

Pereiro Sánchez, María*; Iglesias Fernández, Miriam*; Guzman Fernández, María Rebeca*; Rodríguez Gómez, Marta María*; Sastre Moral, José Luis*

*Servicio de Hematología

NEUTROPENIA:

Se define como cifra absoluta de neutrófilos en sangre periférica < a 2000/ μ L.

- Grado 1: 1500 a 2000/ μ L
- Grado 2: 1000 a 1500/ μ L
- Grado 3: 500 a 1000/ μ L
- Grado 4: < 500/ μ L

La neutropenia constituye un factor de riesgo demostrado para la infección, que depende de su intensidad y duración.

FIEBRE:

- Un pico febril >38,3°C
- Dos picos febriles >37,5°C separados de 1 hora
- Síntomas o signos de sepsis **incluso sin fiebre**. No olvidar que ante una neutropenia, los signos exploratorios o los datos analíticos derivados de la inflamación aguda pueden estar diferidos o ser poco expresivos. Si el paciente recibe corticoides puede no presentar fiebre.

Factores predisponentes de complicaciones infecciosas:

- Rapidez en el descenso de neutrófilos.
- Gravedad de la neutropenia.
- Alteración de la barrera cutánea-mucosa u presencia de cuerpos extraños: mucositis, CVC, sonda urinaria, celulitis y dermatitis por RT, cirugía reciente, cánulas de oxigenoterapia o ventilación mecánica.
- Tratamiento previo o concomitante con corticoides e inmunosupresores.
- Tratamiento previo con antibióticos e infecciones por cepas resistentes.
- Defectos en inmunidad humoral (hipogammaglobulinemia, déficit de C).
- Enfermedades subyacentes: leucemia, linfoma, mieloma múltiple, LLC.
- Comorbilidades: EPOC, DM, insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

CAUSAS DE NEUTROPENIA:

1. ADQUIRIDAS:

- Medicamentos:
 - QUIMIOTERAPIA (causa más frecuente)
 - Agentes antiinflamatorios: indometacina, dipirona, fenilbutazona, metamizol, sulfasalazina, sales de oro, penicilaminas, otros.
 - Anticomiciales: fenitoína, ácido valproico, etosuximida, otros.
 - Antitiroideos : carbimazol, metimazol, otros.
 - Fenotiazinas: clorpromazina, otros.
 - Antibióticos: sulfamidas, cloranfenicol, cotrimoxazol, vancomicina, cefalosporinas, otros.
 - Antifúngicos: anfotericina, otros.
 - Fármacos cardiovasculares: ticlopidina, digoxina, otros..
 - Otros: cloroquina, quinina, cimetidina, ranitidina, clozapina, etc.
- Virus: gripe, VIH, hepatitis, sepsis bacteriana, otros.
- Mediación inmune (anticuerpos antineutrófilo).
- LES.
- Síndrome de Felty (artritis reumatoide + neutropenia + esplenomegalia, no hay correlación entre el tamaño del bazo y el grado de neutropenia)
- Insuficiencia de médula ósea : aplasia medular, síndromes mielodisplásicos,
- Infiltración medular por leucemias, linfomas y síndromes linfoproliferativos, mieloma o neoplasias sólidas (pulmón, mama, próstata y otras).
- Esplenomegalia de cualquier causa.

2. CONGÉNITAS:

- Síndrome de Kostmann.
- Síndrome de Chediak-Higashi.

- Síndrome de Shwachman-Diamond.
- Neutropenia cíclica: periodicidad de 3-4 semanas, ciclos de aproximadamente 21 días con duración de 3 a 6 días.
- Otros: Deficiencia de transcobalamina II, disgenesia reticular, disqueratosis congénita.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE NEUTROPENICO:

- Anamnesis rápida sobre los posibles focos febriles.
- Preguntar acerca del último ciclo de QT (nadir entre 7 y 20 días según diferentes esquemas de quimioterapia).
- Preguntar sobre el uso de factor estimulante de colonias granulocitarias (G-CSF) que puede provocar fiebre y cuadro pseudogripal.
- Examen físico completo, incluyendo fosas nasales, boca, faringe, senos paranasales, tórax, región perianal (evitar la realización de tacto rectal) vagina, piel y catéteres.
- SatO₂ (pulsioximetría), TA, pulso, frecuencia respiratoria.
- Recuento sanguíneo completo (incluyendo frotis de sangre periférica, sobre todo si la neutropenia es inesperada), urea y electrolitos, creatinina, pruebas de función hepática, Cr, TP, APTT, fibrinógeno y PDFs (despistaje de CID).

