

Neutropenia febril

17 de enero de 2011 Volumen 2 - Versión 1.1

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 propongo una guía de manejo para la Clínica SOMA y la Clínica de Oncología Astorga.

NEUTROPENIA FEBRIL

Clínica SOMA

Por: Mauricio Lema Medina MD

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 < 1000/mm³ cuando se espera que el recuento de granulocitos es menor de 500/mm³.

GENERALIDADES

La neutropenia febril es la principal causa de ingreso urgente como complicación del tratamiento antineoplásico. La neutropenia febril también puede estar relacionada con otras enfermedades no neoplásicas que causan disminución de los granulocitos como la aplasia medular, el síndrome de Felty (hiperesplenismo, artritis reumatoides, leucopenia), neutropenia autoinmune y otras.

En oncología, la neutropenia febril se observa con mayor frecuencia en los siguientes grupos de pacientes:

1. 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.
2. Pacientes en quimioterapia citotóxica: Es la causa más común de neutropenia febril. Los medicamentos

antineoplásicos son mielosupresores y causan, entre otros, neutropenia. La inmensa mayoría de ellos causan neutropenia durante la segunda semana luego de la administración.

3. Aplasia medular en trasplante de médula ósea.

La neutropenia febril tiene riesgos de muerte que varían según varios factores:

1. Duración de la neutropenia
2. Presencia de foco definido de infección
3. Estado general del paciente (incluyendo su estado nutricional)
4. Diseminación neoplásica.
5. Enfermedades intercurrentes

En general se considera que la mortalidad promedio es del 15%.

Para estimar el riesgo de morbimortalidad asociado a neutropenia febril se recomienda el uso del siguiente sistema de puntaje:

1. Ausencia de síntomas asociado a la enfermedad o síntomas leves: 5 puntos.
2. Síntomas SEVEROS asociados a la enfermedad (i.e. ECOG 2 o más): 3 puntos
3. No hipotensión: 5 puntos
4. No enfermedad pulmonar obstructiva crónica: 4 puntos
5. Tumor sólido o ausencia de infección micótica: 4 puntos
6. No deshidratación (tilt negativo: disminución < 10 mmHg entre la presión arterial sistólica acostado vs de piés, aumento < 20 latidos por minuto entre acostado y de piés): 3 puntos
7. Inicio de la fiebre FUERA del hospital (ambulatorio): 3 puntos
8. Edad entre 16 y 60 años: 2 puntos.

Con un puntaje igual o mayor a 21 se considera que es de bajo riesgo con un valor predictivo positivo de 91%, especificidad de 68% y sensibilidad de 71%.

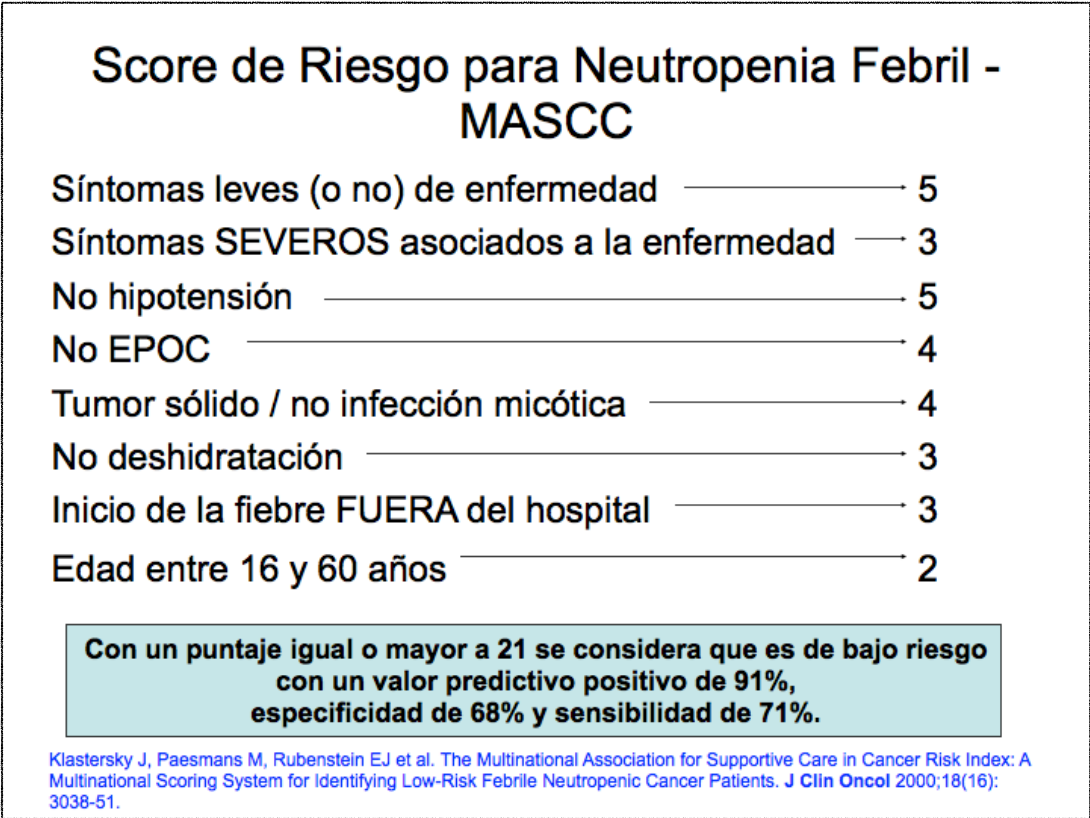


Figura 1. MASCC score para establecer el riesgo para neutropenia febril.

