

NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON CANCER

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo más elevado de presentar infección bacteriana sistémica severa que la población general.

Los factores involucrados en el mayor riesgo infeccioso de estos pacientes son múltiples; sin embargo, el nivel de la neutropenia asociada a la quimioterapia se considera el más importante de ellos. Con base en éste se toman la mayoría de las conductas terapéuticas.

Neutropenia

En términos generales, se define neutropenia valor absoluto de neutrófilos (VAN) < 1500 células/mm³. Sin embargo, en pacientes con cáncer el riesgo de infecciones bacterianas graves ocurre cuando el VAN llega a < 500 células/mm³, valor que se toma en cuenta para la indicación de antibióticoterapia de amplio espectro. Sin embargo, debe considerarse igual si el VAN se encuentra entre 500 y 1000 células/mm³, pero puede predecirse una disminución a valores < 500 células/mm³.

Fiebre

Los pacientes con enfermedad maligna y neutropenia no tienen una respuesta inflamatoria adecuada ante la presencia de agentes infecciosos, por ello la definición de fiebre es distinta. En estos casos se considera fiebre cualquiera de las situaciones siguientes:

- Una toma aislada de temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}$ C
- Temperatura $\geq 38^{\circ}$ C por ≥ 1 hora.

Es importante destacar que en pacientes con neutropenia no debe tomarse la temperatura rectal, ya que se pueden producir erosiones o lesiones locales e incrementar el riesgo infeccioso. En pacientes que no colaboran, es preferible la toma de la temperatura axilar.

Escenarios

En la evaluación inicial de pacientes con enfermedad maligna en tratamiento con quimioterapia y posible riesgo de infección existen varios escenarios posibles:

Escenario I: Fiebre **sin** neutropenia

Los pacientes con cáncer que presentan fiebre (o algún foco clínico evidente de infección) en momentos de ausencia de neutropenia, tienen igual riesgo de infecciones bacterianas graves, cuando se compara con un paciente sin cáncer. Por lo tanto, deben hacerse las mismas consideraciones, en el momento de la selección de opción terapéutica adecuada. La mayoría de las veces el manejo es ambulatorio y no requieren tratamiento antibiótico.

Escenario II: Neutropenia **sin** fiebre y **sin** foco clínico evidente de infección.

Los pacientes con cáncer generalmente presentan neutropenia asociada a quimioterapia. Sin embargo, la sola presencia de neutropenia, en ausencia de fiebre o de un foco clínico evidente de infección, no indica infección y no requiere tratamiento antibiótico.

Escenario III: Neutropenia **con** fiebre y **sin** foco clínico evidente de infección.

Los pacientes con cáncer, en momentos de neutropenia y fiebre, deben ser clasificados según el riesgo de desarrollar infección bacteriana invasiva (IBI), para decidir si puede tratarse con antibióticos orales (en casos de bajo riesgo) o si por el contrario requiere hospitalización e indicación de tratamiento antibiótico de amplio espectro dirigido a los microorganismos más frecuentes, aunque no presentan foco clínico evidente de infección (ya que por la neutropenia muchas veces no focalizan).

Escenario IV: Neutropenia **con** fiebre y **con** foco clínico evidente de infección.

Los pacientes con cáncer, en momentos de presencia de neutropenia y manifiestan fiebre con foco clínico evidente de infección son considerados pacientes con alto riesgo de desarrollar IBI y requieren hospitalización e indicación de tratamiento antibiótico de amplio espectro, dirigido no solamente a los microorganismos más frecuentes según grupo etáreo sino además se deben considerar los microorganismos relacionados con el foco

clínico que manifiesta. (En este grupo se incluyen aquellos pacientes que aunque no tienen fiebre, si presentan foco clínico evidente de infección)

Factores de riesgo infeccioso

Los factores de riesgo desde el punto de vista infeccioso se visualizan en la tabla 1.

Tabla 1

Factores de Riesgo para desarrollar Infección Bacteriana Invasiva en pacientes con cáncer y neutropenia febril

RIESGO	FACTOR
ALTO	VAN \leq 100 células/mm ³ Neutropenia > de 10 días. Foco clínico evidente de infección. Presencia de compromiso hemodinámico Enfermedad maligna no controlada o en recaída.
BAJO	VAN \geq de 500 células/mm ³ Neutropenia < de 7-10 días. Ausencia de foco clínico evidente de infección. Ausencia de compromiso hemodinámico Enfermedad maligna controlada o en remisión.

Etiología

- La mayoría de los gérmenes patógenos responsables de las infecciones proviene de la flora del paciente y son similares en todos los pacientes neutropénicos, independientemente del tipo de enfermedad neoplásica.
- Aunque en los paciente neutropénicos la fiebre puede ser debida a la enfermedad de base, la administración de productos sanguíneos, quimioterápicos o factores estimulantes de colonias; no debe ser atribuida a priori a esos factores ya que esto podría retrasar el inicio del tratamiento antimicrobiano.
- La causa de la fiebre puede no ser identificada en el 60 a 70% de los casos.
- Siempre deben considerarse los gérmenes frecuentes según la edad del paciente.

Los microorganismos más frecuentes de presentan en la Tabla 2

Tabla 2

Microorganismos más frecuentes en pacientes con cáncer y neutropenia febril

Bacterias Gram negativas aerobias (40-60%)	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Bacterias Gram positivas aerobias	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> <i>Enterococcus spp</i>
Bacterias anaerobias	<i>Bacteroides spp</i> <i>Clostridium spp</i>
Hongos	<i>Candida spp</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Cryptococcus spp</i> <i>Mucor spp</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i>

Virus	Herpes simple Varicela zoster Citomegalovirus Virus Epstein Barr
Mycobacterias	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Mycobacterias atípicas
Parásitos	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>

Evaluación inicial

Realizar en todos los pacientes:

- Examen físico detallado.
- Hematología completa.
- Reactantes de fase aguda (VSG – PCR – Procalcitonina).
- Química sanguínea (pruebas renales, pruebas hepáticas, perfil de coagulación, electrolitos, etc.).
- Examen simple de orina.
- Examen de heces en fresco.
- Hemocultivo (sangre periférica y de cada luz de los catéteres permanentes).
- Urocultivo.
- Cultivo de secreción faríngea.
- Radiografía de tórax.

Realizar en algunos pacientes:

- Análisis microbiológico de secreciones.
- Biopsia por aspiración de lesiones de piel (Citología, Gram y Cultivo).
- Coprocultivo.
- Análisis de líquido cefalorraquídeo.
- Ecosonograma abdominal.
- Radiografías de senos paranasales.
- Estudios de TAC o RMN.

Tratamiento Antimicrobiano

Todo paciente con un VAN < de 500 células/mm³ asociado a fiebre con o sin foco clínico evidente de infección debe ser hospitalizado para recibir tratamiento endovenoso. El esquema seleccionado inicialmente deberá ser individualizado según los probables microorganismos involucrados en cada paciente:

- Las infecciones por gérmenes Gram negativos aerobios son los más frecuentes y siempre deben ser cubiertos. Aún cuando ha disminuido la incidencia de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, debido a la elevada morbilidad y mortalidad en estos pacientes, siempre debe incluirse su cobertura.
- Los gérmenes Gram positivos aerobios deben ser consideradas en pacientes con catéteres permanentes, evidencia de lesiones cutáneas, presencia de neumonitis, presencia de hipotensión, tratamiento con quimioterapia agresiva, tratamiento profiláctico con quinolonas o cuando exista documentación microbiológica previa al inicio del tratamiento.
- Las infecciones por gérmenes anaerobios deben ser consideradas en pacientes con lesiones periorificiales (bucales, nasales o perianales), con compromiso intraabdominal o con lesiones en piel con necrosis.
- Las infecciones micóticas invasivas ocurren por lo general, no ocurren al inicio del proceso febril, por lo que no generalmente el esquema inicial no incluye antimicóticos.
- Las infecciones por virus, por mycobacterias o por parásitos son mucho menos frecuentes, pero deben considerarse según sea el caso

En casos muy particulares donde el paciente con neutropenia febril ha sido catalogado como de bajo riesgo para desarrollar IBI, puede considerarse el uso de antibióticos orales, siempre que se garantice la administración del

mismo (dependiente de las condiciones económicas y socioculturales del paciente) y es indispensable el control ambulatorio diariamente hasta recuperar la neutropenia y desaparecer la fiebre, por lo que el domicilio lejano es una contraindicación para manejo ambulatorio.

Antimicrobianos

Los esquemas antimicrobianos iniciales generalmente deben incluir un betalactámico con actividad para microorganismos Gram negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* como monoterapia o combinado con aminoglucósido (por sinergia). Se recomienda cualquiera de las siguientes combinaciones (ver Algoritmo N° 13):

- Ceftazidima o Cefepima + Aminoglucósido
- Piperacilina/Tazobactam + Aminoglucósido
- Meropenem o Imipenem + Aminoglucósido

La inclusión de cobertura con el uso de glucopéptidos para bacterias Gram positivas resistentes (Vancomicina o Teicoplanina) puede ser al inicio del tratamiento o posteriormente. Debe reservarse en las siguientes situaciones:

- Sospecha clínica de infección asociada a catéteres
- Presencia de foco clínico infeccioso evidente en piel
- Presencia de foco clínico infeccioso evidente en pulmón
- Hipotensión
- Tratamiento previo con quinolonas o con Trimetoprim/Sulfametoxazol
- Tratamiento con quimioterapia agresiva
- Colonización conocida por *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina y Cefalosporinas o *Staphylococcus aureus* resistente a Oxacilina
- Hemocultivo positivo para bacterias Gram positivas antes de la identificación final o las pruebas de susceptibilidad
- No respuesta después de 3-5 días de inicio del esquema antimicrobiano inicial

La cobertura para bacterias anaeróbicas debe hacerse cuando exista lesión periorificial (bucal, nasal o perianal), compromiso intraabdominal o lesiones en piel con necrosis. En estos casos se prefieren esquemas con Piperacilina/Tazobactam, Imipenem o Meropenem. Si se selecciona un esquema con Ceftazidima o Cefepima, debe asociarse Metronidazol o Clindamicina ya que las cefalosporinas no cubren anaerobios.

La cobertura para hongos con el uso de Anfotericina B (+/- Flucitocina), Anfotericina en formulaciones lipídicas, Imidazoles o Equinocandinas (Caspofungina) debe plantearse en casos de:

- Persistencia de fiebre y neutropenia por más de 7 días
- Recurrencia de fiebre sin recuperación de la neutropenia
- Infiltrados pulmonares persistentes
- Inflamación o dolor facial
- Lesiones blanquecinas en cavidad bucal
- Demostración microbiológica de hongos

La cobertura para virus se realizará indicando Aciclovir en casos de evidencia de infección por Virus Herpes Simplex o Virus Varicela Zoster o indicando Ganciclovir en casos de evidencia de infección activa por Citomegalovirus.

La cobertura con Trimetoprim/Sulfametoxazol se realizará en casos de evidencia de infección por *Pneumocystis jiroveci*.

En aquellos casos donde el paciente con neutropenia febril fue considerado como de bajo riesgo para desarrollar IBI, y las condiciones permiten iniciar tratamiento oral se recomienda el uso de Ciprofloxacina asociado a Amoxicilina/Ácido clavulánico a altas dosis; en algunos estudios plantean el uso de Cefixime como monoterapia

Duración de la terapia antimicrobiana

La duración del tratamiento endovenoso debe ser individualizada y va a depender de:

- Valores del VAN: Como mínimo deben reportarse dos ascensos consecutivos por encima de 500 células/mm³
- Identificación del foco clínico o bacteriológico: Ajustar días de tratamiento según el foco o microorganismo aislado.
- Respuesta al tratamiento

Tratamiento no antimicrobiano

A pesar que el éxito de la terapia antimicrobiana se relaciona con la recuperación medular, no se recomienda el uso rutinario de transfusiones de granulocitos y el uso de factores estimulantes de colonias, lo cual deberá ser considerado sólo en ciertos casos y supervisado por los Servicios de Hematología y Oncología.