FILIACIÓN:

FILIACIÓN MICROBIOLÓGICA:

- **Hemocultivos:** es fundamental recoger 1 tanda que incluya una muestra de vía periférica y otra de cada una de las luces (luz proximal y distal) del CVC. Se distribuyen en sendos frascos para cultivo en medio aerobio y anaerobio. A diferencia de las muestras remitidas para estudio bioquímico, hematimetría o hemostasia, para el estudio microbiológico, no se debe despreciar la primera muestra extraída de la luz del catéter sino que ésta es la que debe ser enviada para cultivo. (Se puede tomar una segunda tanda, separada por 20 minutos, si no hay signos de sepsis).
- **Urocultivo:** En mujeres siempre, en varones si hay sintomatología.
- Si se sospechan otros focos de infección, **frotis con hisopos** de exudados, heridas, mucositis, faringe, conexiones y punto de entrada del catéter.
- **Cultivo de esputo:** si semiología ORL o respiratoria.
- **Coprocultivo** si diarrea (valorar incluir la determinación la toxina de *C. difficile*, sobre todo si el paciente ha recibido antibioterapia previa).
- **Estudios de virus** si clínicamente es relevante.

FILIACIÓN DEL FOCO:

- **Rx tórax (proyección PA y lateral).**
- **TAC de senos y/o tórax:** si sospecha clínica de *Aspergillus* o riesgo de infección fúngica invasiva.
- Valorar fibrobroncoscopia con **lavado broncoalveolar** si existen infiltrados pulmonares no filiados (despistar hongos, *pneumocistis jirovecii*, CMV y otros).
- **Ecografía abdominal** u otras pruebas de imagen. Sospecha de enterocolitis neutropénica si abdomen agudo ó datos de peritonismo.
- **Ecocardiograma transesofágico:** si se aislase *Staph. aureus* ó se sospechasen embolias sépticas con diseminación hematogena por este germen.

VALORACIÓN DEL RIESGO:

Paciente de alto riesgo:

Pacientes con cualquiera de los siguientes criterios:

- Previsible neutropenia profunda (<100 células/mm³) más de 7 días.
- La presencia de comorbilidades tales como:
 - inestabilidad hemodinámica.
 - mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución o cause diarrea severa.
 - síntomas gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, las náuseas y los vómitos o la diarrea.
 - alteración reciente del nivel de consciencia.
 - infección del catéter intravascular.
 - nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia, o enfermedad pulmonar crónica subyacente.
- Insuficiencia hepática (transaminasas > 5veces valores normales)
- Insuficiencia renal (CICr<30mL/min).

Deben recibir inicialmente tratamiento antibiótico empírico IV en el hospital.

Paciente de bajo riesgo:

Son aquellos con neutropenia que se espera resolver en menos de 7 días, sin comorbilidades significativas y con adecuadas funciones renal y hepática.

Se puede considerar su tratamiento empírico VO.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE NEUTROPÉNICO FEBRIL SIN FOCO.

