

NEUTROPENIA FEBRIL: CONCEPTOS ACTUALES

FEBRILE NEUTROPENIA: CURRENT CONCEPTS

José Pinto-Llerena*, Edizell Yee*

**Estudiantes de XI semestre de la carrera de Doctor en Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Panamá.*

Asesor: Alexis J. Pinto G.*

**Especialista en Medicina Interna. Médico Residente de I año del Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.*

Correspondencia: José Pinto-Llerena: fox_oll@hotmail.com; fox_oll28@yahoo.com
Edizell Yee Villarreal: edizell27@msn.com

Recibido: 31 de marzo de 2008

Aceptado: 27 de julio de 2009

RESUMEN

La Neutropenia Febril es una de las complicaciones más frecuentes de los individuos inmunocomprometidos y se define como un recuento absoluto de neutrófilos menor de 1500 células/mm³, acompañado de una temperatura mayor de 38.3 ° C o un pico febril mayor o igual a 38 ° C durante, al menos, una hora. Los conceptos entorno a la Neutropenia Febril se han ido actualizando en los últimos años y en especial, en el área del manejo de la enfermedad, siendo primordial establecer un rápido diagnóstico y un tratamiento empírico inicial, porque la calidad de vida de estos pacientes se deteriora rápidamente si no se toman las medidas adecuadas a tiempo y puede llevarlos a la muerte. En la siguiente revisión, se presenta los conceptos más recientes entorno a la etiología, clínica y recomendaciones terapéuticas para Neutropenia Febril.

Palabras Clave. Neutropenia, Fiebre, Recuento absoluto de neutrófilos, Terapia empírica, Nivel de evidencia.

ABSTRACT

Febrile Neutropenia is one of the most common complications in immunocompromised individuals and it is defined as an absolute neutrophil count less than 1500 cells/mm³, together with a temperature more than 38.3 ° C or a peak fever equal or more than 38 ° C for at least an hour. The concepts about Febrile Neutropenia have been updated in recent years and especially, in the area of disease management is essential to establish a rapid diagnosis and an initial empirical treatment, because the quality of life of these patients deteriorates quickly if appropriate measures are not taken in time and can lead to death. The following review will present the current concepts about the etiology, clinical and therapeutic recommendations for Febrile Neutropenia.

Key Words. Neutropenia, Fever, Absolute neutrophil count, Empirical therapy, Level of evidence.

INTRODUCCIÓN

La Neutropenia Febril se define como un recuento absoluto de neutrófilos menor de 1500 células/mm³, acompañado de una temperatura mayor de 38.3 ° C o un pico febril mayor o igual a 38 ° C durante, al menos, una hora.(1-3) Un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1500 células/mm³ representa, también, el umbral para la toxicidad neutrofilica y el riesgo de adquirir infecciones luego de la quimioterapia. Se clasifica como leve, moderada y severa, basándose en los niveles de RAN:

- Leve: RAN entre 1000 - 1500 células/mm³
- Moderada: RAN entre 500 - 1000 células/mm³
- Severa: RAN < 500 células/mm³

Cabe destacar que el riesgo de infección comienza a aumentar con un RAN por debajo de 1000 células/mm³.(1)

Entre el 30-60 % de los pacientes neutropénicos que presentan fiebre, se les detecta una infección

establecida u oculta;(2,4) así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes, mientras que otros pueden estar afebriles y presentar infecciones locales serias o sistémicas.(3)

En general, el manejo de la neutropenia febril ha mejorado dramáticamente la sobrevida de estos pacientes, con una mortalidad atribuible a infecciones bacterianas de 90 % en la década del sesenta a menos del 10 % en los noventas.(5,6)

Factores Predisponentes a Infección

La neutropenia por sí misma es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infecciones:

- Intensidad: la probabilidad y severidad de la infección es inversamente proporcional al RAN.
- Duración: a mayor tiempo de neutropenia aumenta el riesgo de infección.

- Tasa de disminución del RAN: mientras más rápido disminuya mayor es el riesgo.(2,7)

Sin embargo, existen otros factores que pueden contribuir a aumentar dicho riesgo como una función fagocítica alterada, el estado de inmunidad celular y humoral del paciente, la alteración o daño a las barreras anatómicas (mucositis, catéteres, etc.), la microflora endógena del paciente o microorganismos adquiridos en el hospital o en la comunidad, malnutrición y las transfusiones.(2)

Etiología de la Infección

El 50-70 % de los episodios de neutropenia febril son de etiología infecciosa, el resto de las causas son poco frecuentes y entre éstas se puede mencionar las transfusiones, fármacos, enfermedad de base (VIH, EPOC), entre otras.(2) La mayoría de las infecciones son causadas por microorganismos de la flora endógena, seguida en frecuencia por algunos patógenos adquiridos en el medio hospitalario, transmitidos por el aire o por alimentos.(3) En general, en este tipo de pacientes son más frecuentes las infecciones bacterianas, aunque también infecciones por hongos y virus son causa de enfermedad.(8) (Ver Tabla 1).

