

Infecciones en el paciente oncológico. Neutropenia febril

Infections in the cancer patients. Febrile neutropenia

I. Rubio, J. Ferreiro, T. Pérez

Servicio de Oncología Médica.
Hospital de Cruces, Barakaldo.

Introducción

En las últimas décadas estamos asistiendo a un incremento en la incidencia de las enfermedades tumorales, constituyendo hoy en día la segunda causa de mortalidad por detrás de las enfermedades cardiovasculares, e incluso la primera en algunos grupos de edad. Por tanto, el cáncer es un problema sanitario de primera magnitud, en el que se ven implicadas múltiples especialidades médicas y quirúrgicas, y de forma importante, la Atención Primaria, cuyo soporte es fundamental para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Las complicaciones infecciosas constituyen la primera causa de mortalidad en los pacientes oncológicos. Estudios realizados en necropsias ponen de manifiesto que es la causa de muerte hasta en el 75% de los pacientes con leucemia aguda, el 50% de los pacientes con linfoma y también en un alto porcentaje de pacientes afectos de carcinoma metastásico. Además el 80% de los pacientes desarrollan infecciones durante el tratamiento de la enfermedad (1, 2). Tanto las infecciones sin neutropenia como la neutropenia febril son dos situaciones cada vez más frecuentes, fundamentalmente a expensas del aumento de pacientes oncológicos en tratamiento activo, y al ligero incremento de la supervivencia conseguido en los últimos años, como consecuencia de la introducción de nuevos fármacos activos en el tratamiento de las neoplasias.

Factores predisponentes a las infecciones

Los pacientes oncológicos deben considerarse como individuos *inmunocomprometi-*

dos, ya que sistemáticamente presentan alteraciones de uno o más de los mecanismos de defensa naturales frente a las infecciones. Estas alteraciones son producidas bien por la propia enfermedad o por los tratamientos a los que son sometidos estos pacientes. Los factores de riesgo que predisponen a las infecciones son:

1. Alteraciones de las barreras cutáneo-mucosas:

La piel y las mucosas constituyen la primera barrera frente a la invasión por microorganismos endógenos o adquiridos, y cualquier proceso que provoque una ruptura de su integridad constituye un factor de riesgo. Los tratamientos oncológicos, tanto la quimioterapia como la radioterapia, pueden producir como efecto secundario una mucositis, lo que supone una puerta de entrada para los gérmenes que colonizan el tracto digestivo. El propio tumor en su crecimiento, puede generar ulceraciones cutáneas o mucosas, así como los fenómenos obstructivos producidos en estructuras huecas como bronquios, tracto urinario, tracto biliar, pueden conducir a infecciones en general por uno o más organismos que colonicen dichas zonas.

Por último, dentro de este capítulo estarían como factor de riesgo, todas aquellas técnicas diagnósticas y terapéuticas que impliquen la rotura de esta barrera, como venopunciones, sondas vesicales, endoscopias, etc. Mención especial merece la cada vez más frecuente utilización de accesos vasculares permanentes, fundamentalmente reservorios subcutáneos, que permiten la administración de quimioterapia en infusión continua y evita las constantes venopunciones. Pese a la comodidad que aportan al paciente, pueden constituir un foco de infección.

2. Alteración de la Inmunidad Celular (IC):

El producto final de la inmunidad celular es el macrófago o monocito activado, que es fundamental en la defensa frente a los patógenos intracelulares. En este proceso

es indispensable el papel de los linfocitos T₄. La alteración de la IC puede ser consecuencia de la propia enfermedad, como es el caso de la enfermedad de Hodgkin y la leucemia linfoblástica aguda, o del tratamiento citostático o corticoterapia prolongada.

3. Alteración de la Inmunidad Humoral (IH):

El mieloma múltiple constituye el prototipo de enfermedad maligna asociada a trastornos de la IH y típicamente se asocia a infecciones por gérmenes encapsulados.

4. Granulocitopenia y defectos en la función de los granulocitos:

Los neutrófilos suponen la mejor defensa celular contra las infecciones provocadas por la mayoría de las bacterias y por hongos. Una disminución en su número y función dará como resultado un aumento del riesgo de desarrollar infecciones por estos gérmenes. La neutropenia es el factor de riesgo individual que con mayor frecuencia se asocia al desarrollo de infecciones en los pacientes oncológicos.

