



ORIGINAL

## Neutropenia febril posquimioterapia. Estancia hospitalaria y experiencia en nuestro medio



Íñigo Pérez-Heras\*, Roberto Carlos Raynero-Mellado, Raquel Díaz-Merchán y Nerea Domínguez-Pinilla

Unidad de Oncohematología Pediátrica, Pediatría y sus áreas específicas, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España

Recibido el 11 de febrero de 2019; aceptado el 21 de mayo de 2019  
Disponibile en Internet el 22 de junio de 2019

### PALABRAS CLAVE

Neutropenia febril posquimioterapia;  
Estancia media;  
Neoplasia;  
Niño

### Resumen

**Introducción:** Las infecciones son una causa importante de morbimortalidad en los pacientes con cáncer (mortalidad estimada en 3%). La neutropenia febril conlleva con frecuencia el ingreso hospitalario de los pacientes oncológicos, incrementando el riesgo de infección nosocomial así como los costes sanitarios por ingresos.

**Métodos:** Estudio observacional ambispectivo (01/07/2015 - 31/12/2018) de los episodios de neutropenia febril posquimioterapia en población pediátrica. Se recogieron edad, sexo, percentil de peso (OMS), estancia hospitalaria (días), temperatura (oc), aislamiento de germen, foco infeccioso, profilaxis o no antibiótica y antifúngica, cifras de hemoglobina (g/dl), plaquetas (/mm<sup>3</sup>), neutrófilos (/mm<sup>3</sup>), linfocitos (/mm<sup>3</sup>), monocitos (/mm<sup>3</sup>), proteína C reactiva (PCR) (mg/L) y procalcitonina (PCT) (ng/ml) al ingreso y días con neutropenia < 500/mm<sup>3</sup>. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSSv.23.

**Resultados:** De 69 pacientes, se registraron 101 episodios. La estancia media fue de 7,43 días (mediana 6 días). Se aisló germen en un 44,6% de los episodios, no identificándose foco infeccioso en un 36% de los mismos. Se halló correlación inversa entre hemoglobina, plaquetas y linfocitos al ingreso con la estancia hospitalaria (-0,356 (p 0,001); -0,216 (p 0,042) y -0,216 (p 0,042) respectivamente). La estancia media fue mayor si al ingreso presentaron PCR > 90 mg/L (10,94 vs. 6,66 días p 0,017), si PCT > 1 ng/ml (16,50 vs. 6,77 días p 0,0002), si  $\leq 100$  neutrófilos (8,27 vs. 5,04 días p 0,039) y si hubo aislamiento microbiológico (9,54 vs. 5,78 días p 0,006).

**Conclusión:** La relación entre hemoglobina, plaquetas y linfocitos al ingreso con la estancia media es inversamente proporcional. Además, aquellos pacientes con  $\leq 100$  neutrófilos al ingreso, PCR > 90 mg/L y PCT > 1 ng/ml presentaron mayor estancia media. Estos factores podrían ser importantes en el manejo de la neutropenia febril en el paciente con cáncer infantil.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [inigop30@gmail.com](mailto:inigop30@gmail.com) (Í. Pérez-Heras).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.008>

1695-4033/© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Chemotherapy-induced febrile neutropenia;  
Length of stay;  
Neoplasms;  
Child

## Post chemotherapy febrile neutropenia. Length of stay and experience in our population

**Abstract**

**Introduction:** Infections are significant cause of morbidity and mortality in cancer patients (mortality is estimated at around 3%). Febrile neutropenia often leads to the hospitalisation of cancer patients, increasing the risk of nosocomial infection, as well as health costs due to the hospital admission.

**Methods:** An ambispective (01 July 2015 – 12 July 2018) observational study was conducted on all episodes of chemotherapy-induced febrile neutropenia in a paediatric population. A record was made of age, gender, weight percentile (WHO), length of hospital stay (days), temperature (°C), microbial isolation, infectious source, antibiotic or antifungal prophylaxis, haemoglobin (g/dl), platelets (/mm<sup>3</sup>), neutrophils (/mm<sup>3</sup>), lymphocytes (/mm<sup>3</sup>), monocytes (/mm<sup>3</sup>), CRP (mg/L) and procalcitonin (PCT) (ng/ml) on admission, and days with neutropenia < 500/mm<sup>3</sup>. Statistical analysis was performed using the SPSSv.23 program.

