



## Neutropenia y Fiebre.

### Características de los pacientes neutropénicos

Más de la mitad de los pacientes neutropénicos que presentan fiebre tienen una infección establecida u oculta, y más de 20% de los pacientes con recuento  $100$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> tienen bacteriemia. Los hongos son causa frecuente de infecciones secundarias en pacientes que han recibido antibióticos de amplio espectro, y también pueden ser causa de infecciones primarias. Los sitios anatómicos de infección más frecuentes son: 1) Tracto digestivo: donde la quimioterapia (QT) produce daño en la mucosa permitiendo la invasión de organismos oportunistas; 2) Piel: la interrupción de esta barrera por procedimientos invasivos como por ejemplo los catéteres. Los signos y síntomas de infección pueden estar ausentes o ser mínimos (neumonía sin infiltrado, infección urinaria sin piuria, meningitis sin pleocitosis...).

### Definiciones

-FIEBRE: una única medición de temperatura oral  $38,3$  C, o  $38$  C por más de 1 hora.

-NEUTROPENIA (NTP): recuento de neutrófilos  $<500$ /mm, o  $<1.000$ /mm que se prevea que vaya a bajar de  $500$ .

El riesgo es directamente proporcional a valor del recuento, y tiempo de la NTP. Otros trastornos de la inmunidad pueden aumentar aun más el riesgo.

La fiebre en un paciente neutropénico debe ser considerada una URGENCIA INFECTOLOGICA.

### Evaluación del paciente

-Historia clínica: interrogar los síntomas, historia previa de complicaciones infecciosas, medicación asociada (corticoides, nefrotóxicos), tipo de quimioterapia y tiempo transcurrido para predecir el

grado y duración de la NTP, alergias a ATB.

-Meticuloso examen físico: de inicio y repetir diariamente. Los únicos signos de infección pueden ser el dolor y el eritema.

Piel y uñas: puede mostrar un portal de entrada a una infección sistémica o una lesión característica de infección sistémica (ej. Ectima gangrenoso por *Pseudomona aeruginosa*). Salidas de vías venosas y catéteres, heridas quirúrgicas y áreas de biopsia. Agente más frecuente: *S. epidermidis* (incluir palpación).

Cavidad oral, orofaringe y senos paranasales: presencia de mucositis, gingivostomatitis, aftas (riesgo de infección por *Streptococo viridans*, anaerobios u hongos).

Pulmonar: una de las localizaciones más graves de infección, bien primaria o secundaria.

Abdomen (enterococos, *E. coli*, *Clostridium spp.*), linfadenopatías y hepato-esplenomegalia.

Perineo y región perianal: son localizaciones de potenciales fuentes de infección por aerobios gram negativos y anaerobios (inspección y palpación, pero no realizar tacto rectal).

Exploración neurológica con fondo de ojo: considerar una endoftalmitis candidiásica en pacientes fungémicos con catéteres venosos centrales si presentan visión borrosa o escotomas.

-Estudios complementarios:

Laboratorio: Hemograma completo con recuento diferencial de leucocitos, bioquímica con enzimas hepáticas y función renal, inograma, sedimento de orina.

Radiografía de tórax

Cultivos:

Urocultivo

Al menos dos juegos de hemocultivos (HC) tomados de diferentes puntos (incluyendo vena periférica y cada luz del catéter venoso central, si lo hay). Los HC deben ser repetidos en caso de fiebre persistente, o escalofríos. Algunos sugieren realizar HC diarios si

persiste con fiebre. Otros realizan 3 juegos y luego esperan 48-72hs, repitiendo solo si hay inestabilidad hemodinámica o escalofríos

**Si procede:** muestras para cultivo de esputo, lesiones cutáneas sospechosas, heces (y toxina de *Clostridium difficile*) si se presenta diarrea, líquido pleural o peritoneal o cultivo de punta de catéter. Serologías y detección de antígenos (*Legionella*, *Aspergillus*, *Candida* y *Cryptococo neoformans*). En presencia de esofagitis, realizar una endoscopia digestiva con toma de muestra para cultivo ± muestra para estudio histológico (se presentan exudados blanquecinos en infección por candidas, y úlceras más frecuentemente por herpes o citomegalovirus).