5. Malnutrición:

Un porcentaje muy importante de los pacientes con una neoplasia avanzada presentan cierto grado de malnutrición. Representa otro factor de riesgo para el desarrollo de infecciones a través de varios mecanismos: alteración de la barrera cutáneo-mucosa, de la función fagocítica, disminución de la movilización de los macrófagos y de la función de los linfocitos (3).

6. Sistema retículo-endotelial y esplenectomía:

La esplenectomía origina una disminución en la producción de anticuerpos y ello supone que tienen un alto riesgo de sufrir infecciones por gérmenes encapsulados, que además suelen ser de gran virulencia fundamentalmente neumococo (4).

Correspondencia:
Dr. I. Rubio
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Cruces, Barakaldo
48903 Barakaldo, Bizkaia
Recibido: 9/04/2002
Aceptado: 24/02/2003

7. Alteraciones de la flora microbiana endógena y exógena:

Más del 80% de las infecciones en pacientes oncológicos son causadas por microorganismos pertenecientes a la flora endógena. En estos pacientes, la flora endógena inocua es sustituida por nuevos microorganismos adquiridos en el hospital hasta en el 50% de los casos y que originan graves infecciones (5). Otro factor que se asocia a cambios en la flora endógena es el uso de antibióticos, situación muy frecuente en los pacientes oncológicos.

Fiebre

La definición de la temperatura corporal normal, establecida en 37°, está basada en una escasa evidencia científica. Se realizó un estudio con 148 individuos sanos, en la que se comprobó que la temperatura media era 36,8°, y que el pico más alto se producía a la tarde, y que no superaba nunca los 37,7°. Por tanto, una temperatura oral superior a 37,7° debería considerarse anormal (6). Las tomas de temperatura deben hacerse siempre en la misma zona, y en general debe evitarse la axilar ya que no refleja con seguridad la temperatura corporal. Por otro lado, estudios recientes sugieren que la fiebre podría representar una respuesta del huésped frente a la infección, ya que podría estimular determinadas funciones del sistema inmune.

Hay que tener en cuenta que en los pacientes oncológicos, además de las infecciones, puede haber otras causas que condicionen la aparición de fiebre, fundamentalmente la *fiebre tumoral*, especialmente frecuente en: tumores hematológicos, presencia de metástasis hepáticas, cáncer colo-rectal y de pulmón, hipernefoma, hepatocarcinoma, etc. En general responde bien a antiinflamatorios no esteroideos o corticoides a dosis bajas.

Infecciones pulmonares

La neumonía es la complicación infecciosa específica más frecuente, y la que causa mayor morbi-mortalidad en pacientes oncológicos. La presentación clínica es típica, con fiebre, esputo purulento, disnea y dolor torácico, y en ausencia de neutropenia lo habitual es encontrar algún tipo de alteración radiológica. En estos pacientes puede ser necesario plantear un diagnóstico diferencial con otras entidades que cursen con una sintomatología similar y diferentes patrones radiológicos: neumonitis rádica, toxicidad por citostáticos (bleo-

TABLA 1
Patógenos responsables de neumonías en pacientes oncológicos

	INFILTRADO LOCALIZADO	INFILTRADO DIFUSO
NO NEUTROPENIA	<p>Bacterias Strept. pneumoniae, moraxella, legionella, mycobacterium, mycoplasma</p> <p>Hongos Cryptococcus, histoplasma, coccidioides</p> <p>Virus Virus sincital respiratorio (VSR). adenovirus, influenza</p> <p>Protozoos</p>	<p>Bacterias Mycobacteria, nocardia, legionella, mycoplasma, chlamydia</p> <p>Hongos Aspergillus, candida, zygomycetes, cryptococcus, histoplasma</p> <p>Virus VRS, adenovirus, herpes simplex, varicela-zoster, citomegalovirus, influenza</p> <p>Protozoos Pneumocystis carinii</p>
NEUTROPENIA	<p>Bacterias Gram positivos y negativos, micobacterias, nocardia</p> <p>Hongos Aspergillus, candida, zygomycetes, cryptococcus, histoplasma</p> <p>Virus VSR, adenovirus, influenza</p> <p>Protozoos</p>	<p>Bacterias Micobacterias, nocardia, legionella, mycoplasma, chlamydia</p> <p>Hongos Candida, cryptococcus, histoplasma</p> <p>Virus VSR, adenovirus, herpes simplex, varicela-zoster, citomegalovirus, influenza</p> <p>Protozoos Pneumocystis carinii, toxoplasma gondii</p>

micina), metástasis pulmonares, tromboembolismo pulmonar, hemorragia pulmonar, insuficiencia cardíaca, o leucostasis. Se pueden establecer cuatro diferentes grupos en función del tipo de alteración radiológica (infiltrado localizado o difuso) y de la presencia o no de neutropenia, cuyos gérmenes causantes más habituales quedan reflejados en la tabla 1.

