CMV.

- **Hongos** → Infrecuentes en tumores sólidos (<8%). Se debe sospechar si uso previo de antibióticos, múltiples líneas de quimioterapia, uso de prednisona >20mg/d durante >4 semanas, mucositis extensa, dispositivos intravasculares y neutropenia prolongada >7d.

Mediante la historia clínica se debe evaluar la gravedad, el foco clínico y el contexto epidemiológico. La gravedad se evalúa mediante la clínica y, solo si esta descarta inestabilidad, se pueden aplicar scores de valoración de riesgo. Los pacientes de alto riesgo o potencialmente inestables son aquellos con sepsis o datos de disfunción orgánica. Antes de administrar antibioterapia empírica, se deben recoger hemocultivos y otras muestras microbiológicas según orientación clínica (2).

Sin embargo, en pacientes aparentemente estables, existe cierto riesgo porque, como consecuencia de la inmunosupresión, disminuye la capacidad de generar reacciones inflamatorias y, por tanto, la expresividad clínica. La primera escala de evaluación pronóstica fue la MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*). Desde el grupo de cuidados de continuos de SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), esta escala ha sido criticada por sus limitaciones metodológicas (incluye la hipotensión como predictor y a la vez como complicación, se basa en una población heterogénea con neoplasias hematológicas...) y por su baja sensibilidad (3). Dicho grupo elaboró en 2016 la escala CISNE (*Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*) que debe ser aplicada en pacientes con tumores sólidos sometidos a quimioterapia y clínicamente estables y que permite predecir el riesgo de complicaciones graves (tabla 1) (4). La guía ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) de neutropenia febril de 2018 ya incluye la escala CISNE mostrando que es el método con mejor área bajo la curva ROC (5).

Características	Puntos		
ECOG>1	2		
Hiperglucemia de estrés	2		
EPOC	1	Pronóstico	Score
Enfermedad cardiovascular crónica	1	Riesgo bajo	0
Mucositis G>1	1	Riesgo intermedio	1-2
Monocitos <200/μl	1	Riesgo alto	3-8

Tabla 1: Escala CISNE.

El tratamiento empírico debe seleccionarse según el tipo y gravedad de la infección, y la probabilidad de la implicación de microorganismos resistentes a antibióticos. La primera dosis debe iniciarse dentro de la primera hora y después de la recogida de cultivos.

- a) Alto riesgo → Se debe administrar β -lactámico intravenoso con actividad antipseudomónica y frente a Gram+:
- Piperacilina-Tazobactam (Cubre enterococo y anaerobios)
 - Meropenem (Cubre bacilo Gram- productor ESBL/ β -Lactamasa espectro expandido)
 - Si alergia a β -lactámico: aztreonam + vancomicina/linezolid

Se puede añadir otro antibiótico en función de situación clínica:

Amikacina	Si sospecha de sepsis o implicación de pseudomona o bacilo Gram- productor de beta-lactamasa de espectro expandido
Vancomicina/Linezolid	Si sospecha de sepsis, infección de catéter, celulitis o neumonía
Metronidazol	Si enterocolitis o infección perirectal
Colistina	Si implicación de pseudomonas resistente a carbapenem

- b) Bajo riesgo → Siempre en combinación:
Amoxicilina-Clavulánico (Clindamicina si alergia a β -lactámicos) + Levofloxacino o Ciprofloxacino.

No se recomienda el uso rutinario de G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) porque solo ha demostrado disminuir estancia hospitalaria sin aumentar supervivencia. Se debe emplear si se asocian factores de riesgo como:

- Neutropenia profunda (<100/ μ l)
- Pronóstico adverso: >65 años, inestabilidad hemodinámica, complicaciones graves...

Sí que se puede emplear como profilaxis primaria (en esquema con riesgo de neutropenia febril >20%) o secundaria (si se ha producido un episodio previo de neutropenia febril).

