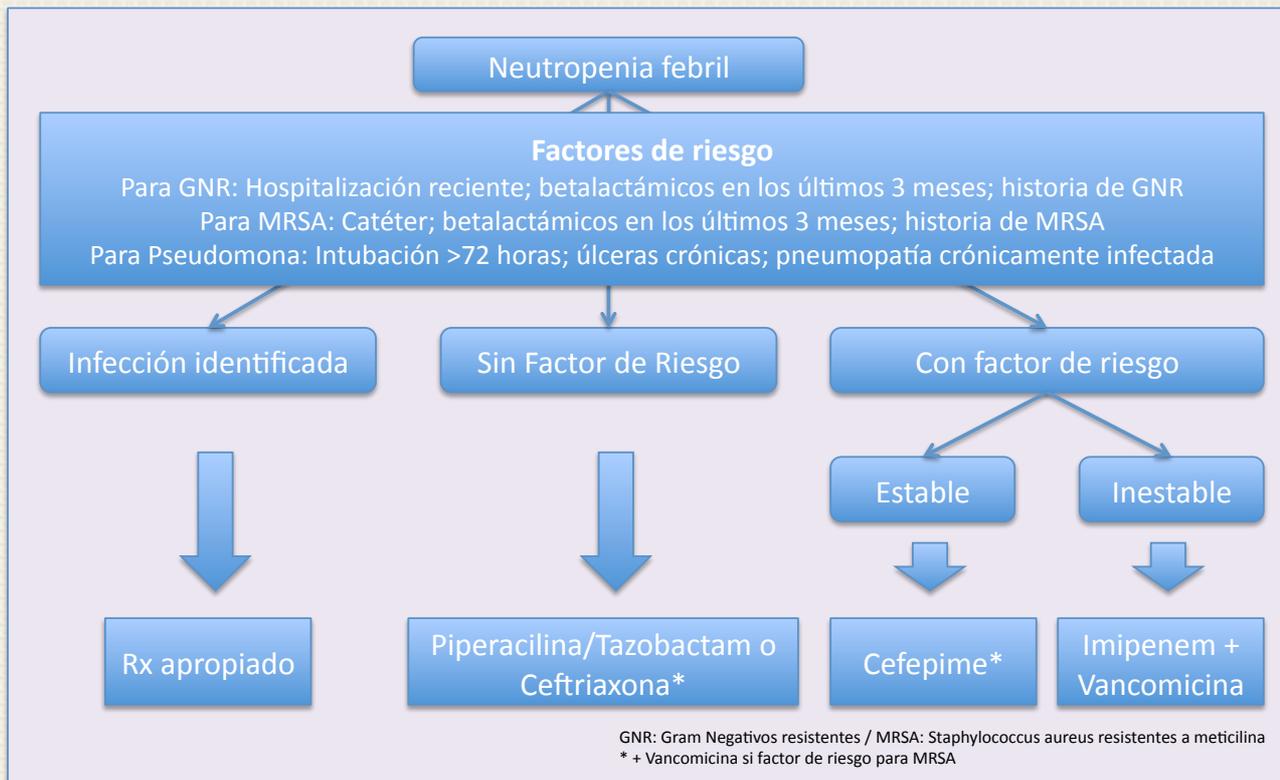


GUÍA DE NEUTROPENIA FEBRIL CLÍNICA SOMA

Neutropenia febril: Selección antibiótico empírico



MLMTeachFiles©-2011

Guía de práctica de Neutropenia Febril para la Clínica SOMA

La neutropenia febril es una emergencia oncológica que, además, es la principal causa de hospitalización en el servicio de oncología. Sin tratamiento apropiado, la mortalidad es prohibitiva. Con tratamiento apropiado, la mortalidad sigue siendo apreciable. En especial, los pacientes leucémicos o que reciben quimioterapia de altísimo potencial mielosupresor (trasplantes de médula ósea o linfomas de alto grado) son particularmente vulnerables a su ocurrencia y morbimortalidad. Mientras más larga, más grave. Presumir una bacteria agresiva es

la mejor estrategia. Es así que la terapia antibiótica empírica, con antibiótico de amplio espectro, es esencial para evitar desenlaces desafortunados. Ésta debe iniciarse inmediatamente después de la obtención de hemocultivos (para aerobios). Antibióticos adicionales pueden ser administrados si hay un foco de infección. El aislamiento protector, seguimiento estricto del hemograma para corregir anemia y trombocitopenias severas, así como la evaluación y manejo de los trastornos hidroelectrolíticos al ingreso y durante la hospitalización son

todos esenciales para un desenlace apropiado. El cubrimiento antibiótico por el germen aislado - cuando sucede - es elegante y eficaz. A continuación se propone la guía de manejo para la Clínica SOMA y la Clínica de Oncología Astorga.

Carlos Alberto Betancur MD
Mauricio Lema MD
Giovanna Arcila RN

GUIA PRACTICA DE MANEJO DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL - CLINICA SOMA - SERVICIO HEMATO-ONCOLOGIA

**Por: Carlos Alberto Betancur MD,
Mauricio Lema MD, Giovanna
Arcila RN**

INTRODUCCION:

La neutropenia febril es una emergencia oncológica que, además, es la principal causa de hospitalización en el servicio de oncología. Sin tratamiento apropiado, la mortalidad es prohibitiva. Con tratamiento apropiado, la mortalidad sigue siendo apreciable. En especial, los pacientes leucémicos o que reciben quimioterapia de altísimo potencial mielosupresor (trasplantes de médula ósea o linfomas de alto grado) son particularmente vulnerables a su ocurrencia y morbimortalidad. Mientras más larga, más grave.

Presumir una bacteria agresiva es la mejor estrategia. Es así que la terapia antibiótica empírica, con antibiótico de amplio espectro, es esencial para evitar desenlaces desafortunados. Esta debe iniciarse inmediatamente después de una evaluación clínica pormenorizada (evaluar además mucosas, piel, área perianal y fondo de ojo) y la obtención de hemocultivos (para aerobios). Antibióticos adicionales pueden ser administrados si hay un foco de infección. El aislamiento protector, seguimiento estricto del hemograma para corregir anemia y trombocitopenias severas, así como la evaluación y manejo de los trastornos hidroelectrolíticos al ingreso y durante la hospitalización son todos esenciales para un desenlace apropiado. El cubrimiento antibiótico por el germen aislado - cuando sucede - es elegante y eficaz.

DEFINICIÓN

Para establecer el diagnóstico de neutropenia febril se necesitan:

1. Fiebre mayor de 38 grados centígrados durante 1 hora o más o fiebre mayor de 38.3 grados centígrados en 1 ocasión.
2. Recuento absoluto de granulocitos menor de 500/ mm³ o recuento de leucocitos menor de 1000/mm³ cuando se espera que el recuento de granulocitos tiende a bajar por debajo de 500/mm³.

Se debe sospechar en todo paciente oncológico que haya recibido

quimioterapia entre 2 y 6 semanas antes. Otras causas menos frecuentes pueden ser la aplasia medular (incluyendo los transplantados), el síndrome de Felty (hiperesplenismo, artritis reumatoidea, leucopenia), neutropenia autoinmune y otras.

En oncología, la neutropenia febril se observa con mayor frecuencia en leucemias agudas: Los pacientes con leucemia aguda, no importa el "recuento" de glóbulos blancos, para efectos prácticos no tienen médula ósea efectiva al momento de su presentación clínica inicial y son funcionalmente neutropénicos. Si además tienen fiebre, se deben manejar como neutropénicos febriles.

Son factores de mayor severidad y por lo tanto de mayor mortalidad: Duración de la neutropenia, presencia de foco definido de infección, estado general del paciente (incluyendo su estado nutricional, la hipotensión, dificultad respiratoria y falla multiorgánica), diseminación neoplásica, enfermedades intercurrentes. Aunque no siempre la causa de la fiebre es infecciosa, se debe pensar y manejar inicialmente como esta. La etiología infecciosa más frecuente es la bacteriana ocupando el primer lugar los bacilos Gramnegativos (*E coli*, *Kleibsell*, *Enterobacter* y *Pseudomona*) y los grampositivos en pacientes con riesgo por tener catéteres o dispositivos (*Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, *Streptococcus* y *el Enterococo*). Los hongos son frecuentes en neutropenias prolongadas.

RECOMENDACIONES DE MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

Historia clínica completa especificando en la forma más clara posible la fecha del inicio del último ciclo de quimioterapia y, si es posible, el régimen (o drogas) administradas; la historia también debe buscar focos obvios de infección como neumonía, meningitis, infección urinaria, infección por catéteres (si los hay). El examen físico debe prestar particular atención al estado hemodinámico, hidratación, presencia o no de signos sugestivos de meningitis, infecciones por hongos (i.e. muguet en la boca), endocarditis bacteriana (soplos cardíacos), neumonías o derrames pleurales,

pielonefritis, infecciones de catéteres o de tejidos blandos.

En la valoración de laboratorio se deben practicar, como mínimo: Un Hemograma con diferencial y plaquetas, creatinina, Sodio, Potasio, Cloro, Magnesio citotóxico de orina, urocultivo y hemocultivos para aerobios, tomando dos, pero si el paciente tiene catéter, tomar un tercero por esta vía y los otros dos por vena periférica.

Si el paciente está caquéctico o con un índice de masa corporal por debajo de 20 se recomienda medir albúmina sérica.

Si el paciente tiene tos con expectoración, se recomienda gram y directo de esputo. Otros exámenes de laboratorio se ordenan en caso de que la historia clínica así lo sustente.

En caso de disnea, se debe practicar una oximetría de pulso, si está muestra una saturación por debajo de 90% o no es técnicamente factible, se deben practicar gases arteriales se debe iniciar suplemento de oxígeno con cánula nasal 3 litros por minutos si la saturación es mayor de 90% o con FI 02 del 35-50% (Venturi) en caso de que la saturación sea menor del 90%.

Los Rayos X de tórax deben ser practicados y evaluados en urgencias ANTES de transferir al paciente al piso.

Para la inmensa mayoría de los pacientes de la Clínica SOMA, el manejo de su neutropenia febril debe ser intrahospitalario (por su riesgo, por condiciones del paciente, por pobre acceso a medicamentos de alta calidad orales - originales).

ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA

Una vez obtenidos los cultivos se debe iniciar el tratamiento antibiótico en forma INMEDIATA. y la dosis inicial debe ser ADMINISTRADA en la sala de URGENCIAS - antes de transferir al piso (a menos que el paciente haya sido hospitalizado directamente desde el consultorio del oncólogo).

El control de la infección esta dado por el sistema inmune del paciente y el

GUIA PRACTICA DE MANEJO DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL - CLINICA SOMA - SERVICIO HEMATO-ONCOLOGIA

antibiótico. Por el paciente estar neutropénico este primer factor no existe y hace que el tipo de antibiótico seleccionado debe ser bactericida, frecuentemente administrado en infusión continua, y en dosis altas.

Se debe hacer cubrimiento para bacilos gramnegativos y cocos grampositivos. Hay factores de riesgo para tener gramnegativos resistentes, para *Pseudomona* y para grampositivos meticilinoresistentes que exigen antibióticos de mayor espectro.

Son factores de riesgo para resistencia de los bacilos gramnegativos el haber recibido un betalactámico en los tres meses precedentes, el ya haber tenido uno de estos gérmenes previamente, y hospitalización reciente. En estos casos se debe recurrir a un carbapenem pensando en la presencia de gérmenes BLEE positivos (betalactamasa de espectro extendido) y en algunos casos definidos cefepime o piperazilina tazobactam.

Son factores de riesgo para *Staphylococcus* meticilinoresistentes, el tener catéter, haber recibido antibiótico betalactámico en los últimos tres meses y tener historia previa de haber tenido este germen antes. En estos casos se requiere el uso, de vancomicina vigilando la función renal y ajustando la dosis.

Son factores de riesgo para *Pseudomona* el haber estado intubado por más de 72 horas, úlceras crónicas y neumopatías crónicamente infectadas.

Cubrir siempre anaerobios en abscesos periorificarios como el perianal, en boca y cuello y en infecciones ginecológicas e intra-abdominales, sinusitis y neumonías por broncoaspiración.

Se debe tener en cuenta la sensibilidad de nuestra institución que se muestra en la tabla 1.

La sensibilidad del *Staphylococcus aureus* a la oxacilina en nuestra clínica es del 70.3 % y la de *Staphylococcus epidermidis* de 21.4%.

Las opciones son:

1. Si el paciente tiene infección identificada y por germen conocido, dar tratamiento de acuerdo al antibiograma (situación poco usual en urgencias).
2. Paciente sin ningún factor de riesgo diferente a su enfermedad de base: Piperacilina-tozobactam 4.5 gramos IV cada 6 horas. Se puede dar también ceftriaxona 2 gr IV cada 12 horas, pero esto genera riesgo de aparición de BLEE.

3. Paciente con factor de riesgo en condiciones hemodinámicas estables y sin historia de haber tenido infecciones previas resistentes: Cefepime 2 gramos IV cada 8 horas; o 3 gramos en infusión continua de 24 horas, cada día.
4. Paciente con criterios de enfermedad severa como inestabilidad hemodinámica, compromiso multiorgánico o antecedente de germen resistente: Dar Imipenem 500 mg IV cada 6 horas o Meropenem 1 gramo iv (en infusión de 4 horas) cada 8 horas asociado a vancomicina 1 gr iv cada 12 horas (15 mg/kg en infusión de una hora cada 12 horas).