1. ANTIBIOTERAPIA:

Se debe elegir una de estas opciones según el protocolo / disponibilidad del centro, alergias medicamentosas, historia infecciosa previa y estado de la función renal:

- Monoterapia (*preferible*):
 - Piperacilina/Tazobactam (4/0.5 g/6 horas IV).
 - Imipenem cilastatina (0.5-1 g/6-8 horas IV)
 - Meropenem (1 g/8 horas IV)
 - Cefepime (2 g/8 horas IV) (no cubre anaerobios)
- Combinación, una de estas posibilidades:
 - Amikacina (1g/24h IV) + Ceftazidima (2g/24 horas IV).
 - Amikacina + Cefepime.
 - Ciprofloxacino (0.5g/12 horas IV) + Cefepime o Ceftazidima

2. CONDICIONES DE INGRESO::

- Se intentará la hospitalización en régimen de aislamiento inverso del paciente cuando cifra de neutrófilos sea $<500/\mu\text{L}$ (<1000 si previsible descenso) hasta que remonte por encima de 500 ó 1000 durante 2 días seguidos. Esta medida tiene especial interés preventivo (ver en apartado de profilaxis del paciente neutropénico).
- Sensibilización del personal sanitario de la importancia de la fiebre durante la neutropenia: el paciente puede morir en shock séptico en pocas horas si no se actúa con prontitud. (Vigilancia estricta por parte de enfermería)
- Poner en conocimiento por parte de la UCI del paciente si presenta inestabilidad hemodinámica, saturación de oxígeno bajas o comorbilidades relevantes.

3. USO DE G-CSF

- Excepto en neoplasias mieloides (puede aumentar la cifra de blastos).
- No es una medida urgente en la neutropenia febril.
- Es una medida profiláctica, más que terapéutica.
- La administración de factor estimulante de colonias granulocíticas, se ha demostrado eficaz y segura para estos pacientes:
 - Reduce la duración de neutropenia.
 - Reduce el tiempo necesario de uso de antibióticos e ingreso.
 - Dudoso efecto en el aumento de la supervivencia.
- Dosis: G-CSF, 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ SC hasta más de 5000 leucocitos/ml.
- Se mantiene la respuesta en administraciones sucesivas repetidas.

TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL CON SHOCK

Valoración clínica urgente.

- Es una emergencia médica.
- Más frecuentemente el cuadro clínico semeja un shock cardiovascular con / sin dificultad respiratoria: taquicardia, hipotensión, vasodilatación periférica y taquipnea. Puede aparecer en infecciones por ambos, Gram- y Gram+ (menos frecuentes pero más fulminantes).
- Infusión inmediata de suero salino y/o expansores de volumen.
- Considerar, si no tenía previamente, la colocación de un CVC y monitorizar la PVC.

- Administrar oxígeno por mascarilla si $\text{satO}_2 < 95\%$ y monitorizar con pulsioxímetro. Utilizar mascarilla con reservorio en caso necesario. Considerar gasometría arterial teniendo en cuenta el riesgo de sangrado si trombopenia inferior a $20000/\mu\text{L}$ (se debe realizar presión manual del sitio de punción durante 30 minutos).
- Si el shock ocurre cuando el paciente está en tratamiento con antibióticos de amplio espectro frente a Gram-, se debe añadir inmediatamente cobertura frente a gram+.
- Monitorizar la diuresis mediante sonda urinaria si fuera necesario.
- Tabla de monitorización tipo UCI.
- Avisar a UCI, dando detalles del paciente para que conozca el caso y considerar su traslado si:
 - No se recupera la TA con coloides, a pesar de una PVC elevada, y se requiere el empleo de ionotrópos.
 - La satO_2 se mantiene baja a pesar de O_2 al 60% suministrado con mascarilla con reservorio, pues, puede requerir ventilación mecánica.
 - El paciente está en fallo renal. Se puede administrar un bolo de furosemida IV y si no responde, empezar con dopamina a dosis de vasodilatación renal.
- Seguir las guías de RCP si fuese necesario.

Administrar las primeras dosis de antibiótico inmediatamente tras la toma de una 1 única tanda de hemocultivos. Uso de G-CSF según lo comentado.

Asociar de entrada según el protocolo / disponibilidad del centro, alergias medicamentosas, historia infecciosa previa y estado de la función renal:

1. Antibiótico frente a Gram-, elegir entre:

- Piperacilina/Tazobactam (4/0.5 g/6 horas IV).
- Imipenem cilastatina (0.5-1 g/6-8 horas IV).
- Meropenem (1 g/8 horas IV) Cefepime (2 g/8 horas IV).
- Amikacina (1g/24h IV) + Ceftazidima (2g/24 horas IV)

2. Amikacina (sinergia con 1 y 3, especialmente los 3 primeros días). No prolongar su uso por el posible deterioro de la función renal o auditiva.

