

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Manejo del paciente febril neutropénico

* G. Acuña L.

**P. Lira V.

CARACTERISTICAS DEL HUESPED

El paciente neutropénico, en especial el que se ha hecho neutropénico en forma aguda por acción de quimio o radioterapia, es un paciente con el más alto riesgo de adquirir infecciones, sobre todo cuando el recuento de neutrófilos baja de 500/ml y este riesgo se extrema, al caer bajo 100.

Las primeras medidas a tomar con un paciente que tenga neutropenia son de protección, aislándolo, tratando de disminuir la colonización de su intestino y piel con antibióticos y antisépticos profilácticos, intentando disminuir a lo indispensable las maniobras invasivas y extremando las precauciones de manejo de las líneas venosas que pueda tener.

Toda maniobra de protección es importante, destacando el lavado de manos que tiene el más alto valor. En esta oportunidad me referiré al frecuente problema del manejo del paciente que, estando neutropénico, se presenta febril, y asumiré que cursa con una infección, aunque fiebre e infección no son sinónimos.

**Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

***Departamento de Hematología y Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

EVALUACION

Antes de intentar un tratamiento se debe evaluar el paciente y tomar en consideración una serie de factores:

1. Tiempo de evolución de su enfermedad de base o del diagnóstico de ésta, lo que dará una idea del grado de inmunosupresión del paciente y será un antecedente que llevará a un mejor análisis de los siguientes puntos.

2. Historia del tratamiento de dicha enfermedad de base. Factores como radiación, quimioterapia, transfusiones, etc., serán muy importantes para analizar algunos hallazgos como infiltrados pulmonares o reacciones alérgicas.

El tipo de terapia, por ejemplo, uso de corticosteroides, puede ser importante cuando el clínico está considerando el diagnóstico de Pneumocystosis.

También deberá considerarse el tiempo en que se han efectuado algunos procedimientos "menores" como la inserción de un catéter.

3. Evolución de la enfermedad de base. En las primeras etapas evolutivas de una leucemia o linfoma, son más frecuentes las infecciones por organismos piogénicos habituales como las producidas por *Estreptococo* o *Estafilococo* o gram negativos frecuentes (*E. coli*, *Klebsiella*) y más raras las infecciones micóticas y gram negativas multirresistentes (*Pseudomonas*, *Serratia*).

A medida que el paciente va siendo sometido a curas sucesivas de quimioterapia y antibióticos, los gérmenes infectantes son seleccionados hacia los gérmenes gram negativos [G(-)] más resistentes.

4. La historia de infecciones anteriores, su tratamiento antibiótico y evolución, son datos de la mayor importancia que deberán ser analizados cuidadosamente para decidir si el proceso actual es una exacerbación del proceso infeccioso anterior mal curado o una nueva infección.

5. El dolor localizado es uno de los pocos síntomas que puede referir el paciente y a pesar de que en el examen físico no haya evidencias de inflamación en el área, deberá analizarse muy bien dicho síntoma considerando que el paciente sin neutrófilos no puede desarrollar un proceso inflamatorio normal.

El examen físico completo y acucioso es obligatorio y deberá considerarse en forma especial los siguientes puntos:

1. Examen neurológico, incluyendo estado de conciencia, pares craneanos, fondo de ojo. Debe considerarse que la rigidez de nuca y otros signos meníngeos pueden no estar presentes.

2. Piel; búsqueda de lesiones orientadoras del agente etiológico (ectyoma gangrenoso, vesículas herpéticas, etc.) o que puedan ser cultivadas o biopsiadas. Especial atención deberá darse al área perirectal, donde mínimos traumatismos, como las erosiones que pueden producirse durante la defecación, pueden originar puertas de entrada para graves infecciones por flora mixta (aerobia-anaerobia) sin que aparezca el absceso en forma obvia.

3. Orofárinx.

4. Tórax.

5. Abdomen; hepato y/o esplenomegalia.

6. Adenopatías.

7. Examen ginecológico, si hay síntomas (dado que es una zona con profusión de microorganismos, se considera el examen sólo cuando se espera encontrar el posible sitio de infección).

8. Sitio de inserción de catéteres. El cuidado

de ellos es de la máxima importancia, deberá, además, buscarse posibles sitios de flebitis basado sólo en el dolor.

GERMENES PRODUCTORES DE INFECCION

Los gérmenes que habitualmente se cultivan en secreciones de estos pacientes son bacterias y hongos.

Entre las bacterias *E. coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas* son los gram negativos más frecuentes (en ese orden), pero al examinar cifras de letalidad puede observarse que el orden se invierte, siendo las *Pseudomonas* los gérmenes que se asocian a una mayor letalidad, factor que deberá tomarse en cuenta al iniciar una terapia empírica.

El origen de estos gérmenes es habitualmente el intestino.

Los gérmenes gram positivos [G(+)] que durante un tiempo fueron considerados como menos importantes en este tipo de situaciones, han comenzado a incrementar su trascendencia con el tiempo, debido probablemente al uso más generalizado de catéteres venosos, o mucositis secundaria o quimioterapia y al uso amplio de antibióticos cada vez más potentes contra G(-) pero menos activos sobre G(+). Estos gérmenes son: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Corynebacterium* y *Streptococos* del grupo viridans.

Las infecciones micóticas ocurren generalmente en pacientes con granulocitopenia prolongada y se manifiestan por fiebre persistente que no responde a antibióticos o la aparición de nuevos infiltrados pulmonares mientras se le está dando antibióticos de amplio espectro. En Chile, las infecciones por *Candida*, *Cryptococo*, *Aspergillo* y *Mucor* son las más frecuentes.

Las infecciones virales son afortunadamente menos frecuentes salvo la gingivoestomatitis herpética.

ESTUDIO

En el paciente neutropénico es muy difícil establecer si el cuadro febril es o no secundario a septicemia. Frente a un alza térmica que persista más de 12 horas se procederá a tomar cultivos e iniciar terapia empírica.

Los exámenes de laboratorio que se toman como aproximación general son sencillos:

- Radiografía de Tórax.
- Orina: Sedimento y cultivo.
- Hemocultivos; aerobios, hongos y anaerobios frente a sospecha clínica.
- Cultivo de todo foco sospechoso.
- Biopsia de lesiones cutáneas.

En el caso que la evolución sea tórpida, que el cuadro no responda a la terapia iniciada, existen dos alternativas: ampliar el espectro de los antibióticos usados o ser agresivo e ir a buscar una muestra, incluso por medio de cirugía para documentar la infección.

La ampliación del espectro tiene serios inconvenientes de costo y toxicidad. Además del esquema antibacteriano en uso, en el caso de una infección pulmonar, el clínico planteará que la cobertura anti G(+) en especial contra el Estafilococo no es satisfactoria por lo que se agregará un antiestafilocócico, luego, puede surgir la duda de si el paciente no tendrá una micosis, por lo que se puede agregar Anfotericina B; o una infección por Pneumocystis, lo que hace que se indique Cotrimoxazol; o Legionella, lo que lleva al uso de Eritromicina; o TBC, frecuente en países subdesarrollados, lo cual hace que deba usarse al menos 2 drogas antituberculosas.

De esta manera, si el paciente no muere de infección, seguramente, morirá de la toxicidad de los medicamentos.

La otra alternativa tampoco es fácil, requiere del pleno convencimiento de un equipo médico: hematólogo, infectólogo, cirujano y de un muy buen apoyo del laboratorio de Microbiología y Anatomía Patológica. Se va a intervenir un sujeto neutropénico, generalmente anémico y trombocitopénico, con algún grado de insuficiencia respiratoria, y siempre existe la posibilidad de que la biopsia no sea concluyente.

La conclusión, pues, es que el manejo de estos pacientes debe hacerse en forma individual por un grupo médico conocedor del problema y de buen criterio.

Tratamiento antimicrobiano

Después de todas estas consideraciones llega el momento de decidirse por un tratamiento

antimicrobiano, en principio siempre empírico y basado en la experiencia previa del grupo y lo reportado por la literatura internacional.

Es muy relevante la información previa de la frecuencia de gérmenes aislados en estos pacientes y la sensibilidad antibiótica de estos grupos bacterianos.

No existe, por supuesto, un antibiótico o grupo de antibióticos que haya solucionado el problema, persiste la polémica y la búsqueda de nuevas y mejores soluciones.

En el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, se ha iniciado el tratamiento antibiótico en los pacientes en sus primeros cursos de quimioterapia y sin tratamiento antibiótico previo, con la combinación Cefuroxima + Amikacina. La buena cobertura anti G(+) de Cefuroxima y una doble cobertura antienterobactereáceas más habituales parece una buena alternativa frente al mayor costo de Carbenicilina o Cefalosporinas de tercera generación. En estos pacientes rara vez se aísla Pseudomona por lo que la cobertura que sobre este germen se tiene con Amikacina parece suficiente. La razón de usar Cefuroxima en vez de Cefazolina u otra Cefalosporina de 1ª generación, es que la actividad anti G(+) es similar teniendo Cefuroxima mejor actividad anti G(-), especialmente Klebsiella pneumoniae, y que el precio es similar, incluso algo menor que Cefazolina.

Nuestra experiencia aún es muy pequeña para ser tabulada y sacar conclusiones válidas; se menciona solamente como un ejemplo de una solución adoptada por un grupo de trabajo y su fundamentación teórica.

El problema más importante es decidir el esquema antibiótico en el paciente neutropénico que ya tiene varias curas de quimioterapia en el pasado próximo y que ya ha recibido antibióticos, o aquél que no responde al esquema anterior.

Al respecto, creo interesante revisar algo publicado en la literatura:

Primero me referiré a un debate que se ha mantenido ya durante un tiempo respecto a si una combinación de dos betalactámicos puede ser tan efectiva como la combinación de un betalactámico con un aminoglucósido.

Como se puede apreciar en la Tabla 1, en todos los estudios el efecto de la doble combina-

ción de betalactámicos resultó tan efectiva como la combinación con un aminoglucósido, obteniéndose además una discreta menor toxicidad al no incluir el aminoglucósido. Sin embargo, el costo que significa el uso de dos agentes betalactámicos es tan grande que prácticamente no es posible considerar esta solución entre nuestros pacientes.

Con el advenimiento de las Cefalosporinas de tercera generación, la Carbenicilina, única penicilina con acción antipseudomónica disponible en nuestro país, prácticamente ha dejado de utilizarse. Además de un alto costo y problemas en la administración masiva de una sal sódica, existe un porcentaje muy alto de Pseudomonas resistentes (56% de resistencia

Tabla 1
COMPARACION DE COMBINACION BETALACTAMICA DOBLE
VERSUS BETALACTAMICA + AMINOGLUCOSIDO

REFERENCIA	COMBINACION	RESPUESTA/TOTAL DE % FAVORABLE/INFECCIONES	NEFROTOXICIDAD %
Winston et al. (1984a)	Moxalactam/piperacilin vs	45/61 (74) vs	2/136 (1)
	Moxalactam/amik.	41/50 (82)	6/135 (4)
De Jongh et al. (1982b)	Moxalactam/piperacilin vs	33/46 (72) vs	1/143 (0,7)
	Moxolactam/amik.	32/43 (74)	11/114 (10)
Joshi et al. (1984)	Ceftazidime/piperacilin	46/50 (82)	2/99 (2)
	Ceftazidime/tobramycin	46/61 (75)	7/103 (7)
Fainstein et al. (1984)	Moxalactam/Tic	73/111 (65)	0/217 (0)
	Tic/Tobramycin	76/118 (64)	6/228 (3)
Feld et al. (1985)	Moxalactam/Tic	38/64 (59)	2/88 (2)
	Tic/Tobramycin	38/60 (55)	2/85 (2)
	Total		
	Double Betalactámico	235/340 (69)	7/683 (1)
	Aminogluc. + Betalactámico	233/332 (70)	32/646 (5)

Tabla 2
TRATAMIENTO DE INFECCIONES EN NEUTROPENICOS CON CEFALOSPORINA
3ª GENERACION + AMINOGLUCOSIDO

REFERENCIA	COMBINACION	RESPUESTA FAVORABLE/ INF. TOTALES (%)	COMENTARIOS
De Jongh et al. (1982)	Moxalactam/amikacin	45/54 (83)	
	Ticar/Amik.	45/45 (80)	
Klastersky et al. (1986)	Cefotaxima/Amik.	59/99 (60)	En Pseudomonas la respuesta fue 0/5 para cefotaxima Amik y 3/5 para Ticar/Amik.
	Ticar/Amik.	89/152 (53)	
De Pau et al. (1983)	Cefotaxima/Genta.	21/45 (47)	En Pseudomona la respuesta fue 1/3 en Cefotaxima Genta y 4/4 en Ceftazidima.
	Ceftazidima sola	27/42 (64)	
Piccart et al. (1984)	Cefoperazona/Amik.	10/15 (66)	En Pseudomona la respuesta fue 1/2 para Cefop/Amik y 2/5 para Cefop sola.
Fainstein et al. (1983)	Ceftazidima/Tobra	37/52 (71)	Ceftazidima menos activa sobre G+
	Ceftazidima sola	31/51 (60)	

en 507 cepas de *Pseudomona aeruginosa*), probablemente por el uso masivo de Ampicilina por la población.

En cuanto a la elección de la Cefalosporina de tercera generación me parece interesante analizar la Tabla 2.

El uso de Cefotaxima y, por lo tanto, de Ceftriaxona y Ceftixozima en pacientes con infección por *Pseudomona* es muy riesgoso, ya que si en un paciente con inmunidad normal o alteración leve se ven fracasos de tratamientos antipseudomona con estos agentes (aunque el laboratorio indique que son activos), en un paciente neutropénico ese riesgo aumenta, de modo que queda como alternativa Cefoperazona o Ceftazidima.

Si bien la Cefoperazona ha demostrado una buena actividad antipseudomona, con 85% de las cepas sensibles a 64 mcg/ml o menos, su menor actividad sobre otros gérmenes G(-) frecuentes como *Klebsiella* (70%) hace a Cefoperazona un candidato menos adecuado en la terapia empírica, sobre todo si se le agrega los posibles efectos secundarios y tóxicos descritos para esta droga.

Por estas razones nuestro grupo ha elegido la Ceftazidima como la Cefalosporina de tercera generación para el manejo del paciente neutropénico febril, pero no se usa como monoterapia sino que en asociación con Amikacina. No se pone en duda lo demostrado por diferentes autores, respecto a la no diferencia estadísticamente significativa entre monoterapia con Ceftazidima o combinaciones. Pero, la combinación nos parece más segura, no se le agrega un gran costo al paciente dado que comparada con los betalactámicos, la Amikacina es barata y, por el momento (aunque ya es el tercer año que se utiliza Ceftazidima en nuestro hospital), la sensibilidad de las *Pseudomonas* se mantiene por sobre el 90%.

Es interesante, además, que la sensibilidad de las *Pseudomonas* a otros antibióticos, como las otras Cefalosporinas de 3ª generación y Amikacina, ha mejorado en el último año en forma significativa.

El resultado de esta experiencia recién comienza a ser tabulado, pero desgraciadamente no es la excepción que los estudios microbiológicos sean negativos, por lo que los resultados

son difíciles de analizar, debiendo basarnos sólo en la clínica donde indudablemente influye el tratamiento de la enfermedad de base. □

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bodey, G.P. (1966): Fungal Infections Complicating Acute Leukemia. *Journal of Chronic Diseases*, 19: 667-687.
2. Cohen, J. et al. (1980): Septicemia caused by Viridans Streptococci in neutropenic patients with leukemia. *Lancet*, 1983 ii. 1452-1454.
3. De Jongh, C. C.A. et al. (1982): Empiric antibiotic therapy for suspected infection in granulocytopenic cancer patients. Comparison between the combination of moxalactam plus amikacin and ticarcillin plus amikacin. *American Journal of Medicine*, 1982: 73, 89-96.
4. De Pau, B.E. et al. (1983): Randomized Study of ceftazidime versus gentamicin plus cefotaxime for infections in severe granulocytopenic patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1983: 12 (supplement A) 93-99.
5. EORT (1978): Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients. *Journal of Infectious Diseases* (1978), 139: 14-29.
6. Fainstein, V. (1983): A randomized study of ceftazidime compared to ceftazidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 12 (supplement A) 101-110.
7. Fainstein, V. (1984): Moxalactam plus ticarcillin or tobramycin for treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Archives of Internal Medicine*, 1984, 144: 1766-1770.
8. Feld, R. et al. (1985): A multicenter comparative trial of tobramycin and ticarcillin vs. moxalactam and ticarcillin in febrile neutropenic patients. *Archives of Internal Medicine*, 1985, 145: 1083-1088.
9. Joshi, J.H. (1985): Infections in the compromised host. In: Mandell G.L.; Douglas, R.C. & Bennet, J.E. (eds.). *Practice of Infectious Diseases*, pp. 1644-1648, New York: Hohn Wiley.
10. Joshi, J. et al. (1983): Decreased nephrotoxicity with two beta-lactam antibiotics: prospective randomized evaluation of moxalactam plus piperacillin vs. moxalactam plus amikacin as empiric therapy in 300 febrile granulocytopenic cancer patient trials. *Clinical Research*, 1983, 31: 366A.
11. Klastersky, J. et al. (1986): Prospective randomized com-

- parison of three antibiotic regimens for empirical therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (1986), 29: 263-270.
12. Pizzo, P. et al. (1984): Monotherapy versus combination antibiotics for the initial empiric management of febrile granulocytopenic cancer patients. In Program and Abstracts of the 24th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p. 158, abstract 380. Washington D.C.: American Society for Microbiology.
 13. Schimpff, S.C. et al. (1972): Origin of infection in acute non-lymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Annals of Internal Medicine* (1972), 79: 707-714.
 14. Thornsberry, C. (1985): Review of in vitro activity of third-generation cephalosporins and other newer beta-lactam antibiotics against clinically important bacteria. *American Journal of Medicine*, 79 (supplement 2A): 14-20.
 15. Wade, J.C. et al. (1981b): Piperacillin or ticarcillin plus amikacin. A doubleblind prospective comparison of empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. *American Journal of Medicine* (1981b): 71, 983-990.
 16. Winston, D.J. et al. (1984a): Moxalactam plus piperacillin versus moxalactam plus amikacin in febrile granulocytopenic patients. *American Journal of Medicine* (1984a), 77: 442-450.
 17. Winston, D.J. et al. (1986e): Double beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients: cefoperazone/piperacillin vs. moxalactam/piperacillin. Fourth International Symposium on Infection in the Immuno-compromised Host, Ronneby Brunn, Sweden, June, 15-19, 1986 (abstract).
 18. Young, L.S. (1982): Combination or single drug therapy for gram-negative sepsis. In: Remington, J.S. & Swartz, M.V. (eds.). *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, Vol. 3, pp. 177-205. New York: McGraw-Hill.