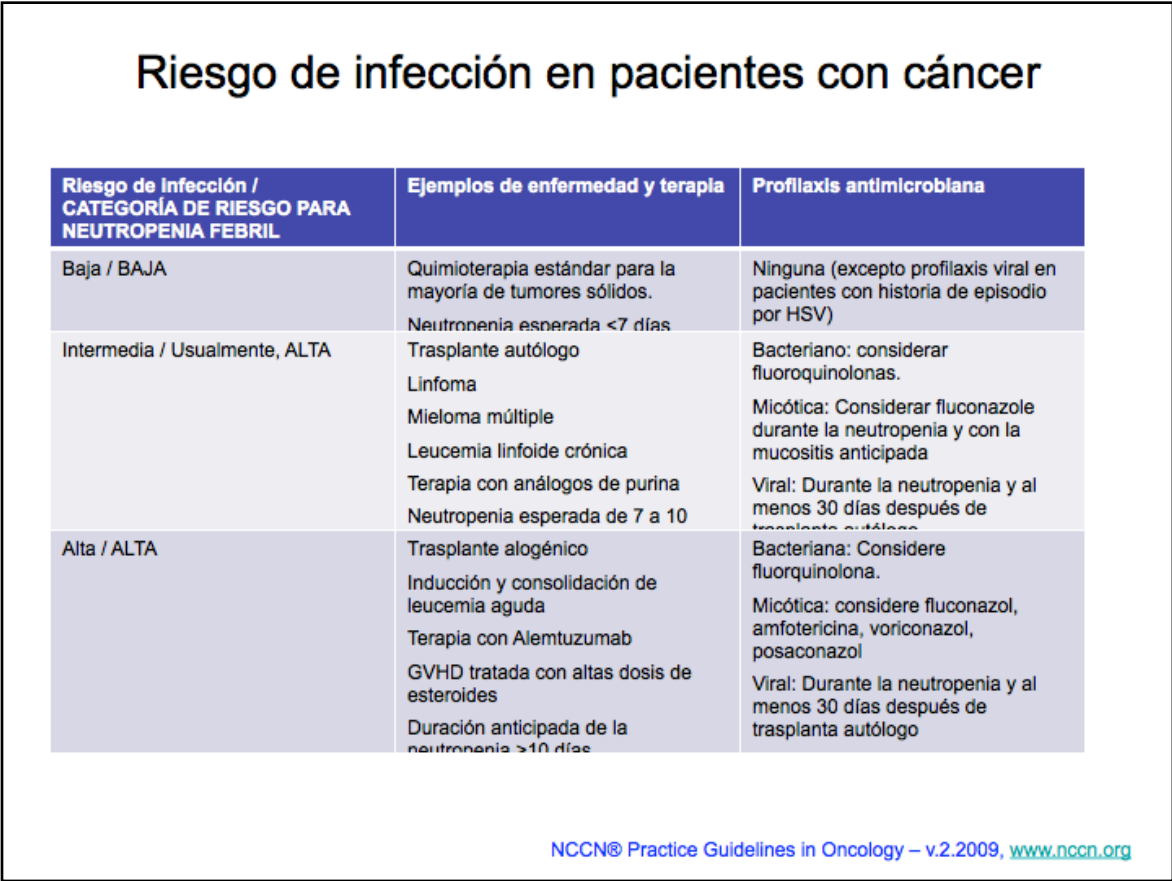


Figura 2. Riesgo de infección en paciente con cáncer de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

RECOMENDACIONES DE MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

MANEJO EN URGENCIAS

EVALUACIÓN CLÍNICA y ESTUDIOS AUXILIARES (Figura 3)

Historia clínica completa especificando en la forma más clara posible la fecha del inicio del último ciclo de quimioterapia y, si es posible, el regimen (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, BUN, creatinina, Glicemia, Na, K, Cloro, PT, PTT, fibrinógeno, AST, ALT y fosfatasas alcalinas, citoquímico de orina, urocultivo y hemocultivos para aerobios x2.

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 siempre y cuando se haya descartado coagulopatía (PT > 20 segundos o PTT > 1.5 veces lo normal) y se debe iniciar suplementación con oxígeno con cánula nasal 3 litros por minutos si la saturación es mayor de 90% o con FI O2 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.

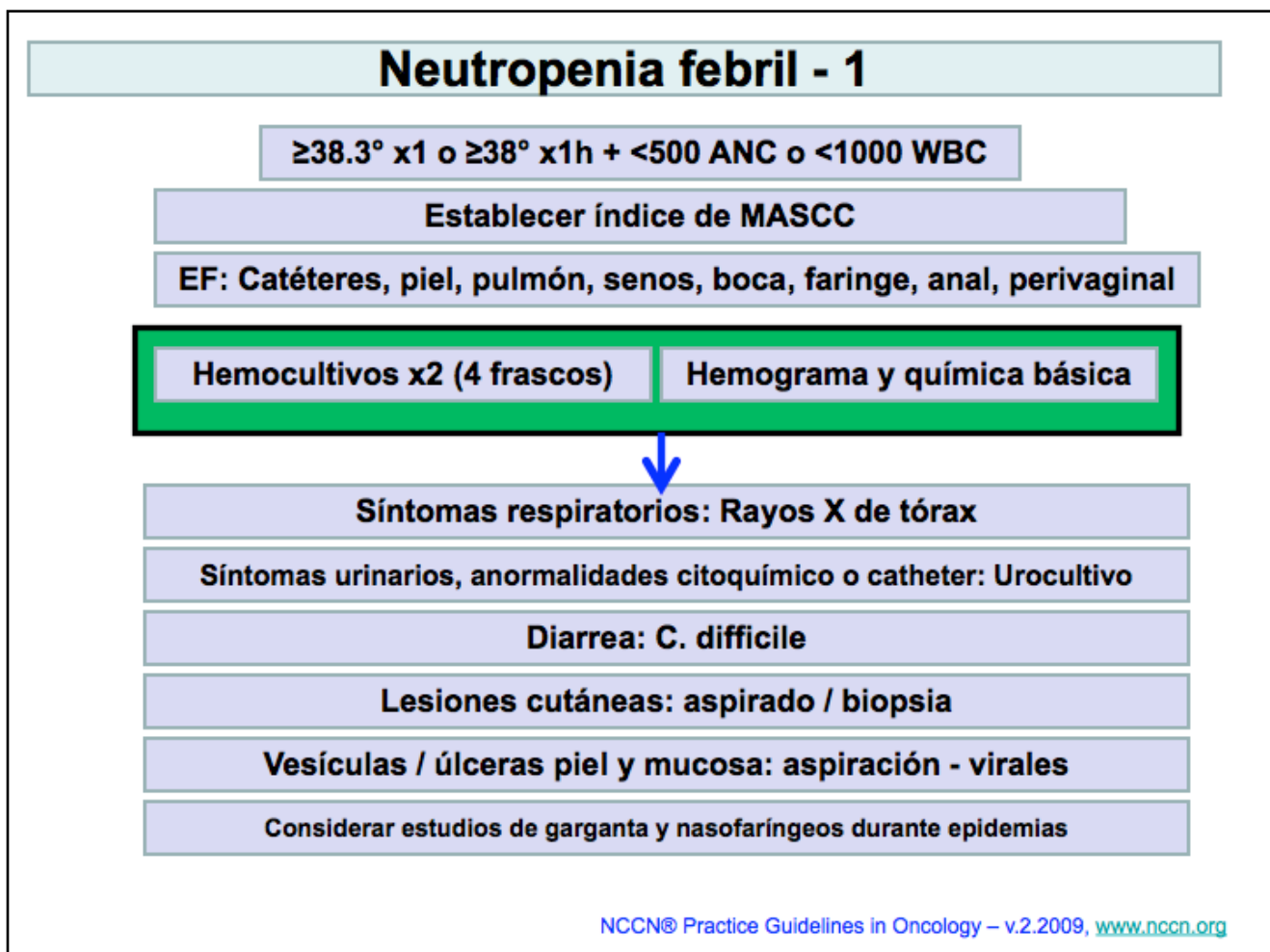


Figura 3. Vía Clínica Neutropenia febril -1: Detección inicial y evaluación clínica, laboratorio e imágenes.

DISPOSICIÓN DEL PACIENTE (Figura 4)

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 (Figura 5 y 6)

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). Los medicamentos que se utilizan deben tener al menos uno de ellos que sea BACTERICIDA. El cubrimiento debe ser de amplio espectro y que incluya gram positivos (incluyendo *Staphylococcus aureus* no meticilino resistente) y gram negativos aerobios (incluyendo *Pseudomona* spp. en muchos lugares donde tal germen es de ocurrencia común).

La selección apropiada de la antibioticoterapia empírica más eficaz incluye: 1. Monoterapia, o 2. Terapia combinada, y se basa en el perfil de riesgo (Figura 4).