Algunas consideraciones respecto al ajuste del tratamiento:

- Si inestabilidad o empeoramiento tras 48 horas, ampliar espectro a bacilos Gram-, cocos Gram+ y anaerobios. Si >4-7 días, valorar antifúngicos (solicitar previamente galactomanano en sangre y realizar TC torácico).
- La duración del tratamiento es de 7 días si no hay foco y valorar ampliar 10-14 días si celulitis, neumonía o ITU.
- En alto riesgo, se puede pasar a vía oral si >500 neutrófilos/ μ l y >72h sin fiebre. En bajo riesgo, la primera dosis IV y las siguientes vía oral.

- Se puede plantear el alta hospitalaria precoz en pacientes sin signos clínicos de inestabilidad tras 4 horas de observación, CISNE 0-2 y que son capaces de volver al hospital si deterioro clínico (Ej: Vivir a menos de 50km, buen soporte familiar, disponer de medio de transporte propio...)

En la figura 1 se recoge el algoritmo propuesto por el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de La Paz.

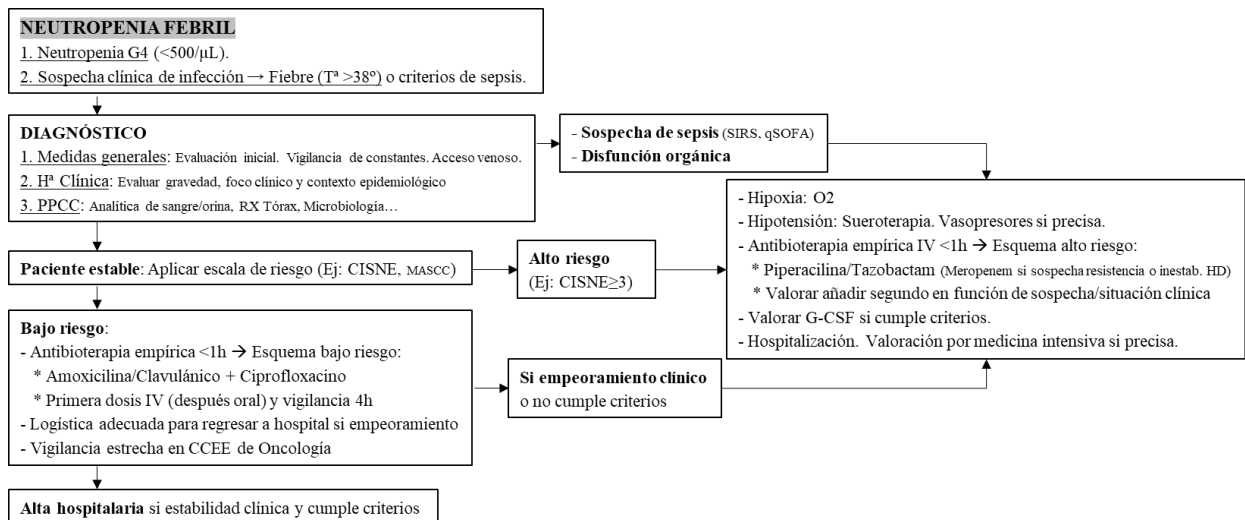


Figura 1: Algoritmo de decisión en la neutropenia febril.

6. AGRADECIMIENTOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor de este trabajo declara que no presenta ningún conflicto de interés en torno al tema planteado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuidados Continuos - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. seom.org. [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://seom.org/publicaciones/publicaciones-seom/libros-cuidados-continuos>
2. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, Espinosa J, Vázquez EG, Henao F, Ayala de la Peña F. SEOM clinical

- practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):75-86.
3. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, González ML, Vicente V, Ayala de la Peña F. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer*. 2011 Aug 23;105(5):612-7.
 4. Fonseca PJ, Carmona-Bayonas A, García IM, Marcos R, Castañón E, Antonio M, et al. A nomogram for predicting complications in patients with solid tumours and seemingly stable febrile neutropenia. *Br J Cancer*. 24 de mayo de 2016;114(11):1191-8.
 5. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston K, Strasfeld L, Flowers CR. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1443-1453.