La punción lumbar no está indicada si no existe sospecha de meningitis ya que la NTP no aumenta el riesgo de esta patología y además puede asociarse trombocitopenia.

Otras exploraciones: dependerán de la clínica y evolución de cada paciente. El rendimiento de la TC es mayor que la radiología simple ante sospecha de sinusitis, neumonía o diseminación fúngica abdominal (lesiones parenquimatosas en "ojo de buey" en la candidiasis hepato-esplénica), así como en la detección de neumonía bacteriana con radiografía de tórax normal. El hallazgo en la TC de un halo de menor atenuación, rodeando un infiltrado pulmonar en un paciente con NTP severa es muy sugestivo de aspergilosis. Cuando la NTP recupera, la aparición de una cavitación en el interior del infiltrado constituye el llamado "signo de la media luna" (aunque no es patognomónico de aspergilosis).

### Patógenos mas frecuentes

En solo el 30-40% de los casos puede documentarse foco clínico o cultivos positivos. En el 25% de los pacientes la única evidencia de infección es la documentación de bacteriemia. En el 80% de las infecciones identificadas, el agente proviene de la flora endógena del paciente.

No existe una mayor predisposición a infecciones virales y parasitarias, y las infecciones fúngicas aparecen tras tratamientos prolongados con antibióticos

## Bacterias

La infección por bacterias ocurre en el 85-95% de los casos.

**Cocos gram-positivos:** Actualmente suponen el 60% de las bacteriemias documentadas, tras el aumento de su incidencia en los años 80-90. Causas relacionadas con este fenómeno son la pronta utilización de ATB frente a gram-negativos, el uso profiláctico de quinolonas y las infecciones por estafilococo asociadas a catéter.

-Estafilococo coagulasa-negativo, principalmente *S. epidermidis*. Representan la causa más frecuente en bacteriemias e infecciones de catéteres.

-Estafilococo coagulasa-positivo: *S. aureus*. Producen infecciones graves con riesgo de shock séptico.

-Estreptococo beta-hemolítico y *Estreptococo viridans* (habitual en la flora orofaríngea).

-Enterococos: principalmente *E. faecalis*. Constituyen la flora normal del TGI y producen infecciones intra-abdominales y urinarias.

**Bacilos aerobios gram-negativos (BGN):** Producen el 30% de las bacteriemias y los microorganismos más frecuentes son: *E. coli*, *Klebsiella Pneumonie*, *Pseudomona aeruginosa*. Se observa un incremento en *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* y *Serratia marcescens*. Aunque en la actualidad son menos frecuentes, siguen siendo muy importantes por su elevada mortalidad entre 20-30% (dependiendo de la situación basal del paciente y de la neoplasia).

**Anaerobios:** Producen menos del 5% de las infecciones. Los más frecuentes son: *Bacterioides fragilis* y *Clostridium spp.* Pertenecen a la flora normal del TGI.

La cobertura específica para anaerobios se agrega cuando hay: mucositis necrotizantes, sinusitis, absceso periodontal, o perirrectal, infección pelviana o abdominal, colitis necrotizante neutropénica o bacteriemia por anaerobios

**Mycobacterias:** Son poco frecuentes.

## Hongos

La infección por hongos ocurre con mayor probabilidad tras tratamiento ATB de amplio espectro y/o esteroides, y en casos de NTP prolongada o inmunodepresión celular. También son factores de riesgo los catéteres venosos centrales y la nutrición parenteral. Los hongos más frecuentes son: *Cándida spp.* (*C. albicans* y *C. tropicalis*). La infección va asociada a catéteres vasculares y puede limitarse a superficies (orofaringe, esófago), o producir infecciones profundas. La introducción de fluconazol y otros azoles ha condicionado la selección de *Cándida no albicans* resistentes (*C. Krusei*, *C. lusitaniae*). *Aspergillus spp.* (*A. fumigatus*, *A. flavus*). La aspergilosis invasiva supone una complicación de gran severidad; la vía de entrada es aérea. Se debe sospechar aspergilosis pulmonar en presencia de dolor pleurítico, hemoptisis y derrame pleural o infiltrado pulmonar localizado.

Son menos frecuentes las infecciones por: *Tricosporum*, *Fusarium*, *Rizopus*.

## Virus

Son poco frecuentes las infecciones por virus. Se asocian preferentemente a situaciones de inmunodepresión celular en pacientes con linfomas y leucemias. Los virus más frecuentes son: virus respiratorios: adenovirus, virus sinticial respiratorio, parainfluenza, influenza A y B, rinovirus; y herpes virus: HVS, VZV, CMV, EBV. La infecciones por HVS1 y 2 se presentan como infecciones de piel, hepatitis, encefalitis, esofagitis, neumonía y eritema multiforme.

## Terapéutica antibiótica empírica

### Principios

Debido a que la progresión de la infección en los pacientes con NTP puede ser rápida, y que inicialmente es difícil diferenciar a los pacientes infectados de los que no, la terapéutica ATB debe iniciarse rápidamente en todo paciente con NTP febril, así como también en los paciente afebriles pero que presentan otros signos de infección.

Los cocos Gram positivos corresponden a 60-70% de las infecciones documentadas, aunque la frecuencia de BGN esta en aumento. Algunas cepas pueden ser meticilino-resistentes (MR) y por lo tanto solo sensibles a vancomicina. Estas infecciones son frecuentemente indolentes y el retraso de unos días en el inicio del ATB específico no seria prejudicial para el paciente, aunque aumenta el tiempo de hospitalización. Otros cocos Gram positivos: *S. aureus*, *S. viridans* y Neumococo pueden causar infecciones fulminantes si no se tratan rápidamente.

Los BGN, especialmente *P. aeruginosa*, *E. coli*, y *Klebsiella* son importantes patógenos que deben ser cubiertos en el esquema inicial.

En la selección del esquema ATB inicial, se debe considerar: tipo, frecuencia y sensibilidad de los rescates bacteriológicos del centro. Ninguno del los esquemas aquí propuestos demostró ser superior al otro. El uso de algunas drogas puede estar limitado en algunas circunstancias como alergia o insuficiencia de órgano.

Los accesos vasculares (catéteres semi-implantables y tipo Port-a-Cath) no requieren ser removidos, excepto que haya infección del túnel establecida, si la infección es recurrente, o no hay mejoría a los 2-3 días de tratamiento. Las indicaciones de retirar los catéteres -junto a la administración de antibióticos- son: evidencia de infección del túnel subcutáneo, embolia séptica, hipotensión, o falta de permeabilidad del catéter.

Las bacteriemias por: *Bacillus*, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter*, *C. jeikeium*, o Enterococos vancomicina resistentes (EVR), y la fungemia por *Candida*, tienen mala respuesta al tratamiento ATB, y se recomienda

retirar el catéter si es posible. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para identificar la falta de respuesta, emergencia de infecciones secundarias, efectos adversos, o desarrollo de resistencia por los micro-organismos

Frecuentes		
Gram negativos	Gram positivos	Otros
<i>E. coli</i>	<i>S. coagulasa</i>	<i>Clostridium</i>
<i>Klebsiella</i>	negativos	<i>difficile</i>
<i>Pseudomonas</i>	<i>S. aureus</i>	Anaerobios
<i>Enterobacter</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Mycobacterias
	<i>Corynebacterium</i>	<i>Aspergillus</i>
	<i>S. pyogenes</i>	<i>Candida</i>
		albicans y no albicans
Menos frecuentes		
Gram negativos	Gram positivos	Anaerobios
<i>Proteus</i>	<i>S. viridans</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Haemophilus</i>	<i>Bacillus</i>	<i>Clostridios</i>
<i>Citrobacter</i>	<i>Listeria</i>	<i>Propionobacterias</i>
<i>Serratia</i>		<i>Fusobacterias</i>
<i>Acinetobacter</i>		
<i>Neisseria</i>		
<i>Moraxella</i>		
<i>Stenotrophomona</i>		
Adicionales		
Hongos	Virus	Otros
<i>Candida</i>	HVS 1 y 2	<i>Babesia</i>
<i>Aspergillus</i>	VZV, CMV	<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>Cryptococo</i>	EBV, HVS-6	<i>Toxoplasma</i>
<i>Histoplasma</i>	Enterovirus	<i>Strongyloides</i>
<i>Coccidioides</i>	VSR	<i>Cryptosporidium</i>
<i>Zygomycetes</i>	Influenza	<i>Nocardia</i>

### Terapéutica oral y manejo ambulatorio en pacientes de bajo riesgo

Puede realizarse en pacientes cuidadosamente seleccionados: no presentan foco u otras signos (hipotensión, escalofríos) además de la fiebre que sugiera infección sistémica, deben efectivamente tomar la medicación, y la vigilancia debe ser diaria, los 7 días de la semana y con fácil acceso al hospital. Los pacientes con recuperación de la NTP son mejores candidatos. El esquema indicado es: amoxicilina-clavulanico + ciproflaxacina y solo esta recomendado en adultos.

Factores de bajo riesgo de infección severa en pacientes con NTP
Recuento absoluto de neutrofilos 100c/mm <sup>3</sup>
Recuento absoluto de monocitos 100c/mm <sup>3</sup>
Radiografía de tórax normal
Resultados de función hepática y renal normales
Duración de la NTP a 7 días
Resolución de la NTP esperada dentro de los 10 días
Sin signos de sospecha de infección relac a catéter
Evidencia temprana de recuperación de la MO
Enfermedad en remisión
Temperatura 39C
Sin alteraciones neurológicas
Sin dolor abdominal
Sin comorbilidades

Sistema de puntaje para la identificación de pacientes de bajo riesgo con NTP febril	
Características	Puntaje
Extensión de la enfermedad:	
-Sin síntomas	5
-Síntomas leves	5
-Síntomas moderados	3
Sin hipotensión	5
No EPOC	4
Tumor sólido o sin infección fúngica	4
Sin deshidratación	3
Inicio de la fiebre fuera del hospital	3
Edad 60 años	2
Un puntaje 21 indica un paciente de bajo riesgo	

### Opciones:

**1. Monoterapia:** Una cefalosporina de tercera (ceftazidima) o cuarta (cefepime) generación, o un carbapenem (imipenem o meropenem) pueden ser utilizados con éxito, aunque debe recordarse que la aparición de B-lactamasas de espectro extendido han reducido la utilidad de la ceftazidima como monoterapia. La piperacilina-tazobactam también es efectiva como monoterapia, pero no ha sido extensamente estudiada frente a los otros ATB. El agregado de otros ATB puede ser necesario en el curso de la enfermedad.

**2. Terapia combinada sin vancomicina:** un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina o amikacina) + :

-una penicilina antipseudomonica (ticarcilina-clavulanico o piperacilina-tazobactam)

-o cefalosporina con espectro antipseudomona (ceftazidima o cefepime),

-o carbapenem (imipenem o meropenem).

Las ventajas de la terapia combinada son: los potenciales efectos sinérgicos contra algunos BGN y las pocas cepas que desarrollan resistencia durante el tratamiento. Las desventajas son: la falta de actividad de algunas combinaciones sobre Gram positivos, la oto y nefrotoxicidad, y la hipokalemia.

### 3. Terapia con vancomicina + 1 o 2 drogas

Debido a la emergencia de gérmenes resistentes asociados con el uso excesivo de vancomicina, su uso debe estar limitado a las indicaciones específicas. Las infecciones por Gram positivos son frecuentemente indolentes, pero algunas son solo sensibles a vancomicina y en ocasiones pueden ser serias y provocar la muerte en 24hs si no se tratan rápidamente.

La terapéutica inicial con vancomicina debe ser considerada en:
1. Sospecha clínica de infección severa asociada a catéter (bacteriemia, celulitis)
2. Colonización conocida con neumococo o S.aureus resistente
3. HC positivos para Gram positivos antes de la sensibilidad e identificación
4. Hipotensión u otra evidencia de compromiso CV
Discutido:
-quimioterapia intensiva con gran daño de mucosa
-profilaxis con quinolonas en NTP afebriles
-inicio brusco de Temp. 40C

### Evaluación del régimen ATB durante la primer semana

Se requieren 3-5 días de tratamiento para determinar la eficacia del régimen.

#### A. Paciente afebril a los 3-5 días de tratamiento:

Si el agente causal es identificado, el régimen puede modificarse si es necesario para un tratamiento con menores efectos adversos y menor costo. El tratamiento debe continuarse por un mínimo de 7 días o hasta que los cultivos indiquen que el organismo ha sido erradicado, la infección este resuelta, y el paciente no tenga signos ni síntomas. Es deseable un recuento de neutrofilos 500c/mm<sup>3</sup> antes de que el tratamiento sea suspendido, excepto que la NTP sea prolongada. En este caso hay que observar estrechamente al paciente, los tegumentos tienen que estar intactos, sin procedimientos invasivos, ni quimioterapia ablativa. El tratamiento ATB solo, en presencia de NTP persistente, puede suprimir la infección, pero no erradicarla.

En ausencia de foco infeccioso discernible y cultivos negativos, el tratamiento puede rotarse a la vía oral en adultos adherentes al tratamiento (ciprofloxacina + amoxicilina-clavulanico).

## B. Fiebre persistente durante los primeros 3-5 días de tratamiento:

La fiebre que persiste por más de 13 días sugiere: el paciente no tiene una infección bacteriana, infección bacteriana resistente a los ATB, o una respuesta lenta al tratamiento, la emergencia de una infección secundaria, niveles inadecuados de los ATB en suero o tejidos, fiebre por ATB, o infección de un sitio avascular (abscesos, catéteres). En la reevaluación del paciente luego de 3 días de tratamiento, se debe intentar identificar los factores que puedan explicar la falta de respuesta. Sin embargo, algunos pacientes, incluso cuando la infección está definida y el tratamiento es el correcto, pueden requerir 5 días de tratamiento para que desaparezca la fiebre.

En la reevaluación se debe realizar:
revisión de todos los cultivos previos
-examen físico minucioso con evaluación de los catéteres
-Rx de tórax
-nuevos HC y cultivos de sitios específicos
-realizar imágenes de cualquier órgano sospechado de infección
-determinación de las concentraciones séricas de ATB (si es posible)

Si el paciente persiste febril luego de 5 días de tratamiento ATB y no se ha encontrado ninguna causa en la reevaluación:

1. Continuar con el esquema inicial: si el paciente está febril pero estable, y se espera que la NTP resuelva.
2. Cambiar o agregar ATB: si hay evidencia de enfermedad progresiva o complicación. Esto dependerá del régimen inicial adoptado. Se deberá considerar el agregado de vancomicina si no fue utilizado en el esquema inicial.
3. Agregar un antifúngico al régimen, cambiando o no los ATB. La droga de elección continua siendo la Anfotericina B. Un tercio de los pacientes que permanecen febriles luego de 1 semana de ATB, presentan infecciones fúngicas, y más frecuentemente a *Candida* o *Aspergillus*. Se deben realizar todos los esfuerzos para determinar si hay una infección por hongos (incluyendo TAC de abdomen, tórax y senos paranasales y toma de biopsias y cultivos) antes de iniciar Anfotericina, ya que esto determinara cuando deba suspenderse. La anfotericina liposomal presenta igual eficacia con menores efectos adversos. Otros antifúngicos, como la Caspofungina y el Voriconazol se encuentran en estudio.

## DURACION DEL TRATAMIENTO ATB

El factor más importante que determina una interrupción exitosa de los ATB es el recuento de neutrófilos.

Si no se identifica infección luego de 3 días de tratamiento, si el recuento de neutrófilos es mayor a  $500\text{c}/\text{mm}^3$  por 2 días consecutivos, y si el paciente se encuentra afebril por 48hs, el ATB puede ser suspendido. Si el paciente está afebril pero permanece con NTP, la conducta está menos definida. Algunos sugieren continuar con ATB hasta la resolución de la NTP, pero esta conducta aumenta el riesgo de toxicidad y superinfección por hongos o bacterias resistentes. Los pacientes NTP en buen estado general, de bajo riesgo, sin evidencia de infección, ni foco, es razonable discontinuar los ATB luego de 5-7 días de encontrarse afebriles y con evidencia de recuperación hematológica. Si la suspensión de ATB se realiza durante la NTP, el paciente debe ser estrictamente monitorizado y reiniciar los ATB IV ante fiebre o cualquier signo de infección. Se debe considerar continuar con los ATB durante todo el periodo de NTP en los pacientes con: NTP profunda ( $100\text{c}/\text{mm}^3$ ), mucositis, o signos vitales inestable. En los pacientes con NTP prolongada, en los cuales no se espera recuperación, se puede suspender el tratamiento luego de 2 semanas, si no se ha identificado sitio de infección.

La duración de la anfotericina varía. Si se identifica la infección, debe cumplirse el curso de la misma según el agente y la extensión. Si no pudo documentarse la infección, la NTP está resuelta, el paciente está clínicamente estable, y la TAC sin lesiones, la anfotericina puede suspenderse. Para paciente con NTP prolongada y clínicamente estables, se sugiere que luego de 2 semanas de anfotericina, si no hay evidencias clínicas ni en imágenes, esta puede suspenderse. En los pacientes inestables o de alto riesgo, se debe continuar ATB + anfotericina durante la NTP.

Para pacientes que permanecen febriles luego de la recuperación de la NTP a pesar de haber recibido tratamiento con ATB de amplio espectro, la reevaluación debe ser orientada a una infección fúngica, (especialmente candidiasis crónica sistémica, aspergilosis, histoplasmosis, y trichosporonosis), micobacteriana, o viral. Los ATB pueden suspenderse luego de 4-5 días luego de la recuperación (recuento mayor a  $500\text{c}/\text{mm}^3$ ) y sin lesiones identificadas. Los estudios por imágenes (eco, TAC, RMN) pueden ser útiles para la detección de infecciones sistémicas (esplénica, hepática, renal) y estas pueden hacerse aparentes o aumentar a medida que el recuento de neutrófilos aumenta.

## USO DE FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS (G-CSF o filgastim)

Acortan el tiempo de NTP, pero no demostraron significativamente reducir otros parámetros de morbilidad como son la

Indicaciones de G-CSF
-neumonía
-hipotensión
-celulitis o sinusitis severa
-infecciones fúngicas sistémicas
-disfunción multiorgánica por sepsis
-NTP severa con infección documentada que no responde al tratamiento dirigido.

duración de la fiebre, EL uso de antimicrobianos, el costo en el manejo de episodios de NTP, ni en la mortalidad. Aun así, bajo ciertas circunstancias en las cuales es previsible una mala evolución y se espera una recuperación lenta de la medula, el uso de estos agentes esta indicado.