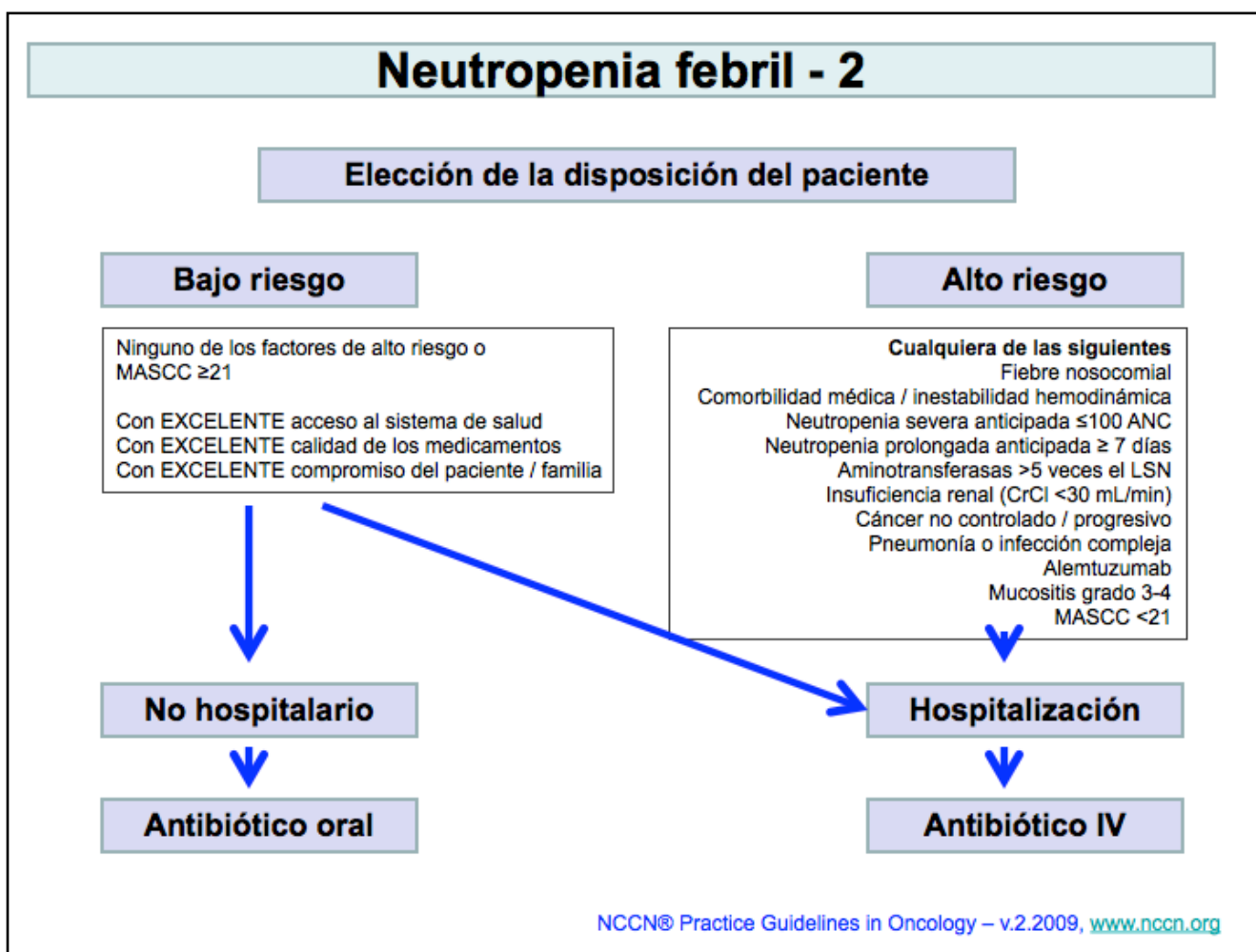


Figura 4. Disposición del paciente con neutropenia febril según riesgo.

MONOTERAPIA

Varios estudios han demostrado que la monoterapia es equivalente a la terapia combinada en pacientes con neutropenia febril no complicada. Los agentes que se pueden utilizar incluyen cefalosporinas de tercera generación (ceftazidime), cefalosporinas de cuarta generación (cefepime) o carbapenems (imipenem-cilastatin, meropenem). El uso de ceftazidime se recomienda cada vez menos por su propensión a inducir beta lactamasas de espectro extendido, relativa ineficacia contra los *streptococcus viridans* y ciertos *pneumococcus* lo que resulta en un riesgo superior de requerir vancomicina durante el curso de la hospitalización. Aunque menos estudiada, la piperacilina-tazobactam ha demostrado ser eficaz como monoagente.

El uso de quinolonas como monoagentes en neutropenia febril no es recomendado actualmente puesto que los estudios han mostrado resultados dispares.

El tratamiento con aminoglicósidos como monoagentes es claramente insuficiente y no se recomienda.

Las opciones son:

1. Cefepime 2 gramos IV cada 8 horas; o 3 gramos en infusión continua de 24 horas, cada día
2. Ceftazidima 2 gramos IV cada 8 horas
3. Imipenem-cilastatina 0.5 gramos IV cada 6 horas
4. Meropenem 1 gramo IV cada 8 horas
5. Piperacilina-tazobactam 3.75 gramos IV cada 4 horas

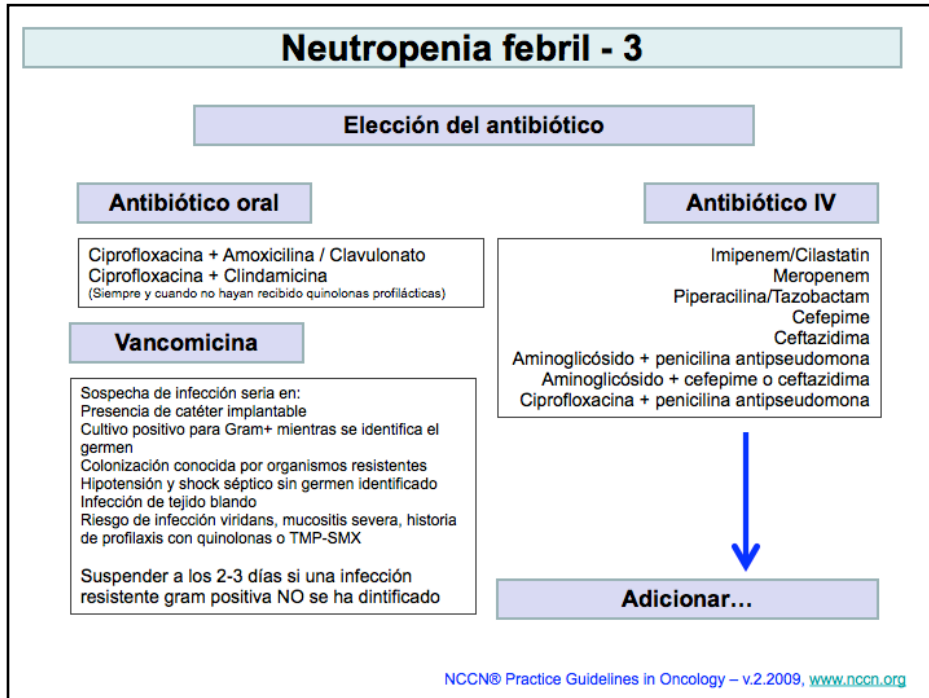


Figura 5. Antibioticoterapia empírica en neutropenia febril.

Neutropenia febril - 3		
Elección del antibiótico		
Síntoma	Comentario	Considerar (adicción)
Senos paranasales	CT / RM / ORL	Vancomicina si edema periorbitario Amfotericina si posible infección micótica
Dolor abdominal	CT / Amilasa / AST / Bilirrubina	Metronidazol (C. difficile) Terapia para anaerobios
Dolor perirrectal	Inspección / CT	Cubrimiento para anaerobios Cubrimiento para enterococo
Diarrea	C. Difficile	Metronidazol oral o IV si se sospecha C. difficile
Catéter vascular	Cultivo de cada puerto y del sitio de inserción	Vancomicina inicial (o a las 48 horas si no hay mejoría con el antibiótico empírico) Considerar retirar el catheter
Infiltrados pulmonares	Evaluación según riesgo	Adicionar Azitromicina o Fluorquinolonas para cubrir bacterias atípicas. Vancomicina o Linezolid si sospecha de MRSA Considerar terapia antimicótica si hay alto riesgo
Síntomas urinarios	Citoquímico de orina, urocultivo	Según patógeno aislado
Sistema nervioso central	LCR / CT o RM	Antipseudomona que atraviese la BHE + vancomicina + ampicilina Encefalitis: Altas dosis de aciclovir

NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.2.2009, www.nccn.org

Figura 6. Antibioticoterapia por presentación clínica en neutropenia febril (con foco infeccioso).

TERAPIA COMBINADA CON AMINOGLICÓSIDOS

La terapia combinada es también eficaz para el tratamiento empírico de la neutropenia febril. Las combinaciones incluyen: 1. aminoglicósido (gentamicina, tobramicina o amikacina) con una carboxipenicilina o ureidopenicilina con actividad contra la *Pseudomona aeruginosa* (Ticarcilina-clavulonato o piperacilina-tazobactam), 2. aminoglicósido con una cefalosporina con actividad contra la *Pseudomona aeruginosa* (ceftazidime, cefepime) o 3. un aminoglicósido con un carbapenem (imipenem-cilastatin, meropenem). Los aminoglicósidos se asocian a nefrotoxicidad, ototoxicidad e hipokalemia y se deben usar con precaución en pacientes que reciben (o han recibido) drogas nefrotóxicas (cisplatino, amfotericina o ciclosporina). Existen estudios que han demostrado que el uso de la administración de la dosis de aminoglicósido cada día es tan eficaz como la administración fraccionada.

Se recomienda antibioticoterapia combinada en los siguientes casos: 1. Neutropenia severa (Recuento de granulocitos $< 100/mm^3$), 2. Neutropenia de más de 10 días, 3. Complicaciones como hipotensión, sepsis, mucositis, inflamación de sitio de venopunción o falla respiratoria actual o inminente (i.e. ARDS).

La dosis de aminoglicósidos es así:

1. Gentamicina 5 mg/kg/día intravenosa cada día.
2. Tobramicina 5 mg/kg/día intravenosa cada día.
3. Amikacina 15 mg/kg/día intravenosa cada día.

El cálculo de la dosis de aminoglicósidos en personas obesas es potencialmente problemático pues existe el riesgo de sobredosificación. Se recomienda basar la dosis en las siguientes fórmulas:

Peso Ideal en kg:

Mujeres: $45.5 \text{ kg} + 0.9 \text{ kg}$ por cada centímetro por encima de 152 cms.

Hombres: $50 \text{ kg} + 0.9 \text{ kg}$ por cada centímetro por encima de 152 cms.

Si el peso real es $> 30\%$ del ideal, se recomienda el cálculo de la dosis basado en el siguiente peso ajustado (kg): $\text{Peso Ideal} + 0.4 (\text{Peso Real} - \text{Peso Ideal})$

Ejemplo: Calcular la dosis de gentamicina en un varón de 172 cm y 125 kg. $\text{Peso ideal} = 50 + 0.9 \times 20 = 78 \text{ kg}$. $\text{Peso ajustado por obesidad} = 78 \text{ kg} + 0.4 (125 - 78) = 96 \text{ kg}$. Dosis de gentamicina $5 \text{ mg} \times 96 \text{ kg} = 480 \text{ mg}$.

NIVELES SÉRICOS DE AMINOGLICÓSIDOS

La medición de los niveles séricos de antibióticos puede ser requerido en pacientes con disfunción renal o cuando antibióticos potencialmente tóxicos se van a administrar por periodos prolongados de tiempo. En el caso específico de los aminoglicósidos la medición de los niveles séricos antes de la siguiente dosis (trough o nadir) son útiles para establecer el riesgo de toxicidad. Los niveles pico de aminoglicósidos se miden 30 minutos después de terminada la infusión y si son subóptimos se compromete la eficacia antimicrobiana.

Niveles séricos luego de la administración una vez al día: 1. Pico: Gentamicina 16-24 ug/ml, Amikacina 56-64 ug/ml, 2: Nadir: Gentamicina $< 1 \text{ ug/ml}$, Amikacina $< 1 \text{ ug/ml}$.

TERAPIA COMBINADA CON CIPROFLOXACINA

Al menos un estudio ha demostrado que la combinación de ciprofloxacina con piperacilina-tazobactam es tan eficaz como la combinación de tobramicina con piperacilina-tazobactam

Piperacilina-tazobactam 3.75 mg IV cada 4 horas + ciprofloxacina es 400 mg IV cada 12 horas.

GLICOPÉPTIDO (VANCOMICINA) EN NEUTROPENIA FEBRIL

El uso empírico inicial de la vancomicina se debe reservar para: 1. Sospecha de infección severa cuyo foco es un catheter, 2. Colonización con gérmenes meticilino resistentes conocida (en el paciente), 3. Hemocultivos positivos para gram positivos mientras se clarifica la especie y la susceptibilidad, 4. Hipotensión o cualquier otra evidencia de disfunción cardiovascular potencialmente fatal. El uso empírico de la vancomicina debe evitarse en cualquier otra situación clínica no comprendida en los anteriores para preservar la eficacia de este importante antibiótico.

Dosis: Vancomicina 15 mg/kg IV en infusión de 60 minutos cada 12 horas.

Al igual que con los aminoglicósidos si el peso real es $> 30\%$ del ideal, se debe calcular la dosis según el peso ajustado por obesidad previamente explicado.

Se deben medir niveles de vancomicina en las siguientes situaciones: 1. Dosis calculada de vancomicina mayor de 2 gramos por día, 2. fluctuación importante en la función renal o 3. Falla renal crónica. Los niveles pico objetivos son: 20-50 ug/ml (medir 30 minutos después de terminada la infusión) y los niveles nadir son 5-10 ug/ml (medidos inmediatamente antes de la siguiente dosis).

El uso de teicoplanina, linezolid, quinupristin-delfopristin están limitados por su costo y disponibilidad en nuestro país.

Medicamento	Dosis (mg)	Vía	Frecuencia
Cefepime	3000	IV continua	cada día
Ceftriaxona	2000	IV	cada 12 horas
Amikacina	15 mg/kg	IV	cada día
Ceftazidima	1000	IV	cada 8 horas
Imipenem	500	IV	cada 6 horas
Meropenem	1000	IV	cada 8 horas
Vancomicina	1000	IV	cada 12 horas
Piperacilina	3750	IV	cada 4 horas

Figura 7. Dosificación de los antibióticos más utilizados en neutropenia febril. El uso de imipenem en ancianos puede causar convulsiones (considerar la dosis 250 mg IV cada 6 horas).

RECOMENDACIÓN DE ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA PARA NEUTROPENIA FEBRIL EN LA CLÍNICA SOMA

Paciente de bajo riesgo: Monoterapia - Ceftriaxona 2 gramos IV cada 12 horas (la prevalencia de pseudomona spp. es baja en nuestros pacientes, especialmente en los de bajo riesgo).

Paciente de alto riesgo sin shock: Terapia combinada - Piperacilina / Tazobactam 3.75 gramos IV cada 4 horas + Amikacina 15 mg/kg/día IV.

Paciente de alto riesgo con shock: Terapia combinada + glucopéptido - Piperacilina/Tazobactam 3.75 gramos IV cada 4 horas + Amikacina 15 mg/kg/día IV + Vancomicina 15 mg/kg IV cada 12 horas.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN LA FUNCIÓN RENAL

Si la creatinina sérica es normal se deben administrar los antibióticos a las dosis recomendadas. En caso de que la creatinina esté aumentada (> 1.5 mg/dL) se recomienda:

1. Calcular la depuración estimada de creatinina con la siguiente fórmula.

$$\text{Dep. de creatinina (cc/min)} = \frac{((140 - \text{Edad en años}) * \text{Peso en kg})}{(72 * \text{Creatinina sérica})}$$

2. Administrar la dosis inicial de antibióticos sin modificaciones (dosis de carga).

3. Modificar las dosis subsiguientes así:

Depuración de creatinina > 90 cc/min: No cambios en la dosificación recomendada.

Depuración de creatinina 50-90 cc/min: Administrar los aminoglicósidos al 75% de la dosis recomendada; Meropenem, imipenem, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina, piperacilina-tazobactam y vancomicina sin cambios en la dosis previamente recomendada.

Depuración de creatinina 10-50 cc/min (o paciente en hemofiltración continua arterio-venosa CAVH): Administrar 50% de la dosis de aminoglicósidos; Imipenem a 250 mg IV cada 6 horas; Meropenem 1 gramos IV cada 12 horas; cefepime 2 gramos IV cada 12 horas, ceftazidima 2 gramos IV cada 24 horas, ciprofloxacina 300 mg IV cada 12 horas, piperacilina-tazobactam 2.25 gramos IV cada 6 horas; vancomicina 15 mg/kg IV cada 24 horas (0.5 gramos cada 24 horas si el paciente está en hemofiltración).

de aminoglicósidos; Imipenem a 250 mg IV cada 6 horas; Meropenem 1 gramos IV cada 12 horas; cefepime 2 gramos IV cada 12 horas, ceftazidima 2 gramos IV cada 24 horas, ciprofloxacina 300 mg IV cada 12 horas, piperacilina-tazobactam 2.25 gramos IV cada 6 horas; vancomicina 15 mg/kg IV cada 24 horas (0.5 gramos cada 24 horas si el paciente está en hemofiltración).

Depuración de creatinina < 10 cc/min: Administrar 25% de la dosis de aminoglicósidos; Imipenem a 250 mg IV cada 12 horas; Meropenem 0.5 gramos IV cada 24 horas; cefepime 1 gramo IV cada 24 horas, ceftazidima 2 gramos IV cada 48 horas, ciprofloxacina 200 mg IV cada 12 horas, piperacilina-tazobactam 2.25 gramos IV cada 8 horas; Vancomicina 15 mg/kg IV cada 5 días.

Paciente en hemodiálisis (HD): Administrar ½ la dosis de carga de aminoglicósidos después de cada diálisis; Imipenem a 500 mg IV después de cada diálisis; Meropenem 1 gramo IV después de cada diálisis; cefepime 1 gramo IV después de cada diálisis, ceftazidima 1 gramo IV después de cada diálisis, ciprofloxacina 200 mg IV cada 12 horas, piperacilina-tazobactam 2.25 gramos IV cada 8 horas más 0.75 gramos después de cada diálisis; Vancomicina 15 mg/kg IV cada 7 días.

Paciente en diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD): Amikacina: Se pierde 20 mg por cada litro dializado. Si se hace recambio de 8 litros por día, suplementar 160 mg IV cada día; Gentamicina Se pierde 4 mg por cada litro dializado. Si se hace recambio de 8 litros por día, suplementar 32 mg IV cada día; Imipenem a 500 mg IV cada día; Meropenem 0.5 gramos IV cada día; cefepime 2 gramos IV cada 48 horas, ceftazidima 0.5 gramos IV cada día, ciprofloxacina 200 mg IV cada 12 horas, piperacilina-tazobactam 2.25 gramos IV cada 8 horas; Vancomicina 15 mg/kg IV cada 7 días.

MANEJO DE LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS

En forma simultánea se debe iniciar la repleción hídrica agresiva con líquidos endovenosos en caso de depleción de volumen. En términos generales se recomienda iniciar así: Solución Salina Normal (SSN) 2000 cc a chorro si la presión arterial media es inferior a 60 mmHg o presión arterial sistólica menor de 90 mmHg. Si hay recuperación hemodinámica se puede continuar con SSN @ 200 cc por hora (Medición estricta de ingresos y egresos). Si el paciente no está hipotenso, se recomienda iniciar con SSN 500-1000 cc seguido por infusión de SSN @ 125-175 cc/hora. La adición de Potasio parenteral se debe establecer según el resultado de su medición así:

K sérico > 5.5 mEq/L: No suplementación. Medir nuevo potasio en la mañana siguiente. Practicar EKG si K > 6 mEq/L.

K sérico 3.5-5.5 mEq/L: 5 cc de Katrol por cada 500 cc de LEV

K sérico 2.5-3.5 mEq/L: 10 cc de Katrol por cada 500 cc de LEV

K sérico < 2.5 mEq/L: 20 cc de Katrol por cada 500 cc de LEV (si hay línea central). En caso de que no haya línea central se recomienda 10 cc de Katrol por cada 500 cc de LEV con Gluconato de potasio elixir 15 cc vía oral cada 4 horas, medir magnesio sérico y practicar EKG. Repetir el K sérico en la mañana siguiente.

TRANSFUSIONES

La inmensa mayoría de los pacientes con neutropenia febril tienen anemia y con frecuencia tienen trombocitopenia. Muchos pacientes además sufren de coagulopatía con sangrado. Si se hace una transfusión, se debe practicar una medición del efecto de la misma por lo menos al día siguiente (o antes según el criterio médico).

En términos generales se recomiendan transfusiones de glóbulos rojos así:

1. Hematocrito menor de 15%: 4 unidades de glóbulos rojos.
2. Hematocrito 15-22%: 3 Unidades de glóbulos rojos.
3. Hematocrito 22-30% con disnea o enfermedad coronaria: 2 Unidades de glóbulos rojos.
4. Hematocrito mayor de 30%: No se recomienda transfusión a menos que haya sangrado activo masivo.

Se recomienda transfusiones de plaquetas así:

1. Recuento de plaquetas menor de 20k/mm³ (porque hay fiebre): Transfusión de 5 unidades de plaquetas.
2. Recuento de plaquetas entre 20k/mm³ y 50k/mm³: Transfusión de 5 unidades de plaquetas si hay sangrado, fiebre mayor, petequias o equimosis, coagulopatía asociada o si requiere de procedimiento invasivo.
3. 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.

Recomienda transfusión de plasma fresco congelado así:

1. PT o PTT prolongado con sangrado activo: 10 ml/kg.
2. PT o PTT prolongado en paciente no sangrante que requiera de intervención invasiva : 10 ml/kg.