3. Antibiótico frente a Gram+, elegir entre:

- Vancomicina (1g/12 horas IV)
- Teicoplanina (400mg/12 horas IV 1º día, 400 mg/24horas después)
- Linezolid (600mg/12 horas IV o VO)

4. Antifúngico a elegir entre:

- Fluconazol: 200-400 mg/12h IV.
- Voriconazol 400 mg/12h IV el 1º día seguido de 200 mg/12h IV.
- Caspofungina IV.
- Anfotericina B liposomal: 1-5 mg/kg/día IV.
- Anfotericina B complejo lipídico: 5 mg/kg/día IV

Si el paciente ha recibido azoles profilácticos, es preferible utilizar una equinocandina (caspofungina, anidulafungina o micafungina).

Si el paciente se estabiliza y se filia a nivel microbiológico, se puede suspender alguno de los antimicrobianos pautados dejando de forma condicionada a fiebre y/o deterioro hemodinámico su reintroducción.

SEGUIMIENTO DEL NEUTROPENICO FEBRIL:

- Valoración diaria del paciente para buscar posible focalidad.
- Hemograma, frotis, bioquímica (Cr, Na, K), cada 24-48 horas.
- Determinación de niveles de antibióticos (vancomicina, amikacina, otros).
- Determinación del antígeno del galactomanano en sangre 1-2 veces por semana. Es indicador de aspergilosis probable un título positivo alto o varios positivos seriados (ver el rango de positividad de cada centro).
- Cultivos de vigilancia para ver la posible colonización de fosas nasales, boca-faringe, conexiones y punto de entrada del catéter, genitales o la región perianal previa a infecciones de este origen o septicemias.
- Hemocultivos seriados, periódicos, especialmente si el cuadro persiste. Tienen mayor rentabilidad los tomados en los accesos febriles.
- Si no hay respuesta a los antibióticos, el paciente continua febril 48 a 72 horas y los cultivos son negativos, añadir cobertura frente a Gram +.

- **Si alto riesgo de infección fúngica invasiva** (neutropenia severa, más de 7 días, foco nasal/pulmonar) se debe:
 - Iniciar terapia antifúngica con caspofungina IV o Anfotericina liposomal IV o Voriconazol IV/VO.
 - Considerar realización TAC torácico o corporal de alta resolución y/o fibrobroncoscopia con BAL.
 - Considerar radiología simple y TAC de senos paranasales.
- **Considerar la retirada del CVC si:**
 - Tunelitis o infección del trayecto tunelizado subcutáneo.
 - Émbolos sépticos desde el catéter.
 - Fiebre refractaria sin filiación de foco ni microbiológica.
 - Colonización del mismo por Staph aureus, Pseudomonas, Cándida o micobacterias (valorando siempre la posibilidad de usar una vía periférica provisional y colocar un nuevo CVC en 2-4 días).
- La persistencia de la fiebre no implica la no cobertura antimicrobiana, ni la necesidad de cambio en la terapia antibiótica empírica, ya que el paciente puede tener bacteriemias autolimitadas a partir de focos dentales, o digestivos (principalmente) por gérmenes cubiertos.
- Si el paciente queda afebril no se debe suspender la cobertura antibiótica hasta pasadas más de 48 h sin fiebre y la recuperación por encima de 500-1000 PMN/ μ l. En el caso de reemplazar un antibiótico IV de amplio espectro por otro oral se debe dejar condicionado el reinicio del primero si el paciente tiene fiebre o datos de shock.