Infecciones Bacterianas

En los años 50 el protagonista fundamental era el *Staphylococcus aureus*, con elevadas tasas de mortalidad hasta la aparición de la metilicina. A partir de los años 60 y 70 emergen las infecciones por gram negativos y a partir de los 80 éstas se reducen y aumentan las causadas por gram positivos, en parte debido al uso cada vez más habitual de los catéteres venosos permanentes. A fines de los años 90 series europeas reportaban una incidencia similar entre infecciones causadas por cocos gram positivos y bacilos gram negativos.(2,8) Este cambio en la epidemiología de la infección se ha relacionado con diversos factores, entre los que destaca: el uso de antibióticos profilácticos orales contra bacilos gram negativos endógenos, el uso de catéter venoso central (CVC) de duración prolongada, y el daño a la mucosa oral y gastrointestinal producido por la toxicidad de altas dosis de quimioterapia lo cual favorece la traslocación de microorganismos al torrente sanguíneo.(8,9)

Infecciones Fúngicas

Clásicamente éstas ocurren como infección secundaria en pacientes con neutropenia prolongada y profunda, aunque un 5 % se describen como la infección inicial. El 80 a 90 % de estas infecciones son causadas por *Candida sp* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*) y *Aspergillus sp* (*A. fumigatus*, *A. flavus*), otros hongos emergentes como *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii*,

Scedosporium, *Rhizopus* y *Mucor* representan el 10 % a 20 %;(7,8) aproximadamente 7 % de todos los episodios febriles durante neutropenia pueden ser atribuidos a hongos y son la principal causa de muerte en pacientes febriles con neutropenia refractaria.(9)

Candida sp. son los hongos patógenos más comunes sobre todo en neutropenia de más de una semana de duración; mientras que, *Aspergillus sp* afecta en neutropenia prolongada de 2-3 semanas.(10) En una revisión clínica reciente acerca del tratamiento en infecciones fúngicas invasivas (IFI), como aspergilosis y candidiasis, se establece como primer paso reconocer a los pacientes en alto riesgo para reducir la mortalidad por IFI, sobre todo personas con neoplasias hematológicas. El mayor riesgo individual depende de la presencia de una variedad de otros factores de riesgo incluidos CVC, el uso de antibacterianos de amplio espectro, la estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos (UCI) y la nutrición parenteral total.(11)

Infecciones Virales

Son poco frecuentes y se asocian generalmente a situaciones de inmunodepresión celular en pacientes con linfomas y leucemias. Los virus más frecuentes son Herpes virus (Herpes simple HVS, Varicela-Zóster VZV, citomegalovirus CMV, Epstein Baar EBV) y los virus respiratorios (adenovirus, virus sincitial respiratorio VRS, parainfluenza, influenza A y B, rinovirus).(7)

Categorización del Riesgo

Modelo Talcott

Este modelo fue validado en 1992, asignándole una sensibilidad de 30 %, valor predictivo positivo (VPP) de 93 % y un error de categorización de 59 %.(8, 12-15) (ver Tabla 2).

Modelo MASCC

En el año 2000, Klastersky y cols publicaron el modelo de predicción de riesgo de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC), basado en un estudio que analizó cerca de 1 000 episodios de neutropenia febril (ver Tabla 3). Comparado con el modelo de Talcott, el modelo MASCC presentó mayor sensibilidad (71%), menor error de categorización (30%) y similar VPP (91%).(8,16)

Este modelo está asociado a una puntuación en la cual el valor máximo es 26 y a más puntos mejor pronóstico. Una puntuación mayor o igual a 21 identifica al grupo de bajo riesgo, tomando esta puntuación como umbral ya que se asocia con un alto VPP de 94 % (12).

TABLA 1. Patógenos más habituales según los factores predisponentes

GRANULOCITOPENIA	ALT. INMUNIDAD CELULAR	ALT. INMUNIDAD HUMORAL	TRANSFUSIONES	CATÉTERES VASCULARES
Bacilos Gram Negativos	Bacterias	Bacterias	Virus	Puerta de entrada
Escherichia coli	Listeria monocytogenes	Streptococcus pneumoniae	Hepatitis B y C	Staphylococcus epidermidis
Pseudomonas aeruginosa	Salmonella	Haemophilus influenzae	Citomegalovirus	Staphylococcus aureus
Klebsiella Pneumoniae	Mycobacterium tuberculosis			Túnel
Cocos Gram Positivos	M. avium/intracellulare			Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus epidermidis	Legionella pneumophila			Staphylococcus aureus
d-Streptococcus spp.	Hongos			
Staphylococcus aureus	Criptococcus neoformans			
Levaduras	Histoplasma capsulatum			
Candida albicans y tropicalis	Coccidioides immitis			
Hongos filamentosos	Virus			
Aspergillus flavus y fumigatus	Herpes Simplex			
	Varicella-Zoster			
	Citomegalovirus			
	Epstein-Barr virus			
	Protozoos			
	Pneumocystis carinii			
	Toxoplasma gondii			
	Cryptosporidium			
	Helmintos			
	Strongyloides stercoralis			

Fuente: I. Rubio, J. Ferreiro, T. Pérez. Infecciones en el paciente oncológico. Neutropenia Febril. Gaceta Médica de Bilbao 2004; 101: 53-58.

TABLA 2. Grupos pronósticos de Talcott

Grupo	Característica	Tasa de Complicaciones	Mortalidad
I	Nosocomial	34%	13%
II	Comorbilidad	55%	12%
III	Neoplasia sin control	31%	18%
IV	Ninguna	2%	0%

Fuente: A. Carmona Bayonas, J. A. Herrero Martínez, J. Martínez García, M. Marín Vera, M. De las Heras González, A. Navarrete Montoya. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Oncología, 2006; 29 (5):206-218.

CLÍNICA

La neutropenia febril es una causa frecuente de morbilidad y demanda una rápida atención. Además, estos pacientes presentan una característica especial: la ausencia de neutrófilos impide una correcta respuesta inflamatoria, por lo que pueden estar ausentes los signos habituales de las infecciones, aunque en algunas ocasiones pueden presentar síntomas digestivos, respiratorios o neurológicos que pueden evidenciar el inicio de una infección local. (7, 10) (Ver Tabla 4).

El único signo que suele estar presente es la aparición de la fiebre. La infección se documenta microbiológicamente en el 25-30 % y clínicamente en el 30-40 %; en el 30% restante se comporta como fiebre de origen desconocido. (7, 10)

TABLA 3. Modelo de predicción de la MASCC

CARACTERÍSTICA	PUNTOS
Asintomático o síntomas leves	5
No hipotensión (TAS* >90mmHg)	5
No EPOC†	4
No infección fúngica previa	4
No deshidratación que requiera fluidoterapia	3
Síntomas moderados	3
Paciente ambulatorio	3
Edad <60 años	2

* TAS: Tensión Arterial Sistólica.

†EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Fuente: A. Carmona Bayonas, J. A. Herrero Martínez, J. Martínez García, M. Marín Vera, M. De las Heras González, A. Navarrete Montoya. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. *Oncología*, 2006; 29 (5):206-218.

TABLA 4. Localizaciones más frecuentes de infección en Neutropenia Febril

LOCALIZACIÓN	PORCENTAJE
Boca y faringe	25%
Tracto respiratorio	25%
Piel, tejidos blandos y catéter	15%
Región perianal	10%
Tracto urinario	5-10%
Nariz y senos	5%
Tracto gastrointestinal	5%
Otras	10%

Fuente: I. Rubio, J. Ferreiro, T.Pérez. Infecciones en el paciente oncológico. Neutropenia Febril. *Gaceta Médica de Bilbao* 2004; 101: 53-58.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial del paciente neutropénico febril debe empezar con una buena **historia clínica**, para obtener información sobre el estado del cáncer subyacente así como la naturaleza, ciclo y curso de la quimioterapia recibida, enfermedad inmunosupresora, si ha sido sometido a trasplante de algún órgano, las comorbilidades del paciente o enfermedad de base, los medicamentos que ha estado consumiendo con mayor énfasis a los últimos antibióticos y la exposición a infecciones de los miembros del hogar. Es preciso un minucioso y detallado **examen físico** con particular atención en áreas que pudiesen ocultar la infección, como la cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región

perineal incluyendo el ano, piel, sitios de aspiración de médula ósea, ojo (fondo de ojo), sitios de venopunción, catéteres, y tejido periungueal.(3,5)

Exámenes Complementarios:

La exploración de laboratorio de todo paciente con un episodio de Neutropenia Febril está orientada a tres propósitos: evaluar su estado general, detectar el(los) foco(s) infeccioso(s) y su probable etiología; y medir parámetros útiles en la predicción de riesgo.

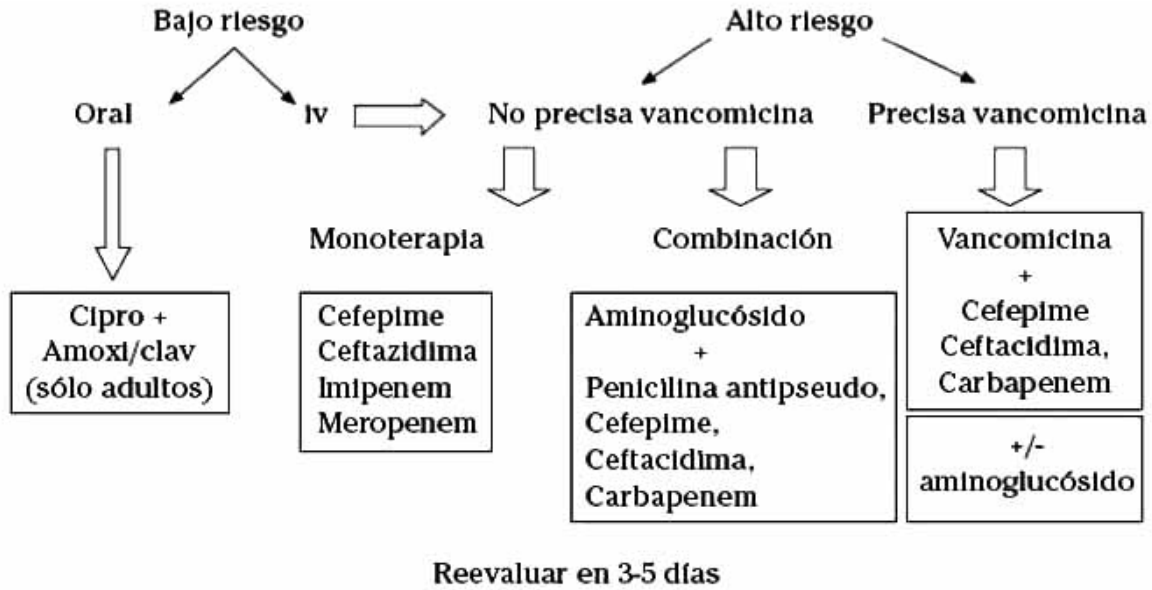
- 1. Laboratorios:** hemograma, recuento plaquetario, procalcitonina, proteína C reactiva cuantitativa, urinálisis, estado ácido-base y saturometría ante sospecha de infección respiratoria baja. Se recomienda realizar exámenes paraclínicos de química sanguínea, incluyendo los de función hepática, renal y electrolitos.
- 2. Microbiología:** solicitar urocultivo y hemocultivo, este último siempre debe solicitarse. En pacientes con CVC deben obtenerse tanto hemocultivos periféricos como a través del catéter (centrales). En estos pacientes se recomienda la obtención de al menos 2 hemocultivos por sitios de venopunción periféricos, a partir de 2 sitios distintos, y espaciados por 20-30 minutos. El volumen de sangre total extraída debe ser alrededor de 20-40mL en pacientes adultos. Urocultivo.
- 3. Estudios por imágenes:** en todos los casos (con o sin sospecha de foco pulmonar) se efectuará radiografía de tórax.
- 4. Estudios específicos** ante la presencia de focos evidentes.(8)

TRATAMIENTO

TERAPIA ANTIMICROBIANA INICIAL

En general, el manejo del paciente neutropénico se realiza a base de antibióticos contra un conjunto de potenciales patógenos a los que el paciente resulta vulnerable en el período de inmunosupresión. (Ver Figura 1). Cuando estos pacientes desarrollan fiebre, un regimen antibacteriano de amplio espectro debe ser iniciado rápidamente de forma intravenosa y a las dosis terapéuticas máximas debido al difícil diagnóstico, la baja sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas para determinar la causa del episodio febril y para evitar la muerte del paciente.(9, 17, 18)

La selección de la terapia inicial debe tener en cuenta los siguientes factores: los organismos más frecuentes, los posibles sitios de infección, la susceptibilidad



Guías IDSA 2002 del uso de antimicrobianos en el paciente neutropénico con cáncer

Figura 1. Manejo inicial de Neutropenia Febril

Fuente: Manterola A, Romero P, Martínez E, Villafranca E, Arias F, Domínguez MA, Martínez M. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2004.

antimicrobiana de los patógenos aislados localmente, el riesgo de infección del paciente, la importancia de una actividad antibacteriana de amplio espectro, evidencia clínica de inestabilidad, alergias a la medicación, disfunción multiorgánica y antibioticoterapia anterior.(18)

Existen categorías que reflejan la fuerza de cada recomendación a favor o en contra del uso de antimicrobianos en el paciente febril (Ver Tabla 5) y las que indican la evidencia sobre las que se hacen las recomendaciones (Ver Tabla 6); basándose en dichas

TABLA 5. Categorías que reflejan la fuerza de cada recomendación a favor o en contra del uso de antimicrobianos en el paciente febril.

DEFINICIÓN	CATEGORÍA
A	Excelente evidencia a favor.
B	Evidencia moderada a favor.
C	Evidencia pobre a favor.
D	Evidencia en contra.
E	Evidencia rotunda en contra.

Fuente: Fundación Santa Fe de Bogotá. (2000). *Guía de antibióticos en Neutropenia y fiebre de origen desconocido*. Recuperado el 17 de febrero de 2009, de abc medicus.

TABLA 6. Categorías que indican la calidad de la evidencia sobre las que se hacen las recomendaciones

GRADO	DEFINICIÓN
I	Evidencia a partir de los mejores trabajos por estudios controlados y doble-ciegos meta-análisis.
II	Evidencia obtenida mediante experimentos clínicos bien diseñados no necesariamente controlado de acuerdo a estudios controlados o con números menores de pacientes o estudios de cohortes o analíticos multicéntricos.
III	Evidencia basada en opiniones de expertos y autoridades respetadas o consenso de expertos.

Fuente: Fundación Santa Fe de Bogotá. (2000). *Guía de antibióticos en Neutropenia y fiebre de origen desconocido*. Recuperado el 17 de febrero de 2009, de abc medicus.

categorías se puede establecer la solidez y calidad de la recomendación de cada antimicrobiano utilizado.(17)

MONOTERAPIA

Diversos estudios han demostrado que no existe diferencia, respecto a efectividad, entre monoterapia

y terapia combinada para tratar empíricamente episodios no complicados de neutropenia febril;(19, 20) de hecho, en una revisión de Cochrane sobre la efectividad de la monoterapia y la terapia combinada encontraron ventajas con el uso de beta lactámicos de amplio espectro en comparación con el uso combinado de un betalactámico y aminoglucósido en pacientes neutropénicos febriles y las ventajas consisten en la mejora en la supervivencia, una reducción significativa de la tasa de fracaso en el tratamiento, igual probabilidad de infecciones secundarias que la terapia combinada, una menor tasa de eventos adversos asociados con morbilidad significativa. Por lo tanto, concluyen que la monoterapia puede considerarse como la norma de atención de pacientes neutropénicos febriles.(21)

Todas las drogas recomendadas para la monoterapia tienen un amplio espectro inicial, tal es el caso de una cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftazidima o cefepime), carbapenem (imipenem-cilastatina) o meropenem; sin embargo, las beta lactamasas de espectro extendido y las de tipo 1 han reducido la efectividad de ceftazidima en la monoterapia, pero en contraste imipenem-cilastatina, meropenem y cefepime presentan una excelente actividad contra *Streptococcus viridans*. Piperacilina-Tazobactam ha sido probado de manera individual y en combinación con aminoglucósidos resultando con respuesta similar bajo ambos regímenes. **(Nivel De Evidencia A-II).**(17,22) Una revisión sistemática sobre terapia empírica reportó que el uso de cefepime para la neutropenia febril se asocia con mayor mortalidad y se debe considerar cuidadosamente en espera de nuevos análisis. El uso empírico de carbapenémicos implica un aumento de la tasa de colitis pseudomembranosa.(23)

FUNDAMENTOS PARA EL USO DE VANCOMICINA

El motivo para usar vancomicina es el aumento de las infecciones por gram-positivos como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA), enterococo y estafilococo coagulasa negativa (7).

Indicaciones para asociar vancomicina al tratamiento inicial en neutropenia febril

Se ha establecido que no está indicada su asociación en el regimen inicial de forma empírica a no ser que se presente alguno de los siguientes criterios

1. En centros donde el MRSA es común o si se sabe que el paciente está colonizado por MRSA;
2. Si existe evidencia clínica de infección asociada a catéter
3. En pacientes que han recibido profilaxis con fluoroquinolonas
4. Ante la presencia de daño mucoso evidente (mucositis) por quimioterapia/radioterapia (mayor riesgo de infección por *Streptococcus viridans*)
5. Si hay un hemocultivo positivo para gram positivo hasta su identificación final
6. 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 *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (MSSA) que pueda tratarse con otro antibiótico.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) recomienda agregar, cuando sea necesario, con cefepime o carbapenem o ceftazidima y/o aminoglucósido.(7)

Si se presenta algún paciente con organismos resistentes a vancomicina se utilizará linezolid, quinupristin o daptomicina como alternativas, ya que se ha demostrado que existe igual eficacia y seguridad entre estos fármacos.(10,24) Se debe considerar la posibilidad de mielosupresión secundaria a linezolid, la aparición de resistencia bacteriana y síntomas musculoesqueléticos con quinupristina/dalfopristina.(10,18) La daptomicina es efectiva contra la mayoría de los patógenos gram positivos, especialmente en el tratamiento de infecciones cutáneas complicadas, pero no debe usarse en el tratamiento de neumonía por su pobre cobertura pulmonar.(18, 24)

TERAPIA COMBINADA

La terapia dual incluye antibióticos que deben ser administrados por vía intravenosa tales como piperacilina-tazobactam o ticarcilina-ácido clavulánico con un aminoglicósido (gentamicina, tobramicina, amikacina), una cefalosporina antipseudomona (cefepime o ceftazidime) combinada con un aminoglicósido, un carbapenem con un aminoglicósido y ciprofloxacina junto a una penicilina antipseudomona si no han recibido profilaxis con quinolonas.(25) Las posibles ventajas de la terapia dual incluyen su amplio espectro y una actividad sinérgica contra algunos organismos gram negativos, reduciendo el riesgo de resistencia bacteriana. Las desventajas de una terapia combinada incluyen el alto costo, el incremento de toxicidad y la necesidad de monitorear los niveles de aminoglicósidos en sangre. Existe un ensayo clínico reciente que muestra la eficacia terapéutica y excelente rango de seguridad al combinar penicilina G con un aminoglucósido. **(Nivel De Evidencia A-II).**(17-19)

DURACIÓN DE LA TERAPIA

La antibioticoterapia debe administrarse al menos de 3 a 5 días para determinar la eficacia del regimen empírico.(Ver Figura 2) (3, 10)

PACIENTE AFEBRIL DE 3 A 5 DÍAS

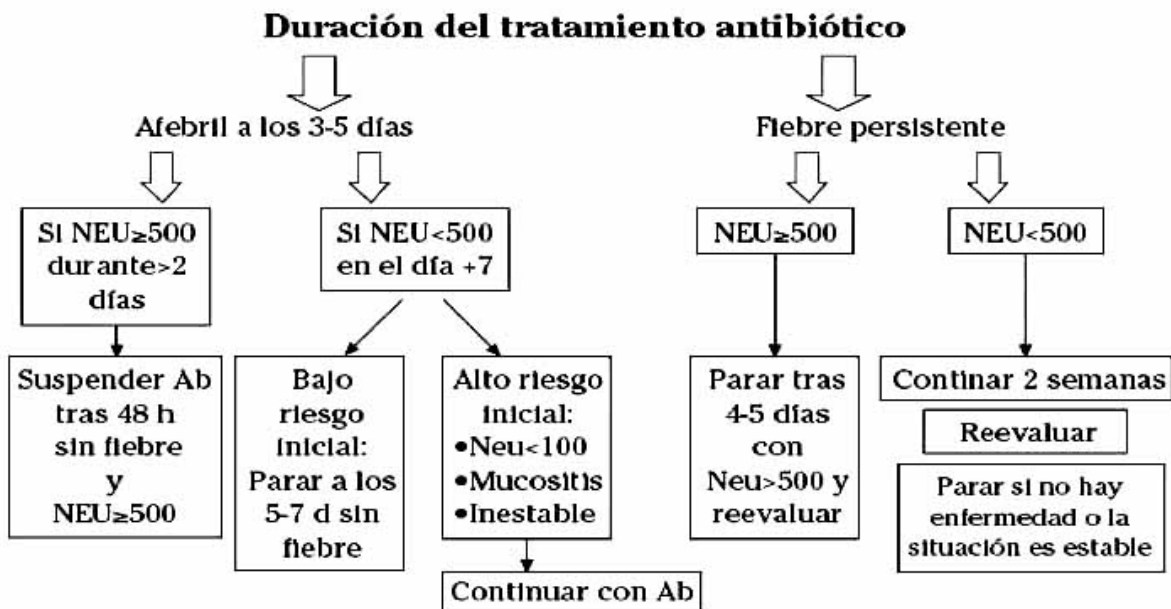
- Si se documenta una infección, la terapia puede ser ajustada para tratar el organismo causante, pero los antibióticos de amplio espectro deben mantenerse para evitar que avance a una bacteremia. En estos casos, la terapia antibiótica debe darse por lo menos 7 días o hasta que los cultivos sean estériles y el paciente mejore clínicamente. El logro de un RAN mayor o igual a 500 células/mm³ es favorable, pero puede no ser necesario el RAN si la mejoría clínica y microbiológica es notoria.
- Si el paciente es de bajo riesgo y no se identifica etiología infecciosa, un régimen por vía intravenosa se puede cambiar a un régimen oral de amoxicilina-clavulanato y ciprofloxacina.
- Los mismos antibióticos intravenosos deben continuarse para los pacientes de alto riesgo.
- Los antibióticos pueden ser detenidos una vez que el paciente está afebril y el RAN es mayor o igual a 500 células/mm³ durante 48 horas.
- Si los pacientes presentan un bajo riesgo inicial, clínicamente estables y se tornan afebriles a los 3-5 días de terapia empírica y sigue siendo el RAN

menor de 500 células/mm³ hacia el día 7, los antibióticos pueden ser detenidos cuando son afebriles durante 5-7 días.

- Pacientes que inicialmente presentan alto riesgo, con un RAN menor de 100 células/mm³, mucositis, o signos vitales inestables, debe permanecer en antibioticoterapia a través del período neutropénico.(3, 9, 10)

FIEBRE PERSISTENTE DE 3-5 DÍAS DE TRATAMIENTO

- Si existe fiebre de por más de 3 días con antibioticoterapia empírica sin sitio de infección documentado y cultivos negativos, requiere reevaluación. Una reevaluación cuidadosa incluye examen físico, nuevos cultivos, el examen de sitios de catéter y diagnóstico por imágenes de sitios sospechosos de infección. Los niveles séricos de los medicamentos se pueden comprobar y la tomografía computarizada de los senos paranasales, el tórax o el abdomen si se indica, se puede realizar. Entre las posibilidades diagnósticas debe incluirse infecciones no piógenas, un organismo resistente a fármacos, respuesta lenta a la antibioticoterapia empírica, aparición de una infección secundaria, uso de dosis en rangos subterapéuticos o una fiebre secundaria a medicamentos.



Güías IDSA 2002 del uso de antimicrobianos en el paciente neutropénico con cáncer

Figura 2. Duración del tratamiento en Neutropenia Febril.

Fuente: Manterola A, Romero P, Martínez E, Villafranca E, Arias F, Domínguez MA, Martínez M. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2004.

- Algunos pacientes con infecciones documentadas pueden necesitar de más de 5 días de tratamiento para que la fiebre resuelva.
- Si no se identifica la fuente de la fiebre y el paciente está clínicamente estable, puede mantenerse el mismo régimen de antibióticos reevaluando al paciente 3-5 días después.
- Si el paciente permanece febril a los 3-5 días de antibióticos de amplio espectro sin foco infeccioso de la fiebre, pero se recupera a un RAN mayor de 500 cél/mm³, los antibióticos pueden ser detenidos después de 4-5 días.
- La reevaluación debe dirigirse a los hongos, micobacterias, virus u otros agentes patógenos. Si la fiebre persiste y sigue siendo el RAN menor de 500 cél/mm³ y los antibióticos se continuaron durante 2 semanas y al reevaluar al paciente está clínicamente estable y no se identifica la infección, los antibióticos pueden ser detenidos.
- Cuando se detiene la antibioterapia con neutropenia se debe vigilar al paciente de cerca y se deben reiniciar los antibióticos si se desarrolla fiebre o signos de infección.(3, 10)

INFECCIONES FÚNGICAS

Las infecciones fúngicas tienen las siguientes opciones terapéuticas:

Anfotericina B: en base a múltiples ensayos clínicos, se ha demostrado los beneficios de la anfotericina B liposomal (AMB-L) sobre la Anfotericina B Deoxicolato (AMB-D), ya que resulta menos nefrotóxica y se emplean dosis más bajas; sin embargo, la AMB-L resulta muy costosa en comparación a la AMB- D, por lo que aún no forma parte de los esquemas de tratamiento empírico en la mayoría de los países a nivel mundial.(10,11, 26, 27) En casos de aspergilosis, la AMB-L resulta menos nefrotóxica, sin hepatotoxicidad y con buena eficacia terapéutica en terapia combinada.(28, 29) Estudios clínicos han tratado de probar la eficacia terapéutica de la AMB-L al sustituirla por Voriconazol; sin embargo, no se estableció diferencia en la eficacia terapéutica entre ambos (30). Existe también la anfotericina B de dispersión coloidal con mayor nefrotoxicidad que no supera la eficacia terapéutica de la AMB-L (**Nivel de Evidencia A-II**).(18)

Azoles: se encargan de inhibir la síntesis de la membrana celular del hongo e inhiben isoenzimas del citocromo P450 provocando alteraciones en las vías metabólicas de diversos fármacos relacionados a estas enzimas. El **posaconazol** en diversos ensayos clínicos ha demostrado mayor eficacia en la profilaxis para evitar IFI y mejorando la supervivencia global resulta

sumamente efectivo contra *Candida*, *Aspergillus* y algunos *Zigomicetos*.(18,31,32) El **fluconazol** ha demostrado gran efectividad contra *Candida sp.* y hongos dimórficos como *Histoplasma*, *Criptococcus* y *Coccidioidomycosis*; sin embargo no es efectivo ante *Aspergillus sp.* o *Zigomicetos* ni *Candida krusei* por su alta resistencia. El **voriconazol** intravenoso (IV) debe usarse con precaución ante disfunción renal pre-existente, este antifúngico es mucho más efectivo contra Aspergilosis y otros mohos raros. El **itraconazol** presenta buena actividad contra *Candida*, *Aspergillus sp.* y hongos dimórficos, recientemente se probó que no presentaba ningún beneficio terapéutico en comparación a la AMB-L para tratar aspergilosis invasiva (33); además, se encuentra contraindicado en disfunción cardíaca sistólica significativa y administrar con precaución ante falla renal pre-existente (**Nivel de evidencia A- II**).(18)

Equinocandinas: su efecto terapéutico es sobre candidiasis y aspergilosis. La **caspofungina** es al menos tan eficaz como la anfotericina B para el tratamiento de la candidiasis invasiva y, más concretamente, candidemia (34); constituye la terapia primaria para candidiasis invasiva y candidemia (35), y tiene un excelente perfil de seguridad con pocas interacciones farmacológicas; constituye la mejor opción al momento de mantener el tratamiento empírico antifúngico en neutropenia febril y en terapia de rescate, sobre todo ante aspergilosis. (18,36) **La anidulafungina y la micafungina** presentan las mismas propiedades que el caspofungina ante la candidiasis invasiva y micafungina fue recientemente aprobado por la Food & Drug Administration (FDA) para profilaxis en pacientes sometidos a trasplante alogénico que presentan neutropenia (**Nivel de evidencia A- II**).(18)

INFECCIONES VIRALES

Normalmente, no existe una indicación empírica para la utilización de antivirales en el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles sin evidencia de enfermedad viral; sin embargo, si la piel o las mucosas están afectadas por lesiones del HVS o VZV, incluso si no son la causa de la fiebre, se indica administrar aciclovir. La intención es mejorar la cicatrización de estas lesiones que ofrecen portales de entrada de bacterias y hongos durante el período neutropénico. Los agentes más recientes como el valaciclovir y famciclovir presentan mejor absorción que el aciclovir y se dan a intervalos más largos.(3)

Se debe considerar la posibilidad de una terapia empírica dirigida contra el CMV en pacientes de alto riesgo para este agente. Los antivirales utilizados en el

tratamiento de enfermedad por CMV son el ganciclovir, foscarnet, y en menor medida, cidofovir o valganciclovir, un profármaco de ganciclovir (**Nivel de evidencia B-II**).(18)

Las infecciones virales por Influenza A pueden ser tratadas con amantadina o rimantadina. Zanamivir y oseltamivir proporcionan cobertura contra la gripe por virus A y B, siendo oseltamivir el de elección debido a su administración por vía oral. La ribavirina se utiliza para el tratamiento de las infecciones por VRS, aunque no hay consenso acerca de su utilidad en pacientes que han sido sometidos a trasplante de células madres hematopoyéticas.(37, 38) El uso de palivizumab no impide la progresión de la infección por VRS y no tiene ningún impacto en la supervivencia global, posiblemente debido a la replicación de VRS antes de que palivizumab se instituyera en la terapia.(37)

MEDIDAS ADICIONALES

Los factores estimulantes de colonia (G-CSF, GM-CSF) son citoquinas que estimulan y aceleran la producción de una o más líneas celulares en la médula ósea (39, 40). Los G-CSF pueden acortar la duración de la neutropenia y acelerar la recuperación aunque con efecto variable en la incidencia e impacto de la infección y sin ningún efecto demostrado en la duración de la fiebre, y mortalidad relacionada a infección (9,40-42). La IDSA y la Sociedad Americana de Oncología Clínica no recomiendan, para pacientes neutropénicos con fiebre inexplicada, el uso rutinario de G-CSF, aunque se debe considerar su uso en ciertas condiciones tales como en pacientes en los que se espera un empeoramiento de su cuadro clínico y se predice un período largo para la recuperación de la neutropenia. Estas condiciones incluyen neumonías, episodios de hipotensión, celulitis severa o sinusitis, infección fúngica sistémica y disfunción multiorgánica secundaria a sepsis. Se deja al criterio médico utilizar esta terapia, pero la antibioticoterapia es más costo-efectiva (9,43-45). (**Nivel de evidencia B- II**).(17,18)

REFERENCIAS

- Baehner, Robert L. Overview of Neutropenia. *UpToDate*. This Topic Last Updated: Agosto 27, 2008.
- Rubio I, Ferreiro J, Pérez T. Infecciones en el paciente oncológico. Neutropenia Febril. *Gaceta Médica de Bilbao* 2004; 101: 53-8.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer, *Clin Infect Dis*. 2002; 34:730-51.
- Sanchez-Muñoz A, García-Carbonero R, Cortés-Funes H, Paz-Ares L. Efficacy of treatment of fever and neutropenia in cancer patients. *Revista Oncológica* 2002; 4: 297-307.
- Pizzo PA. The compromised host. En: Goldman L, Bennett JC. (eds). *Cecil textbook of medicine*. 21st ed. Philadelphia: W.B. Saunders 2000:1569-81.
- Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis*, 2002; 15:377-82.
- Manterola A, Romero P, Martínez E, Villafranca E, Arias F, Domínguez MA, Martínez M. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2004; 27 Supl 3: 33-44.
- Santolaya de P ME y col. Consenso: Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Revista Chilena de Infectología* 2005; 22 Supl 2: S79.
- Torres, H. Neutropenia febril: una revisión de tema. *apinfectología*. [En línea] 13 de septiembre de 2003. [Citado el: 18 de febrero de 2009.] Disponible en www.apinfectologia.org/?module=publicaciones&mod_download_file=98ad40095472491c769a3fd3d5e81e1e.
- Kannangara S. Management of febrile neutropenia. *Community Oncology* 2006; 3: 585-91.
- Rüping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Cologne, Germany. Drugs* 2008, 68: 1941-62.
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology and Risk Stratification. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Supl 4: 240-5.
- Carmona Bayonas A, Herrero Martínez JA, Martínez García J, Marín Vera M, De las Heras González M, Navarrete Montoya A. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. *Oncología* 2006; 29:206-18.
- Talcott J, Finberg R, Mayer R, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-8.
- Talcott J, Siegel R, Finberg R, Goldman L. Risk Assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-22.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E B, Boyer M, Elting L, Feld R, 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: 3038-51.
- Fundación Santa Fe de Bogotá. Guía de antibióticos en Neutropenia y fiebre de origen desconocido. *abc medicus*. [En línea] 2000. [Citado el: 17 de febrero de 2009.] Disponible en http://www.abcmedicus.com/articulo/medicos/2/id/282/pagina/1/guias_antibioticos_neutropenia.html.
- Freifeld, Alison G, Brahm H, Segal, Lindsey; et al. Prevention and Treatment of cancer related infections. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. [En línea] 20 de Abril de 2007. [Citado el: 1 de Marzo de 2009.] Disponible en www.nccn.org.
- Torfoss D, Høiby EA, Holte H, Kvaløy S. Penicillin and aminoglycoside in febrile neutropenia. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008;128: 2738-40.
- Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2005; 15:149-58.
- Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 3: CD003038.
- Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1295-301.

23. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:176-89.
24. Poutsika DD, Skiffington S, Miller KB, Hadley S, Snyderman DR. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant enterococcus faecium bacteremia in neutropenic patients. *J Infect* 2007; 54: 567-71.
25. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, Samonis G, Christodoulou C, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1146-56.
26. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, Pinkerton CR, Schey SA, Jacobs F, Oakhill A, Stevens RF, Darbyshire PJ, Gibson BE. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *London: Br J Haematol* 1997; 98:711-8.
27. Subirà M, Martino R, Gómez L, Martí JM, Estany C, Sierra J. Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies--a randomized, controlled trial. *Eur J Haematol* 2004; 72: 342-7.
28. Hachem RY, Boktour MR, Hanna HA, Husni RN, Torres HA, Afif C, Kontoyiannis DP, Raad II. Amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B monotherapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy. *Cancer* 2008;112: 1282-7
29. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Chemaly R, Raad II, Kontoyiannis DP. Effects of liposomal amphotericin B versus an amphotericin B lipid complex on liver histopathology in patients with hematologic malignancies and invasive fungal infections: a retrospective, nonrandomized autopsy study. *Clin Ther* 2007; 29: 1980-6
30. Nadine S, Pharm D. y otros. Institutional Experience with Voriconazole Compared with Liposomal Amphotericin B as Empiric Therapy for Febrile Neutropenia. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 979.
31. Cornely O, Maertens, Johan W, Drew J, Perfect J, Ullmann A, Walsh, Thomas J, Helfgott D y otros. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *NEJM* 2007;356:348-59.
32. Ullmann, Andrew J.; Lipton, Jeffrey H.; Vesole, David H.; Chandrasekar, Pranatharthy; Langston y otros. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. *NEJM* 2007;356:335-57.
33. Kontoyiannis DP, Boktour M, Hanna H, Torres HA, Hachem R, Raad II. Itraconazole added to a lipid formulation of amphotericin B does not improve outcome of primary treatment of invasive aspergillosis. *Cancer* 2005;103:2334-7.
34. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N. The Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. *NEJM* 2002; 347: 2020-9.
35. Zaas AK, Dodds A, Alexander ES, Johnson BD, Perfect JR. Caspofungin for Invasive Candidiasis at a Tertiary Care Medical Center. *Am J Med* 2006; 119: 993-6.
36. Aoun M. Clinical efficacy of caspofungin in the treatment of invasive aspergillosis. *Medical Mycology* 2006; 44: S363-S366.
37. Murata Y. Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. *Curr Opin Pulm Me.* 2008; 14: 235-40.
38. Boeckh M, Englund J, Li Y, Miller C, Cross A, Fernández H, Kuypers J, Kim H, Gnann J, Whitley R y Group, NIAID Collaborative Antiviral Study. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 437-9.
39. Clark OA, Lyman G, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD 003939.
40. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles Of Internal Medicine In: Appelbaum FR, editor. Hematopoietic Cell Transplantation. 17 ed. McGraw-Hill 2008, Vol. I: p. 748-51.
41. Er O, Coskun HS, Altinbas M, Ozkan M, Eser B, Cetin M, Altuntas F, Unal A. Meropenem +/- granulocyte colony stimulating factor in the treatment of febrile neutropenic patients with cancer: prospective randomized study. *J Chemother* 2004; 16: 288-92.
42. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42:2433-53.
43. Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, Kilgore LC, Straughn JM Jr. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma--a cost-effectiveness analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1019-24.
44. Hillman, Robert S., Ault, Kenneth A. y Rinder, Henry M. Hematology in Clinical Practice In: Hillman R, Ault KA y Rinder HM, editores. Quantitative and Qualitative Disorders of Neutrophils. 4 ed. McGraw-Hill 2005;1:204-5.
45. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Termeer E, Severens JL, Tjan-Heijnen VC. Modeling the cost effectiveness of secondary febrile neutropenia prophylaxis during standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 290-6.