USO DE FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS (FILGRASTIM) y GRANULOCÍTICAS-MACRÓFAGOS (MOLGRAMOSTIM)

El uso de G-CSF (Filgrastim – Neupogen) o GM-CSF (Molgramostim – Leucomax) ha demostrado disminuir la duración de la neutropenia en 24 horas. No hay estudios que demuestren que ningún otro parámetro relevante se modifique y por lo tanto no se recomiendan en forma rutinaria. En caso de shock séptico, falla de múltiples órganos, o neumonía severa se deja su uso a discreción de los médicos tratantes. Usualmente se utiliza Filgrastim a dosis de 5 ug/kg/día SC cada día (hasta que el recuento

discreción de los médicos tratantes. Usualmente se utiliza Filgrastim a dosis de 5 ug/kg/día SC cada día (hasta que el recuento absoluto de granulocitos sea mayor de 10k/mm³).

EGRESO DE URGENCIAS

Una vez practicadas todas las anteriores maniobras el paciente ESTABLE puede ser transferido al piso (habitación individual con aislamiento protector, dieta con alimentos bien cocidos). Se considera paciente estable aquel que tiene TODOS los siguientes: Presión arterial media mayor de 60 mmHg, presión arterial sistólica > 90 mmHg, pulso menor de 115 por minuto, frecuencia respiratoria menor de 25 por minuto sin dificultad respiratoria severa, saturación de oxígeno mayor de 90% por oximetría o gases arteriales (con o sin oxígeno suplementario), ausencia de arritmia cardíaca (con la excepción de taquicardia sinusal), no sangrado obvio por tracto gastrointestinal, ni alteración del sensorio (confusión o estupor), ni convulsiones. Si el paciente no está estable se debe continuar el manejo en urgencias hasta su estabilización o, en caso de que no sea estabilizable en unas cuantas horas se debe considerar ingreso a CUIDADOS INTENSIVOS previa discusión con el médico tratante y con el médico aceptante en cuidados intensivos. Por ningún motivo debe ser transferido al piso regular ningún paciente HIPOTENSO, HIPOXÉMICO, DELIRANTE / ESTUPOROSO o COMATOSO, con SANGRADO GASTROINTESTINAL evidente, CONVULSIONES ni con ARRITMIA distinta a taquicardia sinusal leve.

MANEJO ANTIBIÓTICO DURANTE LA PRIMERA SEMANA (Figura 8)

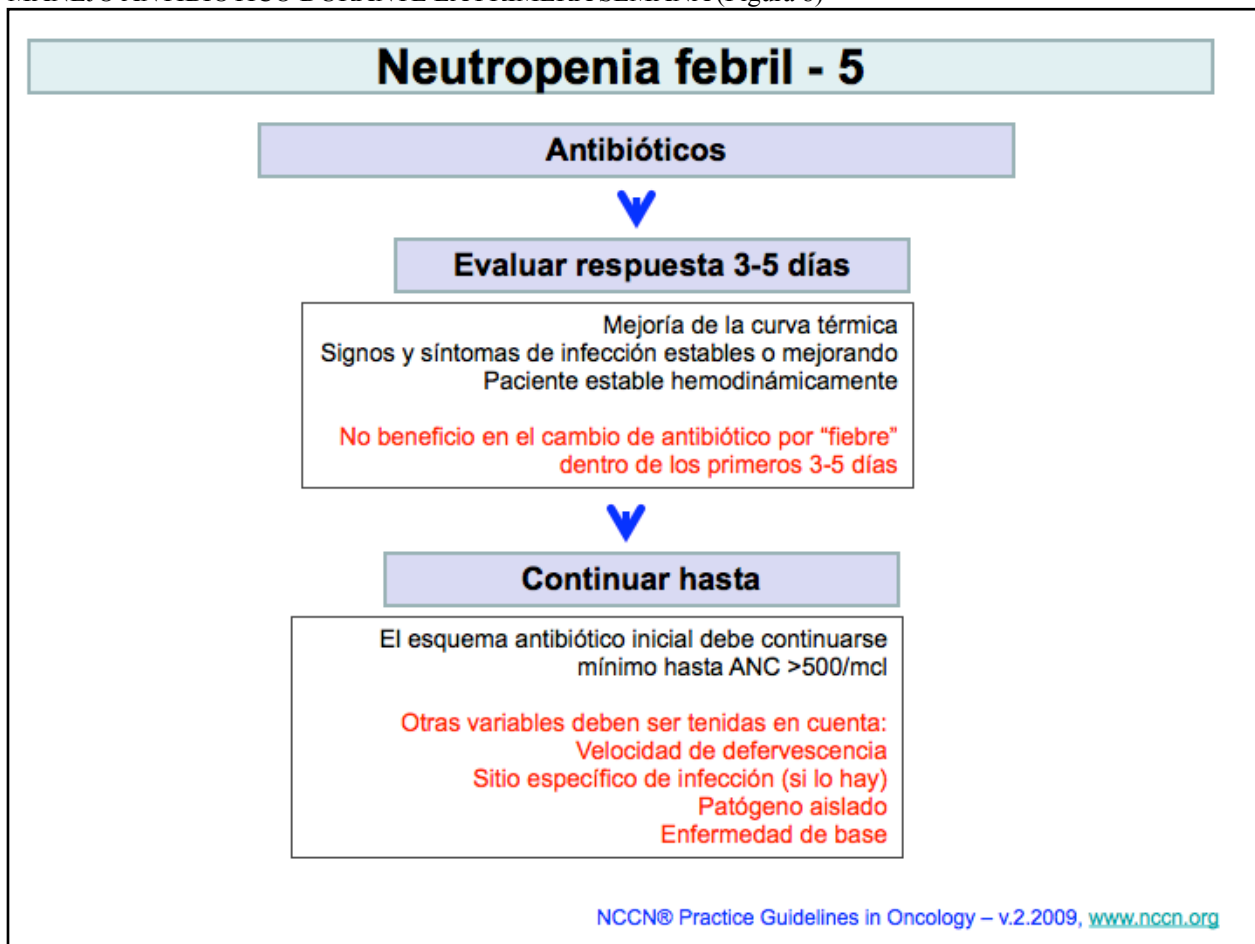


Figura 8. Vía clínica neutropenia febril: duración del tratamiento.

En general se debe continuar la terapia antibiótica elegida por 3-5 días sin modificaciones. Si los cultivos son POSITIVOS, se puede simplificar un poco el regimen de cubrimiento antibiótico, pero en general se recomienda mantener un cubrimiento de amplio espectro. Una vez identificado el germen se debe administrar tratamiento por 7 días (o hasta que se haya resuelto los signos y síntomas de la infección y los cultivos se negativicen).

Si el paciente defervesce y los cultivos son negativos, se recomienda continuar con antibióticos de amplio espectro hasta que haya recuento > 500/mm³ por 2 días consecutivos.

Si el paciente persiste con fiebre luego de 3-5 días se deben considerar varias opciones: 1. Reevaluación clínica para tratar de establecer sitios específicos de infección, 2. Considerar CT scan del tórax, senos paranasales o abdomen como sitios de infecciones potenciales (ocultos), 3. Medir las concentraciones de antibióticos (i.e. aminoglicósidos) para garantizar que los niveles son terapéuticos.

Desde el punto de vista de decisión clínica, si hay un deterioro marcado del estado clínico se debe considerar la adición de terapia

establecer sitios específicos de infección, 2. Considerar CT scan del tórax, senos paranasales o abdomen como sitios de infecciones potenciales (ocultos), 3. Medir las concentraciones de antibióticos (i.e. aminoglicósidos) para garantizar que los niveles son terapéuticos.

Desde el punto de vista de decisión clínica, si hay un deterioro marcado del estado clínico se debe considerar la adición de terapia antifúngica de amplio espectro como amfotericina B especialmente si la duración de la neutropenia se espera que sea > 5 días. Igualmente se puede considerar la adición de vancomicina si tiene indicaciones (ver arriba). Si hay signos o síntomas que indiquen un diagnóstico sindrómico (pneumonía, infección de catheter, enterocolitis) se deben modificar los antibióticos apropiadamente.

Si la fiebre persiste pese a todas las anteriores maniobras se debe continuar con terapia antibiótica de amplio espectro por 2 semanas siempre y cuando el recuento de granulocitos < 500/mm³ y reevaluar completamente. Si el recuento de granulocitos es > 500/mm³ se puede suspender la terapia antibiótica al cabo de 4-5 días y reevaluar siempre y cuando no esté claro el origen (incluso considerar fiebre por medicamentos).

Duración sugerida de la terapia antibiótica para infección documentada		
Infección	Duración sugerida (Días)	Comentario
Piel / tejido blando	7-14	
Bacteremia gram negativa	10-14	
Bacteremia gram positiva	7-14	
S. Aureus	14	Contados a partir del primer cultivo negativo y ecocardiografía negativa
Candida spp.	14	Contados a partir del primer cultivo negativo
Sinusitis	10-21	
Pneumonía bacteriana	10-21	
Aspergillus spp.	90	
HSV/VZV	7-10	
Influenza	5	
Considerar retirar el catéter de acceso venoso cuando hay infecciones en la corriente sanguínea de: Candida, S. aureus, Pseudomona aeruginosa, Corynebacterium jeikeium, Acinetobacter, Bacillus, micobacterias atípicas, levaduras, hongos, enterococos resistentes a vancomicina y Stenotrophomonas maltophilia, flebitis séptica, infecciones tuneladas o infección del bolsillo del puerto		

NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.2.2009, www.nccn.org

Figura 9. Duración recomendada de la terapia antibiótica - por sitio primario de infección.

Las recomendaciones de la Infectious Disease Society of America (IDSA) del 2002 son ampliamente liberales en el uso de antibióticos orales (Ciprofloxacina 500 mg vía oral cada 12 horas + Amoxicilina / Clavulonato 500 mg cada 8 horas) en ciertos pacientes de BAJO RIESGO y en pacientes que defervescen en menos de 5 días mientras permanecen neutropénicos siempre y cuando no haya deterioro en su estado clínico. El uso de los antibióticos orales requiere de un acceso al sistema de salud que en general no está disponible para los pacientes en Colombia. Igualmente en nuestro país, el suministro de medicamentos orales está a cargo de las aseguradoras (a diferencia de los medicamentos hospitalarios). El uso de copias y genéricos es la regla por razones económicas. Debido a lo serio que es esta enfermedad, en mi opinión profesional, cualquier error en el manejo puede causar la muerte prematura a un paciente. Por ello sólo recomiendo el uso de antibioticoterapia oral en pacientes con indicación que tienen GARANTIZADO el acceso a medicamentos de buena calidad. En mi opinión, la responsabilidad de la demostración de bioequivalencia, equipotencia y seguridad de los medicamentos genéricos y copias corresponde a quienes los manufacturan y las dudas sobre su eficacia son perfectamente legítimas. El hecho de que un medicamento tenga registro del INVIMA no lo convierte automáticamente en idóneo especialmente si consideramos que Colombia es actualmente uno de los países más corruptos del mundo. La autonomía (y responsabilidad) de las recomendaciones terapéuticas es privativo del MÉDICO tratante como está consagrado por la ley de la Nación.

Referencias Relevantes

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.
3. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EJ et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000;18(16): 3038-51.

Bitácora de cambios

Versión 1.1 - 17/01/2011: Se cambian los umbrales de transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes febriles a 20k/mm³ (del anterior de 50k/mm³).

Taller

Mujer de 62 años en quimioterapia de inducción por leucemia linfocítica aguda (HiperCVAD). Inició ciclo número 4, 8 días antes de consultar a urgencias con cuadro de 1 hora de 38 grados Celsius. No otros síntomas. Como antecedente personal, la paciente sufre de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y toma voriconazol por una micosis pulmonar invasora (aspergilosis) establecida 2 meses atrás. Usted tiene que tomar la decisión de qué hacer con la paciente. Elija:

1. La explica que 38 grados celsius no es fiebre, y la regresa a la casa con acetaminofén.
2. La inicia amoxicilina + clavulonato + ciprofloxacina oral
3. La ingresa a urgencias, le obtiene hemograma
4. La ingresa a urgencias, le obtiene hemograma y hemocultivos
5. La ingresa al piso, le inicia cefepime.

El hemograma de la paciente anterior muestra unos leucocitos totales de $100/\text{mm}^3$, hematocrito de 18% y plaquetas de $8\text{k}/\text{mm}^3$. Usted todavía no había decidido nada con respecto a la paciente.

1. Le trasfunde glóbulos rojos y plaquetas, y la envía a la casa con antibióticos orales – con instrucciones
2. Le trasfunde glóbulos rojos y plaquetas, le obtiene hemocultivos para anaerobios.
3. Le trasfunde glóbulos rojos y plaquetas, le inicia antibioticoterapia parenteral después de obtenidos hemocultivos
4. Le inicia la terapia antibiótica después de hemocultivos y antes de la transfusión
5. Le inicia la terapia antibiótica una vez se establece el germen.

Que puntaje de MASCC tiene la paciente anterior?

1. 21
2. 19
3. 16
4. 13
5. 10

Qué combinación de antiinfecciosos es la más apropiada para esta paciente?

1. Piperacilina + Tazobactam + Metronidazol
2. Cefepime + Voriconazol
3. Ceftriaxona + Amikacina
4. Imipenem + Vancomicina (si tiene catheter tipo PICC)
5. Ceftazidima

Seleccione los medicamentos que están contraindicados en esta paciente, al ingreso:

1. Ácido acetil salicílico
2. Dipirone
3. Acetaminofén
4. Todos los anteriores
5. Sólo A y B

Bloque de falso y verdadero

1. La dosis correcta de cefepime es: ____ gr cada 8 horas
2. La dosis correcta de cefepime es: ____ gr en infusión continua de 24 horas
3. La dosis correcta de ceftriaxona para infecciones severas es: ____ gramos cada ____ horas
4. La dosis correcta de piperacilina / tazobactam inicia en ____ gramos cada ____ horas.

5. La dosis correcta de amikacina es: ____ mg/kg cada ____ horas.
6. La dosis correcta de Vancomicina es: ____ mg/kg cada ____ horas.
7. La dosis de carga de los aminoglicósidos no varía en falla renal: Verdadero o Falso
8. La dosis de carga de la vancomicina no varía en falla renal: Verdadero o Falso
9. El Aztreonam puede reemplazar a las cefalosporinas de 3ra generación como monoagente: Verdadero o Falso
10. El Aztreonam puede reemplazar a los aminoglicósidos: Verdadero o Falso.
11. Siempre que hay un “cuerpo extraño” – como catheter implantable – se debe adicionar Vancomicina: Verdadero o Falso
12. Si los cultivos son negativos para gérmenes gram positivos se puede suspender la vancomicina
13. Si la fiebre persiste luego de 3 días hay que cambiar el antibiótico: Verdadero o Falso
14. La ampicilina es esencial para la listeria: Verdadero o Falso
15. Las tetraciclinas, quinolonas y macrólidos son eficaces contra Legionella: Verdadero o Falso
16. Los betalactámicos y los aminoglicósidos no son eficaces contra Legionella: Verdadero o Falso

Su paciente con neutropenia febril severa, de alto riesgo puntaje de MASCC de 19, tiene una otitis media aguda. Los leucocitos son de 300/mm³. Al momento en que se establece el foco, recibe ceftazidima + amikacina. Usted:

1. Suspende la ceftazidima y amikacina, y le inicia amoxicilina + clavulonato.
2. Continúa con la ceftazidima + amikacina, y le inicia amoxicilina + clavulonato.
3. Suspende la ceftazidima, continúa con la amikacina y le inicia trimetoprim + sulfametoxazol
4. No hace ningún cambio a la terapia antibiótica.
5. Suspende toda terapia antibiótica cuando el recuento de granulocitos sea mayor de 500/mm³.

Caso 1

Paciente de 52 años, con cáncer de mama temprano. Sin comorbilidades importantes. Recibió ciclo de quimioterapia con Doxorubicina + Ciclofosfamida (AC) hace 12 días. Este es el ciclo número 3 de 4 programados. En los dos primeros ciclos, no hubo complicaciones. De hecho, tanto la paciente como el médico comentaban en la excelente tolerancia que había tenido la paciente. Ha tenido un cuadro gripal de 3 días de evolución, con rinorrea y tos. Consulta a urgencias porque tuvo un pico febril de 39.5 grados Celsius cuantificado. Usted tiene que tomar la decisión de qué hacer con esta paciente.

1. La gripa no se hospitaliza. Acetaminofén y – hasta la vista – baby!
2. La gripa no se hospitaliza. Acetaminofén + Amoxicilina (por si acaso) y – hasta la vista – baby!
3. Puede que tenga neutropenia febril. Merece al menos un hemograma.
4. Está en el momento crítico de la neutropenia – día 7 a 14 del ciclo – y debe ser hemocultivada, y hospitalizada con antibioticoterapia de amplio espectro.

Variación 1.

Usted tomó la opción 1. Regresa 8 horas después cianótica, presión arterial 80/50, pulso 110 por minuto, frecuencia respiratoria de 24 y hablando incoherencias. La saturación de oxígeno es 52%. La temperatura es 35.2 grados Celsius. El hemograma muestra leucocitos 300/mm³, hematocrito 32% y plaquetas 156k/mm³.Cuál de las siguientes aseveraciones NO es cierta (o cuáles, si aplica).

1. Ahora sí, hasta la auditora de Sura piensa que cumple criterios de hospitalización
2. La paciente debe ser evaluada por la Unidad de Cuidados Intensivos por sepsis
3. El cubrimiento antiinfeccioso debe realizarse con un beta lactámico de amplio espectro (con cubrimiento para gram positivos, gram negativos – incluyendo pseudomonas) + aminoglicósido + voriconazol + vancomicina.

4. El cubrimiento antiinfeccioso debe iniciarse una vez obtenidos los hemocultivos para aerobios (en al menos 2 sitios)
5. Claramente, no es glosable el uso de factor estimulante de colonias granulocíticas.
6. El cubrimiento antiinfeccioso sólo debe incluir vancomicina empírica si hay catheteres (u otro cuerpo extraño insertado en la paciente).
7. El cubrimiento antimicótico es esencial, desde el principio.

Variación 2.

Regresando al Caso 1, usted optó por la opción 4. Ya la paciente está hospitalizada. Revisa el hemograma y encuentra que el recuento de leucocitos es de $6k/mm^3$, con un 60% de neutrófilos. El hematocrito es de 45% y las plaquetas son de $180k/mm^3$. La paciente estornuda profusamente, por lo demás está bien. Usted debe:

1. Temer el dictamen de la auditora de Sura al otro día: por el tema de la pertinencia.
2. Proceder a dar el alta con acetaminofén e instrucciones a la paciente. En la mitad de la noche.
3. Llamar al oncólogo tratante para construir una fachada de pertinencia a la hospitalización que se generó
4. Escribir en el Software ese que entorpece nuestro ejercicio profesional en la Clínica, una clara justificación para la hospitalización – estipulando que la paciente debería haber sido neutropénica – y que hay que dejarla hospitalizada a la espera de los resultados de los hemocutivos.
5. Cometer Hara-Kiri simple, ello desviaría la atención – por unas horas.

Variación 3.

Regresando al Caso 1, usted optó por la opción 3. El hemograma regresa con recuento de leucocitos $1k/mm^3$. Todo lo demás es normal. El laboratorio está en un proceso de ajuste: la calidad del reporte es proporcional a la remuneración. El diferencial de los leucocitos fue contratada con un tercero, y los resultados van a estar disponibles una vez el dueño del laboratorio regrese de sus vacaciones (que más parecen un sábado)... El año entrante. Usted, decide:

1. Definitivamente es neutropenia, le activo el protocolo de neutropenia febril
2. Definitivamente no es neutropenia, le doy de alta.
3. Definitivamente no puedo adjudicarlo, le activo el protocolo de neutropenia febril.

Variación 4.

Regresando a la variación 3, el recuento de granulocitos es $700/mm^3$. Usted, decide.

1. No es neutropenia febril, pero mañana puede serlo, la hospitalizo con protocolo de neutropenia febril
2. No es neutropenia febril, y ya estamos cerca de las 2 semanas del inicio del ciclo, se puede dar de alta.
3. Es neutropenia febril, se activa el protocolo correspondiente.

Variación 5.

Regresando a la variación 3, el recuento de granulocitos es $1250/mm^3$. Usted, decide.

1. No es neutropenia febril, pero mañana puede serlo, la hospitalizo con protocolo de neutropenia febril
2. No es neutropenia febril, y ya estamos cerca de las 2 semanas del inicio del ciclo, se puede dar de alta.
3. Es neutropenia febril, se activa el protocolo correspondiente.

Variación 6.

Regresando a la variación 3, el recuento de granulocitos es de $450/mm^3$. Usted decide.

1. No es neutropenia febril, pero mañana puede serlo, la hospitalizo con protocolo de neutropenia febril
2. No es neutropenia febril, y ya estamos cerca de las 2 semanas del inicio del ciclo, se puede dar de alta.
3. Es neutropenia febril, se activa el protocolo correspondiente.

Caso 2.

Usted es llamado a evaluar una paciente que lleva 96 horas hospitalizada con neutropenia febril, y tuvo un nuevo pico de 38.4 grados Celsius de temperatura. Los hemocultivos son negativos, y la paciente recibe piperacilina + tazobactam. El hemograma de la mañana muestra un recuento de granulocitos de 400/mm³. La paciente manifiesta que se siente bien. Usted evalúa la curva térmica, y observa que la fiebre ha disminuido gradualmente durante la hospitalización. Usted decide:

1. Obtener un nuevo cultivo, continuar con el mismo antibiótico.
2. Obtener un nuevo cultivo, agregar amikacina
3. Obtener un nuevo cultivo, iniciar voriconazol
4. Obtener un TACAR pulmonar, medir galactomanan, obtener nuevos hemocultivos, iniciar voriconazol
5. Suspender la piperacilina, iniciar meropenem
6. Obtener un nuevo cultivo, suspender piperacilina, iniciar meropenem
7. No hacer ningún cambio.

Qué opción de las anteriores elegiría si en vez de 96 horas, fueran 130 horas?

Qué opción de las anteriores elegiría si en vez de 96 horas, fueran 130 horas; con síntomas pulmonares?