REGIMEN PROFILACTICO DEL PACIENTE NEUTROPÉNICO:

- Aislamiento inverso del paciente cuando cifra de neutrófilos sea $<500/\mu\text{L}$ (<1000 si descendiendo paulatinamente) hasta que remonte por encima de 500 ó 1000 durante 2 días seguidos. Ello supone:
 - Habitación individual (preferente) con aire filtrado a presión positiva (prevención Aspergillus).
 - Si existen obras en esa sección del hospital es necesario el cambio de unidad.
 - Colocación de cartel en la puerta de acceso a la habitación.
 - Uso de mascarilla, lavado de manos (medio más eficaz de prevenir las infecciones nosocomiales) y uso de guantes no estériles para aquellos que va a atender o ver al paciente.
 - Limitación del nº de visitas y de aquellos con enfermedades transmisibles.
 - No flores en la habitación ni cajas de cartón (esporas de hongos, pseudomonas y otros).
 - Dieta con alimentos cocinados (baja carga bacteriana).
- Insistir encarecidamente al paciente para el cuidado personal en lo referente a aseo y la inspección, con especial atención a cavidad bucal y región perianal:
 - Vaselina y no manipulación de fosas nasales.
 - Enjuagues orales con soluciones antisépticas.
 - Cremas en región perianal.
 - Cepillado dental no abrasivo.
- Educación de familiares, en especial del familiar cuidador.

Medidas farmacológicas profilácticas

El paciente con < 1000 PMN recibirá:

- Antibiótico de amplio espectro, a elegir una de estas alternativas:
 - Ciprofloxacino 500 mg/12h VO
 - Ofloxacino 1 comp/12h VO
 - Norfloxacino 1 comp/12h VO.
- Antifúngico (depende de la patología de base la elección de una de estas):
 - Nistatina 2 comp y enjuagues cada 6-8 h VO (escaso valor).
 - Fluconazol 100-400 mg/12-24 h VO .
 - Itraconazol 200 mg/12h VO (preferible solución por errática absorción del comprimido).
 - Voriconazol 200 mg/12 h VO.
 - Posaconazol (solo indicado en LMA, SMD de alto riesgo en recaída o inducción así como trasplante de precursores hemopoyéticos con enfermedad injerto contra huesped).

El objetivo de estos fármacos es prevenir la infección por gérmenes pertenecientes a la flora endógena.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE NEUTROPÉNICO FEBRIL CON FOCO CONOCIDO/SOSPECHADO

ENTEROCOLITIS NEUTROPENICA (ILEOTIFLITIS)

- Consiste en la inflamación de la mucosa de ciego y colon por daño de la barrera epitelial) relacionado con infección y/o QMT, en pacientes con neutropenia profunda y prolongada.
- Alto riesgo de sepsis y perforación. La mortalidad ha disminuido mucho gracias a la cobertura antibiótica frente a Gram- y anaerobios.
- **CLINICA:**
 - Puede simular apendicitis: dolor en fosa ilíaca derecha, con datos de peritonismo y Blumberg positivo, aunque a diferencia de ésta, los ruidos hidroaéreos suelen estar aumentados y, en ocasiones, cursa con diarrea que puede contener restos de mucosa y sangre
- **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:**
 - ECOGRAFIA ABDOMINAL y
 - TAC abdomino-pélvico: engrosamiento de la pared intestinal (>10mm: se asocia a >mortalidad)
- **ABORDAJE TERAPEUTICO:**
 - Antibioterapia de amplio espectro (ver cobertura antibiótica de neutropenia febril)
 - Supervisión estrecha del paciente.
 - Valorar dieta absoluta, y soporte nutricional, en caso de que el cuadro se prolongue.
 - Se reservará la cirugía para la perforación y otras complicaciones, por lo que Cirugía General debe conocer el caso. La cirugía se considera de alto riesgo por neutropenia y trombocitopenia asociadas.

PERIANAL

- ORIGEN POLIMICROBIANO: Gram -, anaerobios, levaduras
- Las lesiones perianales pueden verse secundariamente infectadas si la piel esta lesionada. Importante evitar el tacto rectal. Valorar la presencia de mucositis. Se pueden formar abscesos perianales que pueden requerir incisión quirúrgica y fistulas que necesiten intervención posterior, más compleja.
- TRATAMIENTO: a elegir: piperacilina-tazobactam/ imipenem/ meropenem y antifúngico.