• Infiltrado localizado sin neutropenia

La etiología de este tipo de neumonía es similar a las adquiridas en la comunidad por la población sana, como son virus (virus sincital respiratorio, adenovirus, parainfluenza), mycoplasma, chlamydia, o bacterias como neumococo, h. influenza, y ocasionalmente legionella. El tratamiento consistirá en los antibióticos habituales como amoxicilina/clavulánico, eritromicina, quinolonas o cefalosporinas de primera generación; si a las 24-48 horas, la evolución es buena, el tratamiento se mantendrá durante 10-14 días, en caso contrario, deberán realizarse otras pruebas para intentar llegar a un diagnóstico específico. Los pacientes con cáncer de pulmón desarrollan con cierta frecuencia una neumonía post-obstructiva o absceso pulmonar, causada por anaerobios, que se caracteriza típicamente por esputo fétido además de la sintomatología habitual; el tratamiento adecuado consistiría en cefalosporinas de 2ª o 3ª generación y clindamicina.

Dentro de este apartado, merecen mención especial las infecciones por *micobacterias*, cuya incidencia entre pacientes oncológicos puede ser del 0,5-1%. Cualquier paciente, neoplásico o no, en tratamiento inmunosupresor con citostáti-

cos, radioterapia o corticoides tiene un mayor riesgo de desarrollar una infección tanto por mycobacterium tuberculosis como por micobacterias atípicas. Se hizo un estudio en el que se observó que la incidencia de infecciones por micobacterias entre pacientes con cáncer era un 50% mayor que en la población normal, y especialmente se asocia al cáncer de pulmón y en menor medida, al de cabeza y cuello (7). En general, se trata de una reactivación de primoinfecciones pulmonares antiguas. Clínicamente, se caracteriza por tos productiva, astenia y fiebre, si ésta no está enmascarada por el uso de corticoides, y radiológicamente, por infiltrados con o sin cavitación en lóbulos superiores. En estos pacientes también es mucho más frecuente la tuberculosis miliar.

La tasa de mortalidad por estas infecciones en los pacientes con cáncer varía en las series de un 17% a un 50% (8), por tanto es importante realizar el diagnóstico precozmente e iniciar el tratamiento específico. En caso de sospecha se debe realizar un cultivo de esputo y broncoscopia, si se estima necesario. El tratamiento consiste en las habituales combinaciones de tuberculostáticos, hasta conocer la sensibilidad específica de la micobacteria. Por otro lado, en estos pacientes son más frecuentes las infecciones por micobacterias atípicas, especialmente myc. kansasii y avium-intracellulare, cuyo tratamiento es más largo y el pronóstico, peor.

• Infiltrado localizado con neutropenia

En pacientes neutropénicos, prácticamente cualquier microorganismo gram positivo o gram negativo, así como una gran variedad de hongos, parásitos y virus

pueden ser los causantes de una neumonía, como queda reflejado en la tabla 2. De especial importancia son las neumonías causadas por gram negativos, los más frecuentes *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. coli* y *Enterobacter*, por su elevada morbi-mortalidad. De forma general se puede decir, que en la neutropenia de menos de 14 días de evolución, estos son los agentes fundamentales, mientras que las de duración superior a 14 días (por ejemplo, en trasplantes de médula), la causa más frecuente son hongos, *Candida* o *Aspergillus* (9).

En esta situación se debe empezar lo antes posible un tratamiento antibiótico de amplio espectro, que puede consistir en una combinación de cefalosporinas antipseudomonas con un aminoglucósido, mientras que si se trata de una neutropenia larga, se debe añadir Anfotericina B. Si no se produce una estabilización o mejoría del cuadro clínico, es fundamental intentar llegar a un diagnóstico exacto de la causa de la neumonía. El método más sencillo y de elevada rentabilidad es realizar una broncoscopia con un lavado broncoalveolar (BAL). En casos excepcionales, puede llegar a ser necesaria una biopsia pulmonar abierta, aunque en la mayoría de los casos, el tratamiento se realizará de forma empírica.

- *Infiltrado difuso sin neutropenia*

Las causas de este tipo de neumonía suelen ser parásitos (*P. carinii*, toxoplasma), bacterias como micobacterias, nocardia o legionella, mycoplasma, virus y hongos. Dentro de este apartado merecen especial atención las infecciones por *pneumocystis carinii*, que sigue siendo la causa más frecuente de infiltrados intersticiales en pacientes inmunocomprometidos no neutropénicos. Su incidencia no es alta en los pacientes neoplásicos, siendo los de mayor riesgo aquellos afectos de linfoma, leucemia y aquellos con tumores sólidos en tratamiento con corticoides (10). La presentación clínica suele ser subaguda con una duración mediante los síntomas de 4-5 días, que consisten en fiebre, tos no productiva, taquipnea e hipoxemia. En la radiografía se objetivan infiltrados intersticiales bilaterales que del hilio se extienden hacia la periferia; es rara la presencia de derrame pleural. Es importante llegar a un diagnóstico de certeza, para lo cual la prueba de mayor rendimiento es la broncoscopia con lavado broncoalveolar; en algunos casos puede llegar a ser necesaria la realización de una biopsia pulmonar abierta. Si la situación clínica o hematológica impiden la realización de una broncoscopia y la sospecha clínica es alta, está indicado iniciar tratamiento empírico con

trimetoprim-sulfametoxazol. En caso de no mejoría, se asociará pentamidina.

- *Infiltrado difuso con neutropenia*

En estos pacientes, la causa más frecuente son bacterias, pero adquieren un papel importante las infecciones por hongos, especialmente en las neutropenias de larga duración, sin poder olvidar tampoco al *pneumocystis carinii*. Las infecciones fúngicas constituyen la principal amenaza en los pacientes neutropénicos que desarrollan un nuevo infiltrado pulmonar mientras están recibiendo tratamiento antibiótico de amplio espectro. Las neumonías por hongos suelen ser una manifestación de una infección diseminada (11). Es de especial importancia la infección por *Aspergillus fumigatus* y *flavus*, cuyo mecanismo es la invasión de los vasos sanguíneos originando bronconeumonías rápidamente invasivas necrotizantes o infecciones hemorrágicas con la posibilidad de causar una hemoptisis masiva. El diagnóstico de certeza debe ser histopatológico, sin embargo un cultivo de esputo o lavado broncoalveolar positivos en el contexto mencionado puede ser suficiente para iniciar el tratamiento con anfotericina B. Por tanto, ante un infiltrado difuso en paciente neutropénico el tratamiento consistirá en antibióticos de amplio espectro y Anfotericina B con o sin trimetoprim-sulfametoxazol.

Mucositis oral

Tanto la quimioterapia como la radiología originan con frecuencia ulceraciones de la mucosa oral que se sobreinfectan con relativa frecuencia. La más frecuente es la candidiasis oro-faríngea, que generalmente se manifiesta por el muguet típico. El tratamiento consistirá en nistatina tópica con o sin fluconazol según la extensión de las lesiones. En casos especialmente graves puede ser necesaria la administración de anfotericina B a dosis bajas.

El virus Herpes Simplex puede ser también causa de infecciones orales, que muchas veces no se manifiestan por las típicas lesiones vesiculosas y puede ser imposible distinguirlas de las úlceras debidas a quimio o radioterapia. Para el diagnóstico es necesario el cultivo del virus. El tratamiento en pacientes ambulatorios y que pueden hacer uso de la vía oral, se tratarán con acyclovir a las dosis habituales.

En algunos casos pueden darse infecciones más graves como las gingivitis necrotizantes causadas por anaerobios que se tratan con metronidazol o clindamicina.

Esofagitis

Las esofagitis de causa infecciosa son más frecuentes en pacientes neutropénicos que están recibiendo tratamiento antibiótico de amplio espectro, siendo rara en pacientes no neutropénicos, en los que puede aparecer un cuadro clínico similar generalmente secundario al tratamiento con quimio y/o radioterapia. Los síntomas se instauran de forma subaguda y suelen consistir en dolor retroesternal, sensación de quemazón y odinofagia. El diagnóstico diferencial entre estas dos entidades requiere la realización de una esofagoscopia y biopsia.

La *Candida* es la causa más frecuente, seguida de herpes simplex y bacterias, sin olvidar al citomegalovirus que está emergiendo como un responsable de este cuadro en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento consiste en fluconazol o cotrimazol, siendo necesaria la introducción de la anfotericina B si no hay mejoría clínica. Si no evoluciona adecuadamente, estaría indicada la administración de forma empírica de acyclovir, especialmente si no hay posibilidad de realizar una esofagoscopia.

Infecciones intraabdominales

Las infecciones intra-abdominales son frecuentes en los pacientes oncológicos, adquiriendo diferentes características según la presencia o no de neutropenia. Entre los pacientes no neutropénicos, lo más habitual son las *gastroenteritis*, que suelen manifestarse por fiebre, dolor abdominal y diarrea. Ante un paciente con esta sintomatología la valoración se basará en una exploración física (signos de deshidratación), analítica, radiografía simple de abdomen y coprocultivo. Pueden estar causadas por multitud de gérmenes, pero los más frecuentemente aislados en pacientes con cáncer son salmonella y *Clostridium difficile*. Si el paciente mantiene una buena situación, pueden tratarse ambulatoriamente con reposición líquida y antibióticos, habitualmente ciprofloxacino.

Los pacientes que hayan estado recibiendo tratamiento antibiótico con ampicilina, clindamicina o beta-lactámicos pueden desarrollar una *colitis pseudomembranosa*, que se suele manifestar por fiebre elevada, diarrea y dolor abdominal. El diagnóstico se basa en la identificación de la toxina del *Clostridium* en las heces, y el tratamiento se realiza con vancomicina oral.

En pacientes con enfermedad avanzada son frecuentes los *abscesos abdominales*,

TABLA 2
Infecciones intraabdominales en neutropenia

Candidiasis Hepatoesplénica	Tiflitis
<ul style="list-style-type: none"> - Período de recuperación de una neutropenia prolongada. - Dolor en hipocondrio derecho, fiebre y hepatoesplenomegalia. - Ecografía, TAC o RMN: abscesos intrahepáticos "en ojo de buey". - Diagnóstico definitivo: biopsia hepática. - TTO: cursos largos de Anfotericina B + 5-Flucitosina. - Tasa de mortalidad: 50%. 	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia prolongada y antibióticos de amplio espectro. - Dolor en fosa ilíaca derecha, fiebre, diarrea y postración. - Bacterias gram negativas, VPseudomonna - Ecografía: engrosamiento pared intestinal y ascitis. - TTO: tratamiento de soporte, antibióticos y resección quirúrgica, si fuera necesario. - Tasa de mortalidad: 30-50%.

generalmente como consecuencia de la obstrucción, perforación o necrosis del tubo digestivo o de la vía urinaria. Se debe sospechar en pacientes oncológicos que se presenten con dolor abdominal y fiebre, y además de las pruebas habituales, es fundamental hacer una ecografía o un TAC. Generalmente están causados por bacilos gram negativos y anaerobios y el tratamiento consistirá en antibióticos de amplio espectro y anaerobicidas, siendo necesario en ocasiones, la realización de un drenaje quirúrgico.

En situación de neutropenia hay dos entidades de especial gravedad pero relativamente infrecuentes, candidiasis hepatoesplénica y tiflitis o enteritis necrotizante, cuyas características quedan reflejadas en la tabla 2.

Infecciones urinarias

La incidencia de infecciones urinarias varía según las series desde un 2-6% hasta un 28%, siendo más frecuentes en los pacientes con tumores del área genito-urinaria. Existen además otros factores que predisponen a estas infecciones: obstrucción causada por el tumor, colocación de sondas vesicales, alteración de esfínteres por compromiso medular, radioterapia pélvica, algunos citostáticos que originan cistitis químicas que se pueden sobreinfectar y secuelas de la cirugía.

Los gérmenes más frecuentemente implicados son bacilos gram negativos aerobios, E. Coli, Klebsiella, proteus, y enterococos. La sintomatología es la habitual de las infecciones urinarias, debe recogerse un urocultivo y el tratamiento es con los antibióticos habituales que requerirá variaciones en función del antibiograma.

En situación de neutropenia, puede ser difícil interpretar un urocultivo, y se considera diagnóstico la presencia de 10^3 UFC/ml en asociación a un síndrome miccional. Estos pacientes, sobre todo aquellos portadores de sonda vesical y en tratamiento antibiótico o corticoideo, son susceptibles a infecciones por candida, que se tratarán con fluconazol o anfotericina B.

Infecciones de catéteres vasculares

Es cada vez más frecuente entre los pacientes oncológicos la utilización de accesos vasculares permanentes, especialmente los reservorios subcutáneos tipo port-a-cath, que permiten la administración de quimioterapia en infusión continua y evita las venopunciones repetidas. Sin embargo, entre otras complicaciones está la posibilidad de infección, que puede ser de diferentes tipos: infección del punto de salida, del túnel, del bolsillo y bacteriemia o fungemia asociada al catéter.

El estafilococo epidermidis es el causante de hasta 60-70% de estas infecciones, pero son posibles por muchos otros patógenos: estafilococo aureus, bacilos gram negativos y hongos. El tratamiento, además de antibióticos, puede exigir la retirada del reservorio, según la virulencia de la infección.

Neutropenia febril

La Immunocompromised Host Society define como neutropenia la presencia de un valor de granulocitos (polimorfonucleares y cayados) inferior a 500 elementos/ mm^3 , aunque desde un punto de vista práctico se consideran también pacientes neutropénicos, aquellos con una cifra inferior a 1.000 , en los que se prevé una rápida caída de estos valores (12). Clásicamente, la fiebre se definía como una única determinación superior a $38,5^\circ$ o dos o más determinaciones superiores a 38° en 12 horas, sin embargo en el año 97 se publicaron las guías clínicas de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para el manejo de la neutropenia febril, en las que se define la fiebre como una única determinación superior a $38,3^\circ$ o un pico febril igual o superior a 38° durante por lo menos una hora (13).

Mielosupresión

La hematopoyesis normal es el resultado del equilibrio entre la producción de células sanguíneas, su supervivencia en el sistema vascular y su eliminación en el sistema retículo-endotelial. La concentración de las células de la sangre suele ser en condiciones normales bastante uniforme, ya que a su vez, la producción de las mismas en la médula ósea se mantiene relativamente constante.

Los fármacos citostáticos interfieren con uno o más procesos celulares relacionados con la preparación para la división celular o con el propio proceso de la mitosis. El mecanismo de acción no es específico para unas células concretas, por lo que no es posible destruir las células tumorales sin destruir también células concretas, por lo que no es posible destruir las células tumorales sin destruir también células sanas en división. La mielotoxicidad es la consecuencia más frecuente, así como uno de los principales efectos secundarios limitante de dosis. La disminución cuantitativa del recuento hemático es el resultado de la inhibición de la proliferación de las células progenitoras comprometidas con una línea celular en la médula ósea.

La reserva celular de la médula ósea normal permite mantener el recuento hematológico periférico estable durante 7-10 días después de la lesión de las células precursoras hematopoyéticas. Por lo tanto, la variación en el recuento se hace evidente entre los días 7-14, y la recuperación se observa entre los días 21-28. El grado de depresión depende de los fármacos utilizados, la dosis, la forma de administración y el esquema.

Además de la quimioterapia, hay otros factores que influyen en el grado de mielosupresión:

- Edad: Es más grave en mayores de 65 años, que se asocia además con frecuencia a cardiotoxicidad.
- Reserva medular baja en relación con tratamientos previos de quimioterapia o radioterapia.
- Malnutrición.
- Patología orgánica concomitante.

• Factores predisponentes a infección

La neutropenia por sí misma es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infecciones, sin embargo, hay otros factores que pueden contribuir a aumentar dicho riesgo:

- Profundidad de la neutropenia: aquellos pacientes con menos de 100 mm^3 son los que tienen el mayor riesgo.

TABLA 3
Localizaciones más frecuentes de infección en neutropenia febril

• Boca y faringe25%
• Tracto respiratorio25%
• Piel, tejidos blandos y catéter15%
• Región perianal10%
• Tracto urinario5-10%
• Naríz y senos5%
• Tracto gastrointestinal5%
• Otras10%

- Duración de la neutropenia: a medida que aumenta la duración aumenta el riesgo.
- Función fagocítica: puede estar alterada como consecuencia de la enfermedad o del tratamiento inmunosupresor.
- Estado de la inmunidad celular y humoral del paciente.
- Alteración de las barreras físicas: mucositis, catéteres.
- Microflora endógena del paciente o microorganismos adquiridos en el hospital o en la comunidad (14).

• Valoración preantibiótica

Una vez que hemos establecido que estamos ante una neutropenia febril, lo primero que hay que realizar es una anamnesis y una rigurosa exploración física, atendiendo con especial interés las localizaciones más frecuentes de infección en estos pacientes (tabla 3).

Las exploraciones complementarias que se deben solicitar son: hemograma completo, con recuento y fórmula leucocitaria, bioquímica básica, estudio de coagulación, sedimento urinario y radiografía de tórax. Se deben extraer dos hemocultivos de vena periférica, y del reservorio o catéter central, en caso de ser portadores de los mismos. En cuanto a cultivos de otras potencialidades puertas de entrada, sólo están indicados en caso de presencia de síntomas sospechosos.

En cuanