

► Cobertura del paciente neutropénico en Hematología

Andrés Novo • Servicio de Hematología

El uso particular de antibióticos en Hematología se basa en las características diferenciales del paciente hematológico y dicha característica es la presencia de neutropenia. La neutropenia se define como un descenso de la cifra absoluta de neutrófilos (la suma de segmentados y cayados) por debajo del límite normal. La cifra absoluta varía ampliamente entre individuos sanos y depende de factores como el ejercicio, el estado emocional y el momento del día pero generalmente es superior a $1,5 \times 10^9/l$. De acuerdo con la cifra de neutrófilos, la neutropenia se puede clasificar en leve, moderada o grave según las siguientes cifras absolutas de neutrófilos:

Gravedad de la neutropenia	Cifra absoluta neutrófilos
Leve	$1 - 1,5 \times 10^9/l$
Moderada	$0,5 - 1 \times 10^9/l$
Grave	$<0,5 \times 10^9/l$

Esta situación predispone a la infección, principalmente por organismos que residen en las superficies corporales. A medida que la neutropenia es mayor el riesgo de infección aumenta. La principal causa de neutropenia es la secundaria a quimioterapia, siendo a su vez una de las principales causas de morbimortalidad de estos pacientes.

En los pacientes oncohematológicos se produce un estado de inmunosupresión como consecuencia de la alteración de alguno de los mecanismos mayores de defensa del organismo frente a infecciones:

- la enfermedad de base (mieloma, linfoma, etc)

- el tratamiento específico de la enfermedad de base (corticoides, quimioterapia, que además de la aplasia puede provocar mucositis, que altera la barrera cutáneo mucosa)
- la manipulación que se realiza en estos pacientes (profilaxis o tratamientos antibióticos de amplio espectro, exposición a patógenos hospitalarios, utilización de catéteres vasculares).

De todas las alteraciones de los mecanismos de defensa, la neutropenia es la más importante por la predisposición de estos pacientes a la infección por un amplio rango de patógenos, principalmente bacterias, y por la posibilidad de desarrollar una progresión rápida de la infección a menudo sin la presencia de signos y síntomas clínicos (la carencia de neutrófilos da lugar a ausencia o menor respuesta inflamatoria aguda). Por este motivo la mayoría de los procesos febriles no presentan foco de infección, obligando a un tratamiento empírico de amplio espectro y a un diagnóstico clínico de sospecha. Generalmente la recuperación de neutrófilos conlleva la aparición progresiva de los signos inflamatorios en el caso de persistencia de la infección.

Sin embargo se desarrollan otros marcadores de inflamación como la fiebre. En el paciente neutropénico, la fiebre refleja la existencia de infección en la mayoría de los casos, aún sin presencia de foco infeccioso definido. Estos pacientes generalmente se infectan por organismos de su flora endógena, como bacterias de la orofaringe, tracto respiratorio y piel.

Manejo del paciente neutropénico

Hasta hace relativamente poco tiempo se ingresaba a la mayoría de los pacientes con neutropenia febril para manejarlos y monitorizar las probables complicaciones que pudieran ocurrir.

Cobertura del paciente neutropénico en Hematología

Hoy en día se sabe que no todos los pacientes se benefician de este tipo de tratamiento, es más, hasta incluso puede resultar perjudicial por la aparición de resistencias intrahospitalarias y por el detrimento de la calidad de vida.

Aunque no existan parámetros que sean aceptados de forma universal para establecer grupos de riesgo, sí existen una serie de criterios clínicos y normas para predecir el riesgo y así poder clasificar a estos pacientes en grupos, de tal manera que se puedan tomar decisiones en cuanto al tratamiento, pautas y lugar de administración.