NOTA: Si el paciente tiene catéter central, siempre se debe asociar vancomicina en cualquiera de las 4 opciones arriba mencionadas. Se debe realizar el ajuste de las dosis de los antibióticos de acuerdo a la función renal, recordando que la dosis de impregnación es la normal. Durante la evolución de pacientes, debe hacerse los ajustes del tratamiento de acuerdo a la evolución y a cuando se aclare la fuente de la infección y el micro-organismo aislado. La duración del tratamiento depende de el origen de la infección, el germen causal, y las condiciones clínicas

| Germen/Antibiótico | Bacilos gramnegativos | <i>E coli</i> | <i>Kleibella sp</i> | <i>Pseudomona a.</i> |
|-------------------------|-----------------------|---------------|---------------------|----------------------|
| Aztreonam | 79.4 % | 89.1% | 60.7% | 83.3% |
| Cefepime | 87.9% | 93.1% | 76.8% | 88.5% |
| Ceftriaxona | 79.8% | 89.2% | 65.0% | 66.7% |
| Cefoxitina | 83.3% | | | |
| Ciprofloxacina | 79.9% | 72.8% | 92.3% | 84.8% |
| Imipenem | 99.1% | 100% | 98.9% | 88.0% |
| Piperacilina/Tazobactam | 80.0% | 84.4% | 68.1% | 95.8% |

GUIA PRACTICA DE MANEJO DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL - CLINICA SOMA - SERVICIO HEMATO-ONCOLOGIA

Sobre el recuento absoluto de neutrófilos

El recuento absoluto de neutrófilos o granulocitos - también conocido como ANC o AGC por sus siglas en inglés - se obtiene sumando los recuentos de neutrófilos (segmentados) + células en banda. Algunos profesionales suman los monocitos en la fase de recuperación de la neutropenia luego de quimioterapia citotóxica puesto que éstos aumentan un día antes que los granulocitos.

Si usted tiene duda, defina el recuento de granulocitos con la definición estricta aquí establecida

del paciente y su respuesta al tratamiento. Para pacientes con fiebre de origen desconocido se debe mantener la terapia por lo menos hasta que pase sin fiebre 48 horas y que tenga recuperación del conteo de neutrofilos a más de 500. Si al paciente no se le documenta infección, esta estable y no hay aislamiento bacteriano, el antibiótico se puede suspender después de dos recuentos de más de 500 neutrofilos y pasar más de 48 horas sin fiebre. El tiempo de defervescencia del paciente neutropénico puede durar 3-5 días. Si no hay otra razón para modificar el antibiótico (aparición de foco específico o deterioro clínico sustancial), se puede continuar con la elección inicial. La terapia empírica con antimicóticos se iniciará después de 5 días del paciente continuar con neutropenia, sin respuesta al manejo y sin aclararse la causa de su no respuesta. No se hace terapia empírica antiviral.

TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS

La inmensa mayoría de los pacientes con neutropenia febril tienen anemia y con frecuencia tienen trombocitopenia. Los criterios de transfusión para glóbulos rojos son similares a los de otros pacientes hospitalizados. Algunas consideraciones especiales se deben tener en cuenta para las transfusiones de plaquetas en pacientes con neutropenia febril. Se recomiendan transfusiones de plaquetas en los siguientes casos:

1. Se transfunden plaquetas con recuentos de plaquetas de 20-50k/mm³ cuando haya evidencia de sangrado activo, o necesidad de procedimiento invasivo.
2. Si el paciente tiene fiebre: Se transfunden plaquetas con recuento inferior a 20k/mm³.
3. Si el paciente está afebril y sin sangrado se transfunden plaquetas sólo si el recuento plaquetario es inferior a 10k/mm³.

En general 5 Unidades de donante aleatorio o 1 Unidad por aféresis son suficientes para incrementar el recuento de plaquetas en 30-60k/mm³. El uso de filtro leucodepletor se restringe a aquellos pacientes potencialmente candidatos a trasplante de médula ósea, o en aquellos en quienes se considera que van a requerir múltiples transfusiones para evitar al máximo la aloinmunización. En general, los pacientes con tumores sólidos avanzados no requieren de filtro leucodepletor, y las neoplasias hematológicas si. No se

recomienda en forma rutinaria la transfusión de plaquetas cuando el recuento es mayor de 50k/mm³ a menos que el paciente tenga sangrado activo, o requiera de neurocirugía inmediata situación en la que se debe buscar un recuento de plaquetas por encima de 100k/mm³. Si el paciente está trombocitopénico se debe evitar el uso de aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos.

Referencias

1. NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.2.2009, www.nccn.org
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 730-51.