PERIODONTAL

- Las enfermedades de las encías e infecciones/ abscesos dentarios localizados también son frecuentes.
- ORIGEN: gram + y anaerobios, que deben ser cubiertos con antibiología empírica.
- Valorar la presencia de mucositis
- Se pueden tomar muestras para cultivo de hongos y muestras para inmunofluorescencia de virus herpes simplex.
- Comenzar con opiáceos para el tto del dolor asociado.

Retirada inmediata ¹	Retirada diferida ¹
<ul style="list-style-type: none"> • Flebitis o tunelitis supurada • Criterios de sepsis grave • Metastasis séptica: embolismos pulmonares, endocarditis, retinitis, otras • Paciente con: prótesis endovascular valvulopatía significativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistencia de sepsis/bacteriemia después de 48 horas de tratamiento antibiótico adecuado (intravenoso y sellado). • Bacteriemia por gérmenes particulares: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tasa elevada de siembra metastásica (S. aureus y Candida spp.). 2. Riesgo de sepsis grave (Pseudomonas aeruginosa). 3. No disponibilidad de tratamiento antimicrobiano adecuado para el sellado de las luces (S. Maltophilia, B. Cepácea, A. Baumanii, micobacterias de rápido crecimiento.).

Tras la retirada del CVC, la colocación de un nuevo acceso venoso eficaz, debe realizarse, en principio, en un lugar diferente al previo, y en general se recomienda esperar 24-72h a la desaparición de la fiebre (sobre todo si el nuevo CVC es tunelizado o reservorio)

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN ASOCIADA A CATETER:

Microorganismo	Tratamiento sistémico i.v.
Desconocido Tto empírico inicial	<ul style="list-style-type: none"> • Teicoplanina 800 mg/día el 1º día seguido de 400mg/día o • Vancomicina 1g/12h o Daptomicina 6mg/Kg/24h + Betalactámico, carbapenem IV
Staph. aureus o Staph. Coagulasa negativos	<ul style="list-style-type: none"> • Teicoplanina 800 mg/día el 1º día seguido de 400mg/día o • Vancomicina 1g/12h o • Linezolid 600mg/12h o • Daptomicina 6mg/Kg/24h IV o • Cloxacilina 1g/4-6h (si sensible a metililina)

Enterococcus spp.	<ul style="list-style-type: none"> • Teicoplanina 800 mg/día el 1º día seguido de 400mg/día o • Vancomicina 1g/12h o • Ampicilina 1g/4h (si sensible a ampicilina) + Amikacina 1g/24h
Pseudomonas aeruginosa	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacilina-tazobactam 4-0,5g/6h o • Ceftacídima 2g/8h o Cefepima 2g/8h o • Imipenem 500mg/6h o • Meropenem 1g/8h + Amikacina 1g/24h
Enterobacter spp.	<ul style="list-style-type: none"> • Imipenem 500mg/6h o • Meropenem 1g/8h o • Levofloxacino 500mg/24h • Ciprofloxacino 400mg/12h
Candida spp	<ul style="list-style-type: none"> • Caspofungina, Micafungina o Anidulafungina • Anfotericina B liposomal o complejo lipídico • Fluconazol 800mg/día el 1º día seguido de 400mg/día.

Sellado del CVC

El sellado con 2-3ml de la solución del antibiótico elegido es una medida complementaria al tratamiento por vía intravenosa.

El tiempo de sellado diario debe ser superior a 8-12h. El objetivo es conseguir concentraciones de antibiótico hasta 1000 veces superior a la CMI del germen en la luz del CVC.

Bibliografía:

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America
2. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49:1-45
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology Versión 1.2013. Prevention and treatment of cancer-related infections.
4. Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de Hematología Clínica 2012.
5. Provan D, Singer CRJ, Baglin T, et al. Oxford Handbook of Clinical Haematology.
6. López-Jimenez J, De la Camara R, Tratamiento de Soporte en el paciente oncohematológico.