Grupo de riesgo	Características del paciente
Alto riesgo	Neutropenia grave (CAN<1000) Neutropenia prolongada >14 días Neoplasia hematológica TMO Mal estado general o elevada comorbilidad Presentación con shock o infección compleja (meningitis, neumonía)
Riesgo moderado	Duración moderada (7 a 14 días) Tumor sólido tratado con quimioterapia intensiva TAMO Mínima comorbilidad Estabilidad clínica y hemodinámica
Bajo riesgo	Corta duración de neutropenia (<7 días) Tumor sólido tratado con quimioterapia convencional Sin comorbilidad Estabilidad clínica y hemodinámica Fiebre de origen desconocido o infección simple (urinaria, cellitis)

Existe acuerdo en que a los pacientes de alto riesgo se debería de manejarlos en el hospital durante todo el episodio febril con tratamiento bacteriano de amplio espectro por vía intravenosa. En general a los pacientes de bajo riesgo sería recomendable el tratamiento por vía oral tras un primer tratamiento endovenoso con buena respuesta clínica, o bien incluso un tratamiento oral durante todo el episodio febril y de forma ambulatoria.

Actitud ante un paciente con fiebre y neutropenia

Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente y con prontitud, ya que se trata de una urgencia médica.

1. La historia clínica del episodio debe ser detallada.
2. Se debe efectuar una exploración sistemática, prestando especial atención a la situación hemodinámica y a la diuresis. Revisar con detalle boca y orofaringe, zonas de venopunción, catéteres y región ano-rectal, tórax, abdomen y miembros.
3. Tomar muestras que incluyan cultivos de:
 - Hemocultivos de venas periféricas y de catéteres
 - Cultivos de todas aquellas áreas sospechosas de infección
 - Cultivos de heces y análisis de toxina de *Clostridium difficile* en casos de diarrea
 - Cultivo de biopsia de lesiones cutáneas
4. Se debe practicar Rx de tórax
5. En caso de sospecha de afectación neurológica se debe practicar punción lumbar

Tratamiento antibiótico inicial

Debido a que las infecciones en pacientes neutropénicos pueden evolucionar con gran rapidez y progresión, es práctica común administrar un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro de actividad en todo paciente neutropénico con fiebre.

Hoy en día las bacterias Gram positivas están involucradas en el 60% de todas las infecciones en el paciente neutropénico, sin embargo en los últimos años se está produciendo un rebrote en la incidencia de infecciones por bacterias Gram negativas. Esto y la gravedad que pueden revestir las infecciones por Gram negativos hace que el tratamiento inicial debe cubrir ambos tipos de organismos.

En la selección del régimen inicial, se debe tener en consideración la flora bacteriana del hospital, el tipo y frecuencia de los microorganismos aislados y su sensibilidad a los antibióticos.

De entrada las vías venosas centrales (catéteres Hickman, port a cath, etc) no deben retirarse salvo que sean evidentes los signos de infección en el trayecto subcutáneo del mismo.

Tratamiento antibiótico del paciente ingresado

1. Combinación de aminoglicósidos con betalactámicos

Es el régimen “clásico” y ha demostrado su eficacia desde su introducción en los años 70. Esta combinación cubre un amplio espectro de actividad y actúa de forma sinérgica frente a buena cantidad de bacterias Gram negativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Se han empleado combinaciones de piperacilina y ticarcilina, ceftazidima y cefepima con gentamicina, tobramicina y amikacina. En general los resultados no muestran diferencias significativas entre el uso de una u otra combinación, aunque el régimen “clásico” por excelencia sea la combinación ceftazidima + amikacina.

El mayor inconveniente de esta asociación es la escasa actividad frente a bacterias Gram positivas, en particular estafilococos y algunos estreptococos del grupo viridans. Además hay que tener en cuenta la nefrotoxicidad y la ototoxicidad del aminoglicósido. Se recomienda el uso del mismo en dosis única diaria.

