



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i4>

Ciencias de la Salud
Artículo de investigación

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia febril

Clinical and therapeutic management in cancer patients with febrile neutropenia

Manejo clínico e terapêutico em pacientes com câncer com neutropenia febril

María José Pilamunga-Toala^I

majito-927@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5146-4652>

Joselyn Andrea Canelos-Moreno^{II}

joselincanelosm@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9104-5930>

Carlos Andrés Hidalgo-Bermúdez^{III}

carloshidalgo_92@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8565-9407>

Diana Paola Moyano-Vega^{IV}

diana.moyanovega91@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6485-8469>

Correspondencia: majito-927@hotmail.com

***Recibido:** 25 junio de 2021 ***Aceptado:** 25 de julio de 2021 * **Publicado:** 28 de agosto de 2021

- I. Médico, Investigador Independiente.
- II. Médico, Investigador Independiente.
- III. Médico, Investigador Independiente.
- IV. Médico, Investigador Independiente.

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

Resumen

La neutropenia febril es una complicación frecuente y severa en los pacientes oncológicos al recibir quimioterapia. Se estima que el 10-50% de los pacientes con tumores sólidos y más del 80% de las malignidades sanguíneas presentan como complicación la neutropenia febril. se propone realizar clasificaciones de riesgo para pacientes oncológicos con neutropenia y así determinar la intensidad del tratamiento. Para ello se usa factores específicos del paciente que incluyen edad, tipo de malignidad y estadio de la enfermedad. Factores específicos del tratamiento incluye el tipo y duración de la quimioterapia; y factores del episodio: grado de fiebre, hipotensión, mucositis, proteína C-reactiva y hemograma.

Palabras claves: neutropenia; malignidad; tumores; oncológico; mucositis.

Summary

Febrile neutropenia is a frequent and severe complication in cancer patients when receiving chemotherapy. It is estimated that 10-50% of patients with solid tumors and more than 80% of blood malignancies present as a complication of febrile neutropenia. It is proposed to perform risk classifications for cancer patients with neutropenia and thus determine the intensity of treatment. For this, patient-specific factors are used, including age, type of malignancy, and stage of the disease. Specific treatment factors include the type and duration of chemotherapy; and episode factors: degree of fever, hypotension, mucositis, C-reactive protein and blood count.

Keywords: neutropenia; malignancy; tumors; cancer; mucositis.

Resumo

A neutropenia febril é uma complicação frequente e grave em pacientes com câncer em quimioterapia. Estima-se que 10-50% dos pacientes com tumores sólidos e mais de 80% das doenças malignas do sangue se apresentam como uma complicação da neutropenia febril. Propõe-se a realização de classificações de risco para pacientes com câncer com neutropenia e, assim, determinar a intensidade do tratamento. Para isso, são usados fatores específicos do paciente, incluindo idade, tipo de malignidade e estágio da doença. Os fatores específicos do tratamento incluem o tipo e a duração da quimioterapia; e fatores do episódio: grau de febre, hipotensão, mucosite, proteína C reativa e hemograma.

Palavras-chave: neutropenia; malignidade; tumores; câncer; mucosite.

Introducción

Definimos neutropenia como recuento de neutrófilos absolutos menor a 1000/mm³. Fiebre se define como toma de temperatura axilar mayor a 38,5°C o dos tomas mayores a 38°C separadas al menos por una hora. El tiempo transcurrido desde la identificación de la fiebre y el inicio de antibioticoterapia tiene una relación directa en la sobrevida de estos pacientes. Además, pretende servir como fuente para plantearnos si el manejo que reciben estos pacientes es el adecuado o si existe la necesidad de realizar cambios para un manejo más óptimo. Estudios previos han realizado clasificaciones de riesgo para pacientes oncológicos con neutropenia y así determinar la intensidad del tratamiento. El riesgo se va a definir con respecto a factores específicos del paciente, factores específicos del tratamiento y factores específicos al episodio. Al clasificarse por riesgos, el manejo varía si es de bajo riesgo o alto riesgo. En pacientes de bajo riesgo, la terapia oral es una alternativa. No existe diferencia en mortalidad ni en falla terapéutica con el uso de terapia antibiótica oral con respecto a terapia endovenosa en pacientes hemodinámicamente estables, sin fallo orgánico, con tolerancia a la medicación oral, sin neumonía o infección de la vía central ni infección de tejidos blandos. El paciente de bajo riesgo puede ser un candidato a manejo ambulatorio dando la opción de mejorar calidad de vida del paciente, menor infecciones nosocomiales, y menores costos hospitalarios sin embargo esto también tiene la desventaja que puede aumentar costos para la familia y afectar la calidad de vida de los cuidadores. Los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo se recomienda iniciar con una monoterapia con un β -lactámico contra pseudomona o un carbapenémico; reservar el segundo agente contra Gram negativos para pacientes inestables o con alta sospecha de resistencia antibiótica.

Neutropenia

La neutropenia es una reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos. Si es severa, aumentan el riesgo y la gravedad de las infecciones bacterianas y micóticas. Pueden pasar inadvertidos los síntomas focales de infección, pero hay fiebre durante la mayoría de las infecciones graves. El diagnóstico se realiza por recuento de leucocitos con fórmula diferencial, pero la evaluación exige identificar la causa. Si hay fiebre, se presume una infección, y se requiere tratamiento empírico inmediato con antibióticos de amplio espectro, especialmente cuando la neutropenia es grave. El tratamiento con factor estimulante de la colonia de granulocitos a veces es útil.

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

Los neutrófilos (granulocitos) son la principal defensa del cuerpo contra las infecciones bacterianas y las infecciones micóticas. Cuando hay una neutropenia, la respuesta inflamatoria a estas infecciones es ineficaz. El límite inferior normal del recuento de neutrófilos (leucocitos totales \times % de neutrófilos y neutrófilos en cayado) es de 1.500/mcL ($1,5 \times 10^9/L$) en individuos de raza blanca y algo más bajo en los de raza negra (alrededor de 1.200/mcL [$1,2 \times 10^9/L$]). Los recuentos de neutrófilos no son tan estables como otros recuentos de células y pueden variar considerablemente en períodos cortos, dependiendo de muchos factores, como el estado de la actividad, la ansiedad, las infecciones y los fármacos. Por lo tanto, es posible que se necesiten varias mediciones para determinar la gravedad de la neutropenia.

La gravedad de la neutropenia se relaciona con el riesgo relativo de infección y se clasifica de la siguiente manera:

- Leve: 1000 a 1500/mcL (1 a $1,5 \times 10^9/L$)
- Moderado: 500 a 1000/mcL ($0,5$ a $1 \times 10^9/L$)
- Grave: $< 500/mcL$ ($< 0,5 \times 10^9/L$)

Cuando el recuento de neutrófilos desciende a $< 500/mcL$, la flora microbiana endógena (p. ej., de la boca o el intestino) puede provocar infecciones. Si el recuento cae a $< 200/mcL$ ($< 0,2 \times 10^9/L$), la respuesta inflamatoria puede ser silenciada y es posible que no ocurran los hallazgos inflamatorios habituales de leucocitosis o glóbulos blancos en la orina o en el sitio de la infección. La neutropenia aguda y grave, en particular si está presente otro factor (p. ej., cáncer), altera en forma significativa el sistema inmunitario y puede conducir a infecciones rápidamente fatales. También inciden en el riesgo de infecciones la integridad de la piel y las mucosas, la irrigación tisular y el estado nutricional del paciente.

Las infecciones piógenas más frecuentes en pacientes con neutropenia grave son las siguientes:

- Celulitis
- Forunculosis
- Neumonía
- Septicemia

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

Los catéteres vasculares y otros sitios de punción confieren un riesgo extra de infecciones cutáneas; las causas bacterianas más comunes son los estafilococos coagulasa-negativos y el *Staphylococcus aureus*, pero también pueden aparecer otras infecciones por grampositivos y gramnegativos. A menudo, se observan estomatitis, gingivitis, inflamación perirrectal, colitis, sinusitis, paroniquia y otitis media. Los pacientes con neutropenia prolongada después de un trasplante de células madre hematopoyéticas o de quimioterapia y aquellos que reciben altas dosis de corticoides tienen predisposición a las micosis.

Etiología

- La neutropenia aguda (que aparece en horas o unos pocos días) puede desarrollarse como resultado de
- Uso o destrucción rápida de neutrófilos
- Producción deteriorada
- Por lo general, la neutropenia crónica (que dura de meses a años) se suele originar como resultado de
- Producción reducida
- Secuestro esplénico excesivo

La neutropenia también puede clasificarse como primaria debida a un defecto intrínseco de los mielocitos o como secundaria (debida a factores extrínsecos a los mielocitos).

Clasificación de las neutropenias

Neutropenia causada por defectos intrínsecos de los mielocitos o sus precursores

La neutropenia causada por defectos intrínsecos en las células mieloides o sus precursores es infrecuente, pero cuando existe, las causas más frecuentes incluyen

- Neutropenia idiopática crónica
- Neutropenia congénita

La neutropenia benigna crónica es un tipo de neutropenia idiopática crónica en la que el resto del sistema inmunitario parece estar indemne; aun con recuentos de neutrófilos $< 200/\text{mcL}$ ($< 0,2 \times$

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

109/L), en general no se producen infecciones graves, probablemente porque a veces hay cantidades adecuadas de neutrófilos en respuesta a la infección. Es más común en las mujeres.

La neutropenia congénita grave (NCG, o síndrome de Kostmann) es un grupo heterogéneo de trastornos raros que se caracterizan por una detención de la maduración mieloide en el estadio de promielocito, en la médula ósea, lo que determina un recuento absoluto de neutrófilos $< 200/\text{mcL}$ e infecciones significativas que comienzan en la lactancia. La NCG puede ser autosómica dominante o recesiva, ligada al X o esporádica. Se han identificado varias anomalías genéticas que causan NCG, incluidas mutaciones que afectan a la elastasa de los neutrófilos (ELANE/ELA2), HAX1, GFI1 y el receptor de G-CSF (factor estimulante de colonias granulocíticas) (CSF3R). La mayoría de los pacientes con NCG responden a la terapia crónica con factor de crecimiento, pero puede ser necesario considerar el trasplante de células madre hematopoyéticas para los pacientes con respuesta deficiente. Los pacientes con NCG tienen mayor riesgo de desarrollar mielodisplasia o leucemia mieloide aguda.

La neutropenia cíclica es un trastorno granulocitopoyético congénito raro, transmitido en general de manera autosómica dominante y habitualmente causado por una mutación en el gen de la neutrófilo elastasa (ELANE/ELA2), que conduce a una apoptosis anormal. Se caracteriza por oscilaciones periódicas, regulares, del número de neutrófilos periféricos. El período oscilatorio medio es de 21 ± 3 días. El ciclado de otras células sanguíneas también es evidente en la mayoría de los casos.

La neutropenia étnica benigna ocurre en miembros de algunos grupos étnicos (p. ej., algunas personas de ascendencia africana, de Oriente Medio y judías). Normalmente tienen recuentos de neutrófilos más bajos, pero no un mayor riesgo de infección. En algunos casos, este hallazgo se ha relacionado con el antígeno eritrocítico Duffy; algunos expertos creen que la neutropenia en estas poblaciones está relacionada con la protección contra malaria.

La neutropenia también puede deberse a la insuficiencia de la médula ósea secundaria a síndromes congénitos raros (p. ej., síndrome de hipoplasia de cartílago-pelo, síndrome de Chédiak-Higashi, disqueratosis congénita, glucogenosis de tipo IB, síndrome de Shwachman-Diamond y síndrome de verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis [síndrome WHIM]). Además, la

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

neutropenia es una característica de mielodisplasia, en la que puede estar acompañada de características megaloblastoides de la médula ósea y de anemia aplásica, y puede observarse en la disgamaglobulinemia y la hemoglobinemia paroxística nocturna.

Neutropenia secundaria

La neutropenia secundaria puede deberse a ciertas medicaciones, infiltración o reemplazo de la médula ósea, determinadas infecciones o reacciones inmunitarias.

Las causas más comunes son

- Fármacos
- Infecciones y reacciones inmunitarias
- Procesos infiltrativos de la médula ósea

La neutropenia inducida por fármacos es una de las causas más comunes de neutropenia. Los fármacos pueden reducir la producción de neutrófilos por mecanismos tóxicos, de idiosincrasia o de hipersensibilidad; o pueden aumentar la destrucción de neutrófilos periféricos mediante mecanismos inmunitarios. Sólo el mecanismo tóxico (p. ej., con las fenotiazinas) causa neutropenia relacionada con la dosis. Debido a la supresión de la producción medular causada por fármacos antineoplásicos citotóxicos o radioterapia, es previsible la aparición de neutropenia grave relacionada con la dosis. Las reacciones idiosincrásicas son impredecibles y se producen con una amplia variedad de fármacos, incluidos preparados o extractos de medicina alternativa y tóxicos. Las reacciones de hipersensibilidad son raras y, en ocasiones, involucran anticonvulsivos (p. ej., fenitoína, fenobarbital). Estas reacciones pueden persistir sólo algunos días o hasta meses y años. A menudo, la neutropenia inducida por hipersensibilidad se acompaña de hepatitis, nefritis, neumonitis o anemia aplásica.

La neutropenia de mecanismo inmunitario inducida por fármacos, que se considera debida a fármacos que actúan como haptenos para estimular la formación de anticuerpos, suele persistir alrededor de 1 semana después de la suspensión del fármaco. Puede ser provocada por aminopirina, clozapina, propiltiouracilo y otros fármacos antitiroideos, penicilina u otros antibióticos.

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

La neutropenia por producción ineficaz de la médula ósea puede observarse en las anemias megalobásticas causadas por deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico. Por lo general, aparece una anemia macrocítica y a veces se observa una trombocitopenia leve simultánea. Los trastornos mielodisplásicos también pueden asociarse con producción ineficaz.

La infiltración de la médula ósea por leucemia, mieloma, linfoma o tumores sólidos metastásicos (p. ej., cáncer de mama, cáncer de próstata) puede alterar la producción de neutrófilos. La mielofibrosis inducida por tumores puede exacerbar aún más la neutropenia. La mielofibrosis también puede aparecer debido a infecciones granulomatosas, enfermedad de Gaucher y radioterapia.

El hiperesplenismo de cualquier causa puede inducir neutropenia, trombocitopenia y anemia moderadas.

Las infecciones pueden causar neutropenia al alterar la producción de neutrófilos o al inducir la destrucción inmunitaria o el recambio rápido de neutrófilos. La sepsis es una causa particularmente grave. La neutropenia que se produce en las enfermedades virales comunes de la infancia aparece durante los primeros 1-2 días de enfermedad y puede persistir de 3 a 8 días. La neutropenia transitoria también puede deberse a una redistribución de los neutrófilos del pool circulante al marginal inducida por virus o por una endotoxemia. El alcohol puede contribuir a la neutropenia por inhibir la respuesta neutrófila de la médula ósea durante algunas infecciones (p. ej., neumonía neumocócica).

Los defectos inmunitarios pueden causar neutropenia. La neutropenia isoimmune neonatal puede ocurrir con la incompatibilidad del antígeno del neutrófilo fetal/materno asociada con la transferencia transplacentaria de anticuerpos IgG contra los neutrófilos del recién nacido (más comúnmente contra los antígenos HNA-1). La neutropenia autoinmune puede ocurrir a cualquier edad y puede ser operativa en muchos casos de neutropenia crónica idiopática. Las pruebas de anticuerpos antineutrófilos (inmunofluorescencia, aglutinación o citometría de flujo) no siempre están disponibles o son fiables.

A menudo, la infección por HIV se acompaña de neutropenia crónica secundaria. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), debido a la alteración de la producción de neutrófilos y la destrucción acelerada de neutrófilos por anticuerpos. Las neutropenias autoinmunitarias pueden ser agudas, crónicas o episódicas. Pueden involucrar anticuerpos dirigidos contra neutrófilos circulantes o contra células precursoras de los neutrófilos. También pueden involucrar citocinas (p. ej., interferón gamma, factor de necrosis tumoral) que pueden causar la apoptosis de neutrófilos. La

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

mayoría de los pacientes con una neutropenia autoinmunitaria tienen un trastorno autoinmunitario o un trastorno linfoproliferativo (p. ej., lupus eritematoso sistémico [lupus eritematoso sistémico], síndrome de Felty) subyacentes.

Signos y síntomas

La neutropenia es asintomática hasta que aparece una infección. A menudo, la fiebre es el único indicio de infección. Los signos típicos de inflamación localizada (eritema, edema, dolor, infiltrados) pueden estar silenciados o ausentes. Pueden aparecer síntomas focales (p. ej., úlceras orales), pero suelen ser sutiles. Los pacientes con neutropenia inducida por fármacos secundaria a hipersensibilidad pueden tener fiebre, erupción y linfadenopatías como resultado de la hipersensibilidad.

Algunos pacientes con neutropenia benigna crónica y recuentos de neutrófilos $< 200\text{mcL}$ ($< 0,2 \times 10^9/\text{L}$) no presentan muchas infecciones graves. Aquellos con neutropenia cíclica o neutropenia congénita grave tienden a tener episodios de úlceras bucales, estomatitis o faringitis y adenomegalias durante la neutropenia grave. A menudo, hay neumonías y septicemia.

Diagnóstico

- Sospecha clínica (infecciones repetidas o inusuales)
- Hemograma con fórmula leucocítica confirmatorio
- Evaluación de la infección con cultivos y estudios por la imagen

Identificación del mecanismo y la causa de la neutropenia

Se sospecha neutropenia en pacientes con infecciones frecuentes, graves o inusuales o en aquellos en riesgo (p. ej., los que reciben fármacos citotóxicos o radioterapia). La confirmación se realiza por hemograma completo con fórmula leucocítica.

Evaluación de la infección

La prioridad es determinar si hay una infección. Como esta puede ser sutil, el examen físico evalúa sistemáticamente los sitios de infección más frecuentes: mucosas, como la del tubo digestivo (encías, faringe, ano), pulmones, abdomen, vías urinarias, piel y uñas, sitios de venopuntura y catéteres vasculares.

Si la neutropenia es aguda o grave, la evaluación de laboratorio debe ser rápida.

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

Los cultivos son el pilar de la evaluación. Se obtienen por lo menos 2 series de hemocultivos para bacterias y hongos en todos los pacientes febriles; si hay un catéter permanente, las muestras para cultivo se extraen del catéter de una vena periférica distinta. También se cultiva cualquier secreción persistente o crónica en busca de bacterias, hongos y micobacterias atípicas. Se tomaron muestras de las úlceras de la mucosa y se cultivaron para virus herpes y Candida. Se aspiran y biopsian las lesiones cutáneas para citología y cultivo. Se obtienen muestras para análisis de orina y urocultivos de todos los pacientes. Si hay diarrea, se buscan patógenos enterobacterianos y toxinas de *Clostridium difficile*. Se obtienen cultivos de esputo para evaluar infecciones pulmonares.

Los estudios por la imagen son útiles. Se toman radiografías de tórax a todos los pacientes. Una tomografía computarizada de tórax también puede ser necesaria en pacientes inmunosuprimidos. La TC de los senos paranasales puede ser útil si hay signos o síntomas de sinusitis (p. ej., cefalea postural, dolor dentario o maxilar superior, hinchazón facial, secreción nasal). Por lo general, se realiza una TC de abdomen si los síntomas (p. ej., dolor) o los antecedentes (p. ej., cirugía reciente) sugieren una infección intraabdominal.

Identificación de la causa

A continuación, se determinan el mecanismo y la causa de la neutropenia. En la anamnesis se investigan los antecedentes familiares, la presencia de otras enfermedades, los fármacos usados, otros preparados y la posible exposición a tóxicos o su ingestión.

En el examen físico se busca la presencia de esplenomegalia y de signos o síntomas de otros trastornos de base (p. ej., artritis, linfadenopatías).

Si no se identifica una causa obvia (p. ej., quimioterapia), la prueba más importante es.

Examen de médula ósea

El examen de la médula ósea determina si la neutropenia se debe a una menor producción medular o si es secundaria a mayor destrucción celular (lo que se determina por la producción normal o aumentada de las células mieloides). El examen de la médula ósea también puede indicar la causa específica de la neutropenia (p. ej., anemia aplásica, mielofibrosis, leucemia). Se realizan estudios adicionales de médula ósea (p. ej., análisis citogénico, tinciones especiales y citometría de flujo para detectar leucemia, otros trastornos malignos e infecciones).

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

Pueden ser necesarios más estudios complementarios para determinar la causa de la neutropenia, lo que depende de la presunción diagnóstica. En pacientes con riesgo de deficiencias nutricionales, se determinan las concentraciones de cobre, ácido fólico y vitamina B12. Si se sospecha una neutropenia inmunitaria, se deben buscar anticuerpos antineutrófilos. En ocasiones, es difícil la diferenciación entre neutropenia causada por ciertos antibióticos o infecciones. El recuento de leucocitos inmediatamente antes del comienzo del tratamiento antibiótico suele reflejar el cambio en el hemograma debido a una infección.

En los pacientes que presentan neutropenia crónica desde la lactancia y antecedentes de fiebre recurrente y gingivitis crónica, se deben realizar recuentos de leucocitos con diferencial 3 veces/semana durante 6 semanas, de modo que se pueda evaluar la periodicidad sugestiva de neutropenia cíclica. Se realizan en forma simultánea recuentos de plaquetas y reticulocitos. En los pacientes con neutropenia cíclica, los eosinófilos, los reticulocitos y las plaquetas suelen presentar variaciones cíclicas sincrónicas frecuentes con los neutrófilos, mientras que los monocitos y los linfocitos pueden mostrar ciclos fuera de fase.

Las pruebas genéticas moleculares para ELANE y otros genes son apropiados cuando se consideran causas congénitas.

Tratamiento

- Tratamiento de enfermedades asociadas (p. ej., infecciones, estomatitis)
- En ocasiones, profilaxis antibiótica
- Factores de crecimiento mieloide
- Suspensión del presunto agente etiológico (p. ej., fármaco)
- A veces, corticosteroides

El inicio del tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro en pacientes con NF, ha reducido significativamente la morbi-mortalidad en estos pacientes.

En la selección del tratamiento AB inicial, además de los hallazgos exploratorios, factores predisponentes (catéteres...), etc. se debe considerar:

- Tipo, frecuencia y susceptibilidad AB de las bacterias aisladas en pacientes similares en un determinado hospital.
- Existencia de alergias medicamentosas.

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

- Disfunciones orgánicas. Se recomienda evitar combinaciones con drogas nefrotóxicas (cisplatino, anfotericina B, ciclosporina, aminoglucósidos...).
- Tiempo previsto de neutropenia y si el paciente pertenece al grupo de alto riesgo.

Antibiótico

A pesar de la menor frecuencia de afectación por bacterias gram negativas en la actualidad, debido a su historia natural fulminante y su elevada mortalidad, el primer objetivo en estos pacientes es la adecuada cobertura de gram negativos. Este se suplementará con otros antibióticos cuando lo indique la situación clínica del paciente

En el tratamiento empírico inicial existen 2 posibilidades: Monoterapia o terapia con 2 antibióticos

Monoterapia

La IDSA en su guía de 2002 para el uso de antibióticos en pacientes con neutropenia y fiebre⁴, considera que existen 4 apropiados para su empleo en monoterapia:

Ceftazidima

Cefalosporina de 3^a generación. Utilizada desde los años 80 con excelentes resultados en términos de eficacia y seguridad.

La ventaja es ser antibiótico de amplio espectro que cubre gram positivos y negativos incluyendo pseudomona, alcanza altos niveles bactericidas en suero y se asocia a baja aparición de resistencia. La desventaja es su escasa/nula actividad frente a ciertas bacterias gram positivas y anaerobios. Además, algunos gram negativos han desarrollado beta-lactamasas de amplio espectro (E. coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp, Serratia marcescens).

Carbapenem:

Imipenem y meropenem

Presentan un mayor espectro antibacteriano frente a aerobios gram positivos y negativos y potente actividad frente a anaerobios.

El meropenem es un nuevo carbapenem con un espectro similar al imipenem excepto por cierta menor actividad frente a gram positivos y cierta mayor actividad frente a gram negativos. Una

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

ventaja es que produce menor toxicidad gastrointestinal y neurológica (crisis epilépticas) que el imipenem.

Cefepime

Cefalosporina de 4^a generación de amplio espectro antibacteriano que ha demostrado frente a gram positivos similar actividad que imipenem y superior a ceftazidima. Así mismo presenta muy buena actividad frente a gram negativos incluyendo Pseudomona (lamentablemente suele presentar resistencia cruzada con la ceftazidima a Pseudomona).

Terapia con dos antibióticos (sin vancomicina)

La combinación recomendada es un β -lactámico de amplio espectro que incluya pseudomona (ticarcilina, piperacilina, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepime) o carbapenem con un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina, amikacina). El más utilizado ha sido ceftazidima+amikacina.

La ventaja de esta combinación es el posible efecto sinérgico frente a gram negativos y menor aparición de cepas resistentes. La desventaja es la potencial nefrotoxicidad, ototoxicidad, hipokaliemia y necesidad de monitorizar niveles de aminoglucósido. Además la cobertura de gram positivos (sobre todo con la ceftazidima) no es la ideal. Por otro lado, supone una mayor complejidad en la administración y coste.

Situaciones especiales

- a) Alergia a penicilina: asociar el aminoglucósido a ciprofloxacino (fluoroquinolona) o a aztreonam.
- b) Utilización de otros fármacos nefrotóxicos (evitar aminoglucósidos): asociar un β -lactámico antipseudomona a ciprofloxacino.

No se recomiendan combinaciones de 2 β -lactámicos debido al mayor riesgo de inducción de β -lactamasas.

Existen varios estudios randomizados y una meta análisis que comparan ceftazidima en monoterapia frente a β -lactámico antipseudomona+aminoglucósido, consiguiendo similares resultados. A pesar de ello se continúa recomendando terapia con doble antibiótico en pacientes con bacteriemia por gram negativos documentada (se asocia a un mayor éxito del tratamiento inicial),

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

en aquellos pacientes con signos clínicos que prevean una sepsis por gram negativos o en aquellos centros con frecuente detección de patógenos multirresistentes.

¿Cuándo asociar vancomicina?

Fundamento para el uso de vancomicina

El motivo para usar vancomicina es el aumento de las infecciones por gram-positivos en pacientes neutropénicos. El estafilococo aureus meticilin-resistente (MRSA), enterococo y estafilococo coagulasa-negativos son típicamente resistentes a ceftazidima. Aunque el Estreptococo víridans sea sensible "in vitro" se han documentado infecciones graves en pacientes tratados con ceftazidima.

Indicaciones para asociar vancomicina al tratamiento inicial en neutropenias febriles

- No está indicada su asociación en el régimen inicial de forma empírica.
- En centros donde el MRSA es común o si se sabe que el paciente está colonizado por MRSA.
- Evidencia clínica de infección asociada a catéter.
- En pacientes que han recibido profilaxis con fluoroquinolonas o presencia de daño mucoso evidente por quimioterapia/radioterapia (mayor riesgo de infección por Estreptococo víridans).
- Hemocultivo positivo para gram positivo hasta su identificación final.
- Pacientes con hipotensión u otra evidencia de alteración cardiovascular.

Suspender la vancomicina a los 2-3 días si el cultivo es negativo o resulta positivo para un patógeno como Estafilococo aureus meticilin-sensible (MSSA) que pueda tratarse con otro antibiótico.

Antibiótico asociado a la vancomicina de entrada

Se han realizado estudios con múltiples asociaciones, la IDSA recomienda asociar cefepime o carbapenem (preferentemente) o ceftazidima ± aminoglucósido.

Si el paciente es alérgico a beta-lactámicos poner vancomicina + aztreonam ± aminoglucósido.

1. Si cesa la fiebre y se ha recuperado la neutropenia (>500/mm): se suspende el antibiótico tras 48 h de encontrarse afebril y de la recuperación de los neutrófilos (mantener al menos 7 días si cultivo positivo).
2. Si cesa la fiebre durante los primeros 3 días del tratamiento empírico pero el paciente sigue neutropénico todavía el día 7, la IDSA recomienda:

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

- a) Si el paciente es de bajo riesgo: pasar a antibiótico oral a las 48 h (ciprofloxacino + amoxiclavulánico), pudiendo seguir el tratamiento de forma ambulatoria hasta completar 5-7 días sin fiebre.
 - b) Si el paciente es de alto riesgo: continuar el tratamiento de forma i.v. durante 14 días. Tras 2 semanas, si está afebril, cultivo negativo y sin signos de infección, se suspende el antibiótico.
3. Persistencia de fiebre y neutropenia: es importante el examen físico diario del paciente e investigar nuevos signos y síntomas. Tener en cuenta que se precisan al menos 3 días para valorar la eficacia del tratamiento inicial.

Posibles causas

Infección no bacteriana, infección bacteriana resistente al antibiótico, aparición de una segunda infección, niveles inadecuados de antibiótico en suero, síndrome febril por fármacos e infección en un área "avascular" (catéter, absceso).

Si empeora la situación general del paciente y se sigue sin detectar la causa a pesar de una nueva reevaluación se recomienda asociar vancomicina.

Si a pesar de ello continúa febril tras 5-7 días, y la resolución de la neutropenia no es inminente, se recomienda añadir tratamiento antifúngico.

Fundamento del tratamiento empírico antifúngico

Las infecciones invasivas por hongos son difíciles de diagnosticar y se asocian a una alta mortalidad.

Estudios randomizados han demostrado la efectividad del tratamiento empírico antifúngico sobre todo en aquellos pacientes neutropénicos que, tras 7 días de tratamiento antibiótico empírico, persisten febriles o presentan recurrencia de la fiebre.

Primera elección: anfotericina B o caspofungina. La anfotericina B convencional (1-1,5 mg/kg/día) aún se usa en algunos centros. Entre las anfotericinas lipídicas se recomienda la anfotericina liposomal (3 mg/kg/día). Si el paciente no ha recibido profilaxis antifúngica y ha permanecido en habitación con filtros HEPA (high-efficiency particulate air), se puede utilizar fluconazol salvo sospecha de aspergilosis. Mantener el antifúngico mientras dure la neutropenia⁵.

Síndrome febril persistente tras la resolución de la neutropenia: ocurre en una minoría de los pacientes. Interesa descartar causas no infecciosas: por fármacos, transfusional, trombosis venosa

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

profunda. Además tras la resolución de la neutropenia pueden ser evidentes lesiones que antes no lo eran: absesos, infiltrados pulmonares.

A diferencia de la neutropenia febril, los antibióticos empíricos se pueden suspender tras 4-5 días de la recuperación si el paciente está estable y los cultivos son negativos.

Tratamiento ambulatorio en neutropenia febril

El desarrollo del tratamiento ambulatorio en pacientes con NF ha venido precedido por un lado por la demostración de la heterogeneidad de este grupo de pacientes, pudiendo diferenciarse un subgrupo de bajo riesgo (con escaso porcentaje de complicaciones), y por otro a la disponibilidad de antibióticos orales con amplio espectro antibacteriano.

Ventajas: evita la colocación de accesos venosos, disminuye la incidencia de infecciones nosocomiales con patógenos resistentes, mejoran la calidad de vida de pacientes y familiares, disminuyen los costes de tratamiento.

Desventajas: riesgo de desarrollar complicaciones no manejables ambulatoriamente, de mal cumplimiento del tratamiento y menor supervisión.

Estudios prospectivos randomizados¹⁶⁻¹⁸ han sugerido que los pacientes de bajo riesgo son razonables candidatos a tratamiento empírico ambulatorio vigilado.

Indicaciones

A la vista de estos estudios se puede plantear tratamiento oral ambulatorio de inicio a aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios de bajo riesgo:

- Tratamiento con quimioterapia a dosis convencional de tumores sólidos en los que la duración de la neutropenia prevista sea menor de 7 días.
- Pacientes que no se encuentren ingresados en el momento de desarrollar la NF y con buena tolerancia al tratamiento oral.
- Pacientes que presenten buen estado general sin otras comorbilidades que indiquen gravedad de la infección: hipotensión, oliguria, disfunción orgánica, alteración mental, sangrado incontrolado, taquipnea o fallo respiratorio.
- Tumor controlado.

Se debe asegurar

- Contacto telefónico fluido con su servicio de referencia.

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

- Visita a los 2 días para valorar evolución.
- Accesibilidad al centro hospitalario, debiendo acudir a urgencias: si aumenta o persiste la fiebre más de 2 días, empeora el estado general o se desarrollan nuevos signos o síntomas.
- Información y colaboración de la familia.
- Cumplimiento de unas guías generales: comida cocinada, cuidados de higiene, evitar el contacto de personas con fiebre o sospecha de infección.

Criterios de ingreso:

- Será requerido por el 10-20% de los pacientes.
- Deterioro del estado general.
- Persistencia de fiebre a los 3 días.
- Nuevo cultivo positivo a los 72 h

Para el tratamiento, se recomienda la asociación de ciprofloxacino (500 mg/8h; 750 mg/12h) con amoxicilina-clavulánico (500 mg/8h).

Uso de factores estimulantes de colonias (csf) en pacientes con neutropenia febril

Su fundamento es que en pacientes neutropénicos con infecciones con riesgo vital, la supervivencia está influenciada por la velocidad de la recuperación de la neutropenia.

Estos agentes aceleran la mielopoyesis y estimulan las funciones bactericidas de los neutrófilos maduros.

Indicaciones (recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica 200019):

- No se recomienda su uso de forma rutinaria en pacientes con NF no complicada.
- Se puede considerar su uso en casos de NF de alto riesgo (recuento de neutrófilos <100) o complicada (neoplasia avanzada, sepsis, neumonía, infección fúngica, duración esperada mayor de 7 días, celulitis, absceso, hipotensión o disfunción orgánica).

Un estudio randomizado publicado en el año 2001 sobre 210 pacientes con características de alto riesgo (neutrófilos <100, latencia <10 días respecto al ciclo previo, sepsis o infección clínicamente documentada en la presentación, comorbilidad severa, performance status 3-4 o ingreso previo), demuestra que añadir G-CSF al tratamiento AB reduce la duración de la neutropenia, la duración del tratamiento antibiótico y del ingreso, y disminuye los costes hospitalarios en estos pacientes²⁰.

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

Existen 2 tipos de factores estimulantes de colonias mieloides:

- G-CSF: estimula la producción, maduración y función de los granulocitos.
- GM-CSF: estimula la formación de colonias de granulocitos, macrófagos y eosinófilos.

Sus efectos secundarios son similares y en general leves: dolores óseos, fiebre y ganancia de peso.

Dosis en adultos: 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (sc) para el G-CSF y 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ (sc) para GM-CSF.

Discusión

Si comparamos cada malignidad por evento por persona, tomando a persona como la incidencia para la malignidad en el periodo de estudio, se tiene que leucemia tiene un riesgo muy elevado de tener esta complicación en comparación a otros grupos de malignidad. Si bien nuestro estudio no está diseñado para explicar la razón de este fenómeno, se puede formular la hipótesis que es debido al uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas que son administradas en la mayoría de pacientes con quimioterapia dirigido a tumores sólidos y linfomas. A nivel mundial también se describe la leucemia como la malignidad que causa mayor episodios de neutropenia febril. Los pacientes con malignidades hematológicas tuvieron una transición de protocolos de quimioterapia durante el periodo de nuestro estudio pues se estuvo usando el protocolo AHOPCA 2008 para las leucemias linfocíticas sin recaída hasta que paulatinamente se introdujo el protocolo CR1-16 en noviembre 2016. Con ambos protocolos se considera quimioterapia intensiva la fase de inducción. La intensidad de la quimioterapia no fue reflejada como complicación de neutropenia febril en nuestro estudio probablemente debido al diseño propio de este. Se toma como criterio de inclusión al paciente que ingresa por fiebre y neutropenia; y la mayoría de la población en fase de inducción ingresa por su malignidad para recibir quimioterapia y se mantiene hospitalizado por al menos 15 días (tiempo donde puede realizar la complicación de fiebre y neutropenia sin ser censada por nuestro estudio). Se realizó hemograma a todo paciente a su ingreso al HNN. En este hemograma control se obtiene que la mayoría de los paciente tienen anemia y leucopenia; complicación esperable por efectos citotóxicos de la quimioterapia. Además se solicitó biomarcadores para sepsis como PCR y/o PCT a un 96% de la población. En estudios se ha propuestos el uso de PCR como marcador inicial con el cual se ha determinado valor estadístico para factores de riesgo para sepsis severa.

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

En estudios recientes se ha tratado de evidenciar el rol de procalcitonina en los pacientes neutropénicos febriles, sin embargo no han podido concluir la importancia de la PCT por lo que recomiendan desarrollar más estudios con este biomarcador. Incluso hay estudios donde se demuestra que el uso de PCT al ingreso no determina valor para riesgo de infección severa. En concordancia con lo establecido en la literatura, en nuestro estudio se demostró que el sitio de infección más frecuente es en vías respiratorias. Siendo el virus respiratorio sincitial el que de mayor prevalencia en nuestra población por lo que se debe de implementar recomendaciones sobre medidas de prevención de infecciones respiratorias.

Conclusiones

La neutropenia febril es una complicación frecuente y severa en los pacientes hemato-oncológicos que recibe quimioterapia. Los pacientes con leucemia linfocítica son los que presentan dicha complicación con mayor frecuencia. Existen variables de factores de riesgo que pueden aplicarse a estos pacientes para optimizar el abordaje, reduciendo la toxicidad antibiótica y el riesgo conferido a resistencia microbiana. A pesar de que el riesgo en estos pacientes para infección bacteriana severa es alto, la mayoría de los eventos presentaron infección de vías respiratorias obteniéndose el Virus Respiratorio Sincitial como germen más frecuente.

Referencias

1. Van Heurn LW, Pakarinen MP, Wester T. Contemporary management of abdominal surgical emergencies in infants and children. *Br J Surg.* 2014 Jan; 101(1): e24-33.
2. Shah S. An update on common gastrointestinal emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2013 Aug; 31(3): 775-93.
3. Eizenga W, Gieteling MJ, Berger M, Geijer RM. Summary of the NHG guideline “Abdominal pain in children”, the 100th NHG guideline. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013; 157(15): A6191.
4. Balachandran B, Singhi S, Lal S. Emergency management of acute abdominal in children. *Indian J Pediatr.* 2013 Mar; 80(3): 226-34.
5. Zachariou Z. Abdominal pain in children. *Ther Umsch.* 2011 Aug; 68(8): 444-8.

Manejo clínico y terapéutico en pacientes oncológicos con neutropenia.

6. Peña Quintana L, Beltrà Picó R. Dolor abdominal agudo. En: Cruz. Tratado de Pediatría, 11^a ed. Madrid: Panamericana. 2014; p. 1465-8.
7. García Aparicio J. Abdomen agudo en el niño. En: Benito J, Luaces C, Mintegi S, Pou J. Tratado de Urgencias en Pediatría. Madrid: Ergon. 2005; p. 332-7.
8. De la Torre Ramos CA, Miguel Ferrero M, Hernández Oliveros F. Dolor abdominal. En: Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría, 5^a ed. Madrid: Publicación de Libros Médicos S.L.U. 2011; p. 146-55.
9. Varea Calderón V. Exploración clínica y funcional del aparato digestivo. En: Cruz. Tratado de Pediatría, 11^a ed. Madrid: Panamericana. 2014; p. 1381-8.
10. Vandertuin L, Vunda A, Gehri M, Sanchez O, Hanquinet S, Gervaix A. Intestinal intussusception in children: truly a classic triad? Rev Med Suisse. 2011 Feb 23; 7(283): 451-5.
11. Hennelly KE, Bachur R. Appendicitis update. Curr Opin Pediatr. 2011 Jun; 23(3): 281-5.
12. Aiken JJ, Oldham KT. Apendicitis aguda. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Tratado de Pediatría, 18^a ed. Barcelona: Elsevier España S.L. 2009; p. 1628-34.
13. Sahm M, Pross M, Lippert H. Acute appendicitis – changes in epidemiology, diagnosis and therapy. Zentralbl Chir. 2011 Feb; 136(1): 18-24.
14. Li X, Zhang J, Sang L, et al. Laparoscopic versus conventional appendectomy –a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Gastroenterol. 2010 Nov 3; 10: 129.
15. Lissauer T, Clayden G. Dolor abdominal agudo. En Lissauer T, Clayden G. Texto ilustrado de Pediatría, 3^a ed. Barcelona: Elsevier España S.L. 2009; p. 209-13.