**Results:** The study included 69 patients, and 101 episodes were recorded. The mean stay was 7.43 days (median 6 days). Microbial isolation was found in 44.6% of the episodes, with no infectious source identified in 36% of them. An inverse correlation was found between haemoglobin, platelets, and lymphocytes on admission and the hospital stay (-0.356:  $P = .001$ , -0.216:  $P = .042$ , and -0.216:  $P = .042$ , respectively). The mean stay was greater if there was a CRP > 90 mg/L (10.94 vs. 6.66 days,  $P = .017$ ), if PCT > 1 ng/ml (16.50 vs. 6.77 days,  $P = .0002$ ), if  $\leq 100$  neutrophils (8.27 vs. 5.04 days  $P = .039$ ) on admission, and if there was microbe isolation (9.54 vs. 5.78 days  $P = .006$ ).

**Conclusion:** The relationship between haemoglobin, platelets, and lymphocytes on admission and the mean stay is inversely proportional. In addition, those patients with  $\leq 100$  neutrophils, CRP > 90 mg/L, and PCT > 1 ng/ml on admission had a longer hospital stay.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La neutropenia febril es una complicación frecuente en aquellos niños que reciben tratamientos con quimioterapia<sup>1</sup>. Hasta un tercio de los episodios de neutropenia posquimioterapia cursan con fiebre<sup>2</sup>. Esto supone 0,76 episodios de fiebre por cada 30 días de neutropenia. Diversos estudios señalan que la infección es grave hasta en un 25% de los episodios, con una mortalidad global situada en torno al 3%<sup>3</sup>.

La evidencia parece indicar que un tratamiento antimicrobiano adecuado y precoz disminuye la mortalidad por infección bacteriana<sup>4</sup>. Por otro lado, el retraso en la administración de antimicrobianos se ha correlacionado con peor pronóstico<sup>5</sup>.

Por esta razón, los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia sufren largos periodos de ingreso y reciben antibioterapia de amplio espectro<sup>3-5</sup>. El tiempo de hospitalización supone tanto para los pacientes como para sus familias una alteración importante en su calidad de vida<sup>6</sup>. Resulta esencial que los profesionales de la salud conozcamos el manejo adecuado de estos episodios, tanto en el Servicio de Urgencias como posteriormente en la hospitalización.

Se han identificado las neoplasias hematológicas<sup>7</sup>, la duración de la neutropenia<sup>7</sup>, la sepsis<sup>8</sup>, la hipotensión<sup>8</sup>, la raza no blanca<sup>9</sup> y los niños mayores de 12 años<sup>9</sup>, como factores de riesgo asociados a mayor estancia media.

En cuanto a los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), se han asociado de forma significativa a menor estancia media (1-2 días)<sup>10,11</sup>. En población pediátrica, las guías recomiendan usarlos como prevención primaria y secundaria o como tratamiento solo en aquellos pacientes clasificados como de alto riesgo<sup>12</sup>.

Además, los episodios de neutropenia febril posquimioterapia suponen un importante costo para el sistema nacional de salud<sup>8,13</sup>, tanto en costes directos como indirectos.

Por estos motivos es importante identificar aquellos factores que se asocian a mayor estancia media hospitalaria.

El objetivo principal de este estudio es identificar los factores de riesgo que se relacionen con una mayor estancia hospitalaria, en los episodios de neutropenia febril asociados a quimioterapia en nuestro centro, en un periodo de 3 años.

Como objetivos secundarios se encuentran describir el patrón de aislamientos microbiológicos y de focos de infección en nuestros pacientes.

**Métodos**

Realizamos un estudio observacional ambispectivo (01/07/2015 - 31/12/2018) de los episodios de neutropenia febril asociados a quimioterapia en pacientes pediátricos en un hospital terciario.

Como criterios de inclusión se utilizaron: edad de 0 a 18 años, tratamiento activo con quimioterapia por el Servicio de Oncohematología Pediátrica, temperatura axilar  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , neutrófilos absolutos  $\leq 500/\text{mm}^3$ .

Como criterios de exclusión se consideraron: edad  $> 18$  años, neutropenia de cualquier causa no relacionada con la quimioterapia, recuento de neutrófilos absolutos  $> 500/\text{mm}^3$  (neutropenias moderadas y leves que no precisan ingreso).

Se recogieron como variables edad, sexo, percentil de peso, temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ ), aislamiento de germen (hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, cultivo faríngeo, test rápido VRS e Influenza A y B [Alere BinaxNOW<sup>®</sup> RSV y BinaxNOW<sup>®</sup> Influenza A & B]), presencia o no de profilaxis antibiótica y/o antifúngica, hemoglobina (g/dl), plaquetas ( $/\text{mm}^3$ ), neutrófilos ( $/\text{mm}^3$ ), linfocitos ( $/\text{mm}^3$ ), monocitos ( $/\text{mm}^3$ ), proteína C reactiva (PCR) (mg/L) y procalcitonina (PCT) (ng/ml) al ingreso, días en neutropenia  $< 500/\text{mm}^3$ , foco infeccioso y estancia hospitalaria (días).

Se analizó mediante R de Pearson la correlación existente entre estancia hospitalaria y percentil de peso, temperatura, hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, monocitos, PCR, PCT y días de neutropenia  $< 500/\text{mm}^3$ .

También se analizaron por subgrupos mediante t de Student aquellos pacientes con neutrófilos al ingreso  $\leq 100/\text{mm}^3$ , PCR  $\geq 90$  mg/L, PCT  $> 1$  ng/ml, aislamiento microbiológico, foco infeccioso, profilaxis antibiótica y/o antifúngica con la estancia media hospitalaria.

Los datos personales de los participantes se tratarán conforme a la legalidad vigente y se mantendrá la confidencialidad de los mismos. En ningún informe o publicación se incluirán datos que puedan permitir la identificación de los pacientes. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Para su análisis se utilizó el paquete de datos estadístico SPSS v.23. Consideramos  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

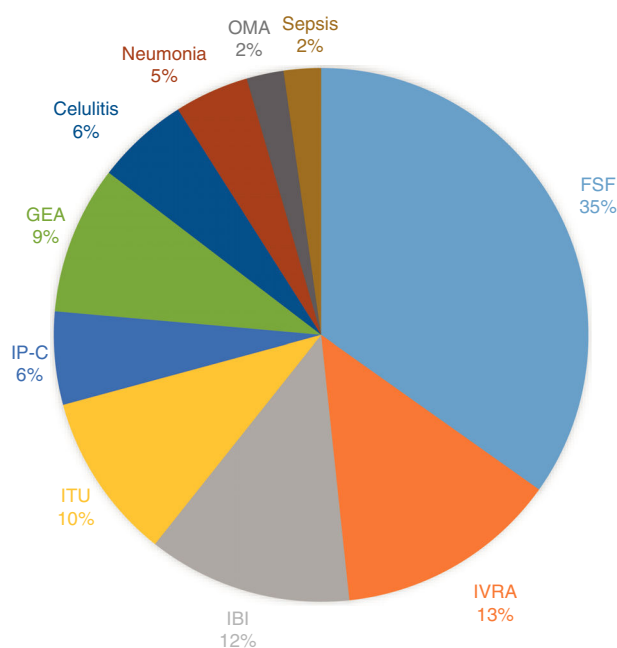
Durante el periodo de estudio, cumplieron los criterios de inclusión 69 pacientes, con un total de 101 episodios de neutropenia febril posquimioterapia.

La estancia hospitalaria media fue de 7,38 días (mediana de 6 días). El resto de medianas fueron edad 6 años, percentil de peso 25, fiebre  $38,2^{\circ}\text{C}$ , hemoglobina 8,9 g/dL, plaquetas  $54.000/\text{mm}^3$ , neutrófilos  $100/\text{mm}^3$ , linfocitos  $200/\text{mm}^3$ , monocitos  $0/\text{mm}^3$ , PCR 46 mg/L, PCT 0,26 ng/ml, días con  $< 500$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$  3 días.

Se obtuvo aislamiento microbiológico en 45 episodios (44,6%). La distribución de los focos de infección se resume en el [figura 1](#).

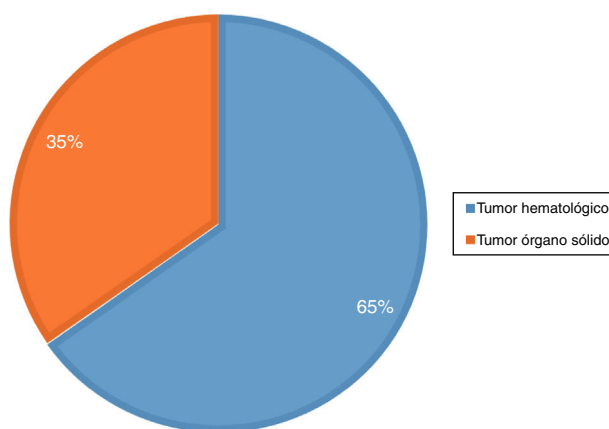
La distribución del tipo de patología oncológica se detalla en el [figura 2](#).

Analizamos la correlación existente entre la estancia hospitalaria y el resto de variables cuantitativas, obteniendo significación estadística en hemoglobina ( $-0,307$   $p=0,002$ ), plaquetas ( $-0,215$   $p=0,031$ ), linfocitos al ingreso ( $-0,205$   $p=0,04$ ) y PCR ( $0,204$   $p=0,041$ ) con representación en las [figuras 3-6](#). El resto no fueron estadísticamente signifi-



**Figura 1** Foco infeccioso.

FSF: fiebre sin foco; GEA: gastroenteritis aguda; IBI: infección bacteriana invasiva; IP-C: infección port-a-cath; ITU: infección del tracto urinario; IVRA: infección de vías respiratorias altas; OMA: otitis media aguda.



**Figura 2** Distribución de tumores.

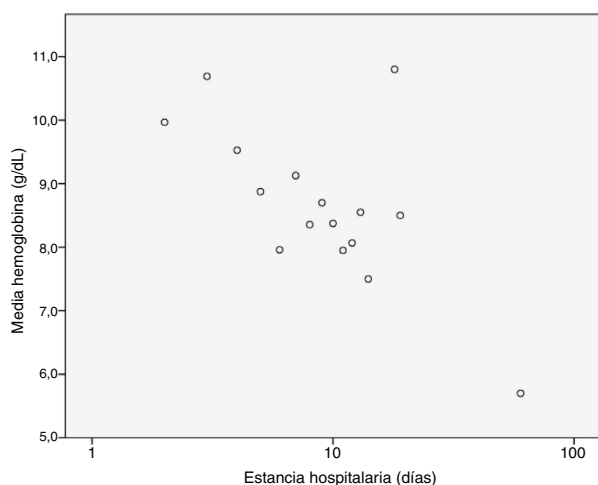
cativos, aunque los neutrófilos al ingreso tienden a la significación estadística ( $-0,191$   $p=0,056$ ).

El resto del análisis se detalla en la [tabla 1](#).

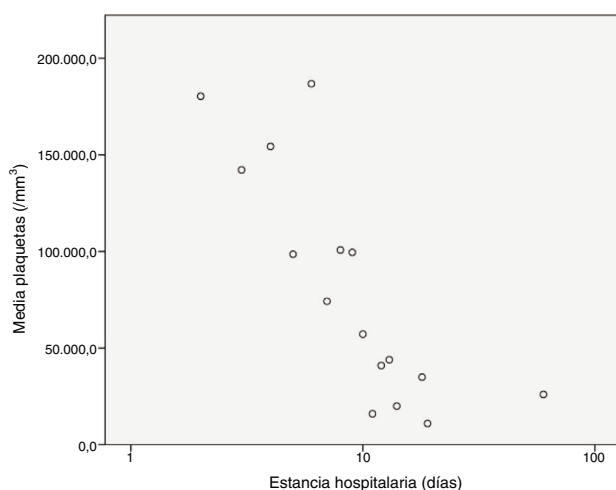
## Discusión

La estancia media comunicada en la bibliografía se sitúa entre los 5 a los 19,7 días por episodio<sup>7-9,13,14</sup>, dependiendo de las series. En nuestra muestra se sitúa dentro de este rango, y coincide con la mayoría de los estudios<sup>8,9,13,14</sup>.

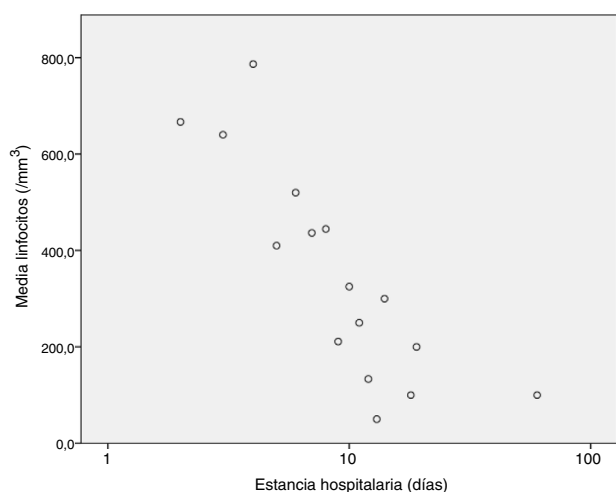
En nuestra muestra se obtuvo un porcentaje de aislamientos microbiológicos ligeramente superior a lo publicado, que se sitúa entre un 10-40%<sup>2,15,16</sup>. Esto puede explicarse en parte porque una parte importante (44-57%) de las infecciones en estos episodios se producen por virus<sup>17</sup>, y



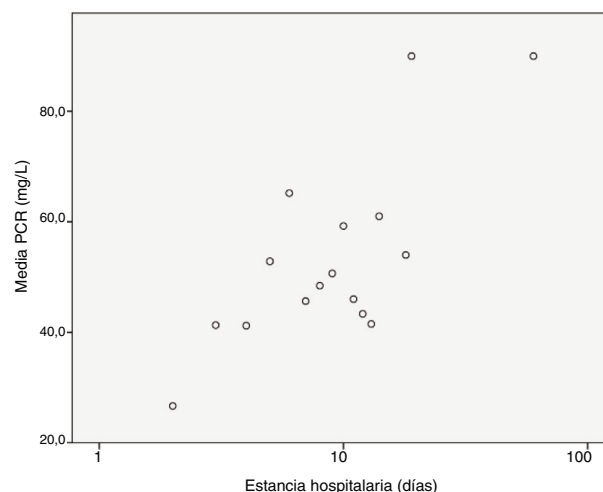
**Figura 3** Correlación estancia hospitalaria y hemoglobina al ingreso.



**Figura 4** Correlación estancia hospitalaria y plaquetas al ingreso.



**Figura 5** Correlación estancia hospitalaria y linfocitos al ingreso.



**Figura 6** Correlación estancia hospitalaria y PCR al ingreso.

**Tabla 1** Análisis de estancia media por subgrupos. Se utilizó t de Student para el análisis de los datos

	n (N = 101)	Estancia media (días)	p
<b>Neutrófilos (mm<sup>3</sup>)</b>			0,039
>100	30	5,04	
≤100	71	8,27	
<b>PCT (ng/ml)</b>			0,0002
≥1	6	16,50	
< 1	95	6,77	
<b>Aislamiento microbiológico</b>			0,004
Positivo	45	9,60	
Negativo	56	5,59	
<b>Profilaxis antibiótica</b>			0,165
Sí	74	7,91	
No	27		
<b>Profilaxis antifúngica</b>			0,938
Sí	6	7,50	
No	95	7,37	
<b>Tipo de tumor</b>			0,073
Tumor hematológico	66	6,11	
Tumor de órgano sólido	35	8,05	

en época epidémica en nuestro centro se realiza test rápido de virus respiratorio sincitial y gripe.

Por otro lado, la proporción de focos de infección sí concuerda con la bibliografía<sup>18</sup>: 32% de los episodios son fiebre sin foco (35% en nuestra muestra), 20% de bacteriemia (infección bacteriana invasiva 12% sumado a infección asociada a catéter central 6%).

Es importante resaltar que aquellos episodios en los que se identificó el microorganismo causal de la infección presentaron 4 días más de estancia media hospitalaria (estadísticamente significativo). Esto puede estar en relación

tanto con una mayor gravedad del cuadro como con la intención de completar los días de tratamiento antibiótico que requiera cada infección.

En cuanto a los factores asociados a mayor estancia media, los resultados sugieren que existe una correlación inversa entre la hemoglobina, plaquetas y linfocitos y la estancia hospitalaria, factores estos que no se habían descrito previamente. También existe correlación, esta vez directa, entre estancia media y cifra de PCR al ingreso, lo cual es bastante lógico y concuerda con la bibliografía.

También encontramos una relación estadísticamente significativa entre la PCT y neutrófilos al ingreso con una mayor estancia hospitalaria. Estos factores han sido previamente descritos en la literatura como predictores de mal pronóstico<sup>19,20</sup>, pero no como factor asociado a mayor estancia media. Estos resultados son congruentes con lo publicado, ya que los episodios con peor pronóstico pueden presentar mayor estancia hospitalaria.

A pesar de que no hemos logrado establecer una correlación con significación estadística entre los neutrófilos al ingreso y la estancia hospitalaria, el resultado es tendente a la significación, de modo que es probable que con una muestra mayor esta correlación se demuestre.

Las limitaciones de este estudio son por un lado el tamaño de la muestra. Además, no se pudo recoger en la mayoría de los pacientes si se encontraban bajo tratamiento con

G-CSF, que se ha asociado a menor estancia media, pudiendo influir en los resultados. Otra limitación es la ausencia de recogida en la urgencia del tiempo hasta la administración de la primera dosis de antibioterapia, aunque la literatura sugiere que no tiene relación<sup>21,22</sup>.

Identificar estos factores como nuevos indicadores de mayor estancia hospitalaria, pueden ayudar a la hora de tomar decisiones en el tratamiento de los episodios y hacer una mejor gestión de los recursos disponibles, así como planificar el manejo de los pacientes para intentar que su calidad de vida se vea afectada en la menor medida posible.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Auletta JJ, O'Riordan MA, Nieder ML. Infections in children with cancer: a continued need for the comprehensive physical examination. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21:501-8.
2. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007;45:1296-304.
3. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011;52:e56-93.
4. Jobson M, Sandrof M, Valeriote T, Liberty AL, Walsh-Kelly C, Jackson C. Decreasing time to antibiotics in febrile patients with central lines in the emergency department. *Pediatrics*. 2015;135:e187-95.
5. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, Browning R, Hadden C, Hoffman T, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1299-306.
6. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32:549-61.
7. Rosa RG, Goldani LZ. Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile neutropenia. *PLoS One*. 2014;9:e108969.
8. Pathak R, Giri S, Aryal MR, Karmacharya P, Bhatt VR, Martin MG. Mortality, length of stay, and health care costs of febrile neutropenia-related hospitalizations among patients with breast cancer in the United States. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2015;23:615-7.
9. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23:7958-66.
10. Ozkaynak MF, Krailo M, Chen Z, Feusner J. Randomized comparison of antibiotics with and without granulocyte colony-stimulating factor in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:274-80.
11. Wittman B, Horan J, Lyman GH. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2006;32:289-303.
12. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33:3199-212.
13. O'Brien C, Fogarty E, Walsh C, Dempsey O, Barry M, Kennedy MJ, et al. The cost of the inpatient management of febrile neutropenia in cancer patients—a micro-costing study in the Irish healthcare setting. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015;24:125-32.
14. Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, Lyman GH. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2014;20:190-8.
15. 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;77:791-8.
16. Agyeman P, Kontny U, Nadal D, Leibundgut K, Niggli F, Simon A, et al. A prospective multicenter study of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia: Swiss Pediatric Oncology Group 2003 fever and neutropenia study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:e219-25.
17. Söderman M, Rhedin S, Tolfvenstam T, Rotzén-Östlund M, Albert J, Broliden K, et al. Frequent respiratory viral infections in children with febrile neutropenia - A Prospective Follow-Up Study. *PLoS One*. 2016;11:e0157398.
18. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:623-9.
19. Delebarre M, Garnier N, Macher E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, et al. Which variables are useful for predicting severe infection in children with febrile neutropenia? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37:e468-74.
20. Hemming V, Jakes AD, Shenton G, Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia. *BMC Pediatr*. 2017;17:2.

21. Daniels LM, Durani U, Barreto JN, O'Horo JC, Siddiqui MA, Park JG, et al. Impact of time to antibiotic on hospital stay, intensive care unit admission, and mortality in febrile neutropenia. *Support Care Cancer* [Internet]. 2019 [citado 16 Abr 2019]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-019-04701-8>
22. A retrospective analysis of clinical acuity markers on hospital length of stay in patients with febrile neutropenia. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 16 Abr 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMID%3A+29207937>