2. Triple combinación de antibióticos aminoglicósido, beta-lactámico y glicopéptido.

Dada la elevada incidencia de infecciones por bacterias Gram positivas se ha sugerido la inclusión de un glicopéptido (vancomicina o teicoplanina) al tratamiento convencional. Si bien esta medida puede ser útil en centros con muy elevada incidencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus sp* resistentes a meticilina, no debería emplearse de forma rutinaria. La mayoría de infecciones por Gram positivos se producen por estafilococos coagulasa negativos que no suelen ser graves ni comprometen la vida del paciente. Por este motivo un demora en la instauración del glicopéptido de 24–48 horas si persiste la fiebre o una vez el microorganismo ha sido identificado parece lo más juicioso. Se han realizado estudios cooperativos a nivel de EORTC que han demostrado que no se requiere vancomicina de modo inicial y que su administración ulterior es una práctica segura y efectiva. Sin embargo la inclusión en el régimen inicial podría considerarse en las siguientes circunstancias:

- Sospecha clínica fundada de sepsis por catéter o infección del trayecto subcutáneo
- Colonización por bacterias Gram positivas resistentes a penicilinas y cefalosporinas
- Inestabilidad hemodinámica o signos de gravedad

3. Combinación de dos antibióticos beta lactámicos

Las penicilinas y cefalosporinas son antibióticos muy activos y su doble combinaciones ha mostrado tan eficaz como la combinación de beta lactámico + aminoglicósido.

4. Monoterapia

El desarrollo de antibióticos con muy amplio espectro de actividad ha hecho posible su uso en monoterapia para el tratamiento de los episodios de fiebre en pacientes neutropénicos. Se ha utilizado con éxito ceftriaxona, ceftazidima y piperacilina/tazobactam y más recientemente imipenem, meropenem y cefepima.

El uso en monoterapia de imipenem, cefepima, piperacilina/tazobactam y meropenem ha sido comparado y validado con éxito frente a los tratamientos combinados más clásicos por lo que hoy en día se considera el tratamiento de elección en el episodio de neutropenia febril de paciente no hemodinámicamente inestable.

Tratamiento ambulatorio con antibióticos orales

Se ha ensayado con éxito en aquellos pacientes que cumplan criterios de bajo riesgo la utilización de antibióticos orales en régimen ambulatorio. Obviamente esta solución además de ser más barata cuenta con la ventaja de evitar la infección nosocomial y evita la manipulación del catéter.

Se han utilizado con éxito las fluoroquinolonas solas o en combinación con amoxicilina-ácido clavulánico.

Cobertura del paciente neutropénico en Hematología

Situación clínica	Antibiótico elección
Paciente hematológico	
Neutropenia febril (<500 neutrófilos/mm ³ y >38°C)	
Bajo riesgo	Levofloxacino 500 mg/24 h + Amoxicilina-Ac.clavulánico 875 mg/8 h oral
Alto riesgo	Monoterapia: Piperacilina-tazobactam 4/0,5 g/6h EV o Meropenem 1 g/8h
Alto riesgo con inestabilidad hemodinámica o signos de gravedad	Biterapia: (Piperacilina-tazobactam 4/0,5 g/6h EV o Meropenem 1 g/8h) + Amikacina 15 mg/kg/24 h EV
Alto riesgo con sospecha de Gram + - Sospecha clínica fundada de sepsis por catéter o infección del trayecto subcutáneo - Colonización por bacterias Gram + resistentes a penicilinas y cefalosporinas	Idem + Teicoplanina 6 mg/Kg/12h x3 dosis y continuar con 3-6 mg/Kg/24h EV

BIBLIOGRAFIA:

- Donowitz et al. Infections in the Neutropenic Patient. Hematology 2001; 113-139.
- Hughes et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer Clin Infect Dis 2002; 34: 730-51
- Talcote JA et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective two center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1994; 12: 107-14
- Innes et al. Oral antibiotic with early hospital discharge compared with in patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomized. Cancer 2003; 89: 43-9.
- Santolaya et al. Early hospital discharge followed by outpatient versus continued hospitalization in children with cancer and febrile neutropenia. J Clin Onc 2004; 18: 3784-89
- IDSA 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer.