

## CAPÍTULO XXII

# Neutropenia febril

Guillermo Prada, MD

Jefe Sección de Enfermedades Infecciosas  
Departamento de Medicina Interna  
Fundación Santa Fé de Bogotá

El uso de antibióticos para el manejo de pacientes con patologías neoplásicas linfoides o hematopoyéticas y en menor grado pacientes con tumores sólidos en etapa post-quimioterapia, o postradioterapia con depleción de la respuesta inmune celular inespecífica, ha sido uno de los mayores retos para los médicos en enfermedades infecciosas, el oncólogo clínico y el personal de salud que trata directa o indirectamente a estos pacientes.

El paciente con inmunosupresión por terapia antineoplásica, se maneja en una fina línea entre el manejo profiláctico, la terapia para infecciones localizadas y el uso de terapias de amplio espectro para cubrir infecciones no muy definidas por la alteración del estado inmune, sin permitir por otro lado el desarrollo innecesario de resistencia antibiótica entre los microorganismos de la flora indígena del paciente.

El paciente con cáncer por otra parte puede tener otras enfermedades comórbidas que agraven el riesgo de infecciones atípicas, como linfomas o sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA, citomegalovirus diseminado o neumonitis por *Pneumocystis carinii* en pacientes con trasplante de médula ósea heterólogo, las cuales no se discuten en esta guía.

En el período inmediatamente posterior a las terapias antineoplásicas, particularmente quimioterapia, los conteos de células blancas en

sangre tienden a caer gradualmente a medida que la médula ósea se compromete por el tratamiento, generando estados de neutropenia absoluta que aumentan el riesgo de infección por bacterias y hongos. Cuando el conteo de neutrófilos cae por debajo de 1.000 células/mm<sup>3</sup> el riesgo de infección aumenta de manera sustancial pero las infecciones clínicas se hacen manifiestas por lo general con conteos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> (neutropenia moderada) y conteos menores de 100 células/mm<sup>3</sup> tienen un riesgo de 20% de presentar fiebre con bacteremia.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas define neutropenia febril como un pico febril de más de 38,3°C, o una temperatura de 38,0°C sostenida por más de una hora, con conteos menores de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, o menos de 1000 con tendencia a disminuir en los días siguientes.

La mitad de los pacientes que debutan con fiebre tienen una infección manifiesta u oculta. La alteración de las barreras epiteliales naturales por el tratamiento antineoplásico facilita la colonización y traslocación de las bacterias del tracto gastrointestinal, pero cualquier sitio puede ser colonizado sin presentar la tríada inflamatoria, o con manifestaciones no comunes.

Los sitios más frecuentemente comprometidos son: encías y tejido de soporte periodontal,

faringe, esófago, pulmón, piel perineal, ano, recto y piel. En infecciones invasivas con bacteremia se deben buscar indicios de infección en fondo de ojo, médula ósea, dispositivos intravasculares permanentes o temporales, y regiones periungueales.

Se debe tomar por lo menos un grupo de hemocultivos de sangre con muestras tomadas de dispositivos intravasculares del paciente. Si hay un área con secreción debe ser examinada prontamente con Gram y cultivo para bacterias y hongos, si la lesión es crónica debe realizarse un ZN y cultivarse para micobacterias (Zinh - Nielsen).

El uso de cultivo de hisopados de narinas y recto, deben ser realizados de acuerdo a las guías locales de cada institución para control de microorganismos multirresistentes.

De acuerdo a los síntomas individuales, diarrea, disuria, tos, etc., la presencia de otros dispositivos invasivos (sonda vesical) o procedimientos previos se usan exámenes y cultivos racionalmente.

#### *QUÉ PACIENTES DEBEN RECIBIR TERAPIA ANTIBIÓTICA?*

Todo paciente con neutropenia moderada o severa con signos de infección con o sin fiebre debe iniciar tratamiento antibiótico. Si existe un sitio conocido de infección el manejo debe guiarse de acuerdo al Gram que se obtenga de la secreción. Si no existe un foco conocido se debe iniciar terapia de amplio espectro urgente y guiarse por la evolución clínica, la recuperación hematológica y los cultivos durante la hospitalización del paciente.

La terapéutica empírica debe cubrir bacterias gramnegativas incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, y *Klebsiella spp.*,

el espectro puede cubrir la mayoría de bacterias grampositivas pero generalmente no es necesario iniciar vancomicina a menos que exista un germen reconocido como resistente al tratamiento usual, de acuerdo a la epidemiología local, o se identifique un coco grampositivo en el Gram inicial. La infección por gérmenes multirresistentes grampositivos es larvada y responde al tratamiento si se inicia unos días después al identificarlo en el cultivo. No se debe emplear un antifúngico empíricamente a menos que haya evidencia de infección por hongos o se sospeche una infección secundaria.

#### *INFECCIÓN DE CATÉTERES INTRAVASCULARES*

La colonización de un puerto intravascular por especies de *Staphylococcus spp. meticilino* resistente es frecuente y responde muy bien a la terapia sistémica con vancomicina sin necesidad de retirar los catéteres tunelizados o permanentes. Sin embargo si existen signos persistentes de infección tras tres días de tratamiento sistémico signos de infección del sitio de implante o colonización por otras bacterias el catéter debe retirarse inmediatamente. El uso de soluciones cerradas y rotación de antibióticos por las luces del catéter no está aún aprobada como estándar a seguir y debe usarse según los criterios locales.

#### *OTROS SITIOS DE INFECCIÓN*

Debe seguirse el manejo guiado por el Gram inicial y los cultivos, si el sitio es localizado revise la guía respectiva para manejo de diarrea, neumonía o infección urinaria en el paciente inmunocomprometido.

#### *TRATAMIENTO EMPÍRICO*

Tras reconocer el paciente neutropénico, se puede usar la puntuación para clasificación de riesgo del Talcott et al.

*SIGNO O SÍNTOMA PUNTUACIÓN*

Extensión de la enfermedad (señale sólo uno)

Asintomático	5
Síntomas leves	5
Síntomas moderados	3
Sin hipotensión	5
Sin EPOC	4
Tumor sólido o sin evidencia de infección por hongos	4
Sin deshidratación	3
Paciente ambulatorio al comenzar la fiebre	3
Edad <60 años	2

Una puntuación mayor de 21 puntos indica un bajo riesgo para enfermedad severa en donde el paciente es candidato a terapia por vía oral y manejo ambulatorio con seguimiento estricto. La escala sólo se aplica para adultos.

El manejo ambulatorio debe concordarse con el médico tratante y la opción antibiótica es ciprofloxacina 750 mg PO bid -amoxicilina/clavulanato 1 gr PO bid, excepto si ha recibido profilaxis con ciprofloxacina reciente o existe algún criterio de exclusión para manejo ambulatorio.

*FACTORES QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO EN MANEJO AMBULATORIO*

Conteo de neutrófilos <100 células/mm<sup>3</sup>.

Conteo de monocitos < 100 células /mm<sup>3</sup>.

Alteraciones de la placa de tórax.

Insuficiencia hepática o renal (ajuste de dosis, toxicidad).

Neutropenia > 7 días.

Resolución esperada de la neutropenia >10 días.

Infección de dispositivo intravascular (germen resistente).

Sin signos de recuperación hematológica.

Neoplasia activa.

Temperatura >39,0°C.

Alteración del estado mental (meningitis, sepsis). Mal estado general (vómito, diarrea, taquipnea, etc.).

Dolor abdominal (tiflitis, abscesos intrabdominales).

Enfermedad comórbida (EPOC, diabetes, etc.).

Si el paciente se encuentra en muy buenas condiciones generales pero tiene algún criterio de exclusión puede optarse por una opción intermedia en la cual se haga un ingreso al hospital por tres días para manejo intravenoso y tras descartar patología severa o gérmenes multirresistentes se de salida para manejo ambulatorio.

Si el paciente es de alto riesgo con una puntuación menor a 21, la terapia debe ser endovenosa con supervisión en el hospital, con uno o dos medicamentos.

La monoterapia usa cefalosporinas de tercera, ceftazidima 2,0 gr IV tid, o cuarta generación, cefepime 2,0 gr IV bid-tid, o carbapenems con cubrimiento para *Pseudomonas spp.*, imipenem-cilastatina 500 mg q6h, meropenem 1,0-2,0 gr tid.

El uso de monoterapia exige una vigilancia muy estricta del paciente por la posibilidad de fallas de tratamiento, o aparición de cepas resistentes, particularmente grampositivos como *Streptococcus pneumoniae*, y *Streptococcus viridans* al utilizar ceftazidima.

El uso de terapia múltiple con dos medicamentos agrega un aminoglicósido a los medicamentos de monoterapia el cual se elige según concepto del médico tratante. Se ha utilizado gentamicina, amikacina y tobramicina; el uso de dosis única contra dosis múltiples debe evaluarse con un experto en enfermedades infecciosas, para estos pacientes. Es necesario realizar niveles séricos para seguimiento

de la terapéutica con estos agentes y evitar toxicidad. El uso de carboxipenicilinas o ureidopenicilinas con aminoglicósidos es aprobado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y es una alternativa en muchas instituciones.

El uso de vancomicina junto a la terapia básica (biconjugado o triconjugado) debe hacerse sólo en el contexto de una sospecha clara por organismos resistentes o la identificación de estos en el cultivo. Si el paciente tiene sospecha de infección de dispositivo intravascular, se conoce colonización por *S. aureus* meticilino resistente, o *S. pneumoniae* penicilino y cefalosporino-resistente, hay comprobación por cultivo y antibiograma de cocos o bacilos grampositivos sensibles sólo a vancomicina, o hay signos de shock séptico, se debe iniciar vancomicina de inmediato. Si se encuentra un organismo resistente a vancomicina, se deben consultar las guías locales para uso de linezolid, quinupristina/dalfopristina. La vancomicina debe discontinuarse si se descarta infección por microorganismo resistente en los cultivos.

El manejo inicial debe valorarse permanentemente durante los primeros 3-5 días, si hay un deterioro rápido debe ajustarse el esquema; si el paciente está estable o mejora, el ajuste se realiza con los resultados de los cultivos; la fiebre puede continuar por 5-7 días después de iniciar tratamiento. El tratamiento debe durar mínimo siete días hasta resolver los síntomas, obtener un conteo de neutrófilos mayor de 500 células/mm<sup>3</sup>, o esterilidad en los cultivos.

Si el paciente está estable después de dos días de tratamiento intravenoso, fue clasificado como bajo riesgo inicialmente y no hay signos de infección localizada o sepsis severa,

puede optarse por dar tratamiento por vía oral, con el esquema recomendado arriba. En los niños se ha usado cefixime como alternativa enteral de tratamiento.

Si la respuesta al tratamiento no es óptima se debe valorar la posibilidad de infección no aparente de un dispositivo invasivo, presencia de abscesos, inadecuados niveles antibióticos, resistencia antibiótica o fiebre por medicamentos como última opción. Volver a valorar todos los estudios iniciales en busca de deterioro, buscar otros focos (TAC de tórax, abdomen, senos paranasales).

Si se debe ajustar el régimen antibiótico o agregar vancomicina, o un antifúngico, en valoración conjunta con el médico tratante.

El uso de antifúngicos se ajusta según el tipo de organismo y el manejo previo con fluconazol. La elección inicial es anfotericina B con dosis apropiadas a la función renal; si se trata de un hongo dimorfo, o se encuentran hifas se puede pensar en el uso de azoles según concepto con enfermedades infecciosas (itraconazol, actualmente en estudio voriconazol). En infecciones resistentes al tratamiento inicial se puede optar por una equinocandina (caspofungina).

El uso de factores de crecimiento y transfusiones de leucocitos para neutropenia febril no se recomienda de rutina, la evaluación de estas intervenciones debe hacerse en conjunto con el oncólogo tratante, por el riesgo de reacciones adversas severas.

El manejo a largo plazo y los ajustes de dosis posteriores escapan a los objetivos de esta guía y se sugiere consultar los artículos recomendados en las referencias.

**LECTURAS RECOMENDADAS**

1. Corey L, Boeckh M. Persistent fever in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2002; 346:222-224.
2. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000; 343:1925-1932.
3. 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 Engl J Med* 1999; 341:305-311.
4. Hoelzer D. Hematopoietic Growth Factors — Not Whether, but When and Where. *N Engl J Med* 1997; 336:1822-1824.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:730–51.
6. Kern WV, Cometta A, de Bock 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; 341:312-318.
7. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038–51.
8. Pizzo PA. Current Concepts: Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341:893-900.
9. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. 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.
10. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole Compared with Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Neutropenia and Persistent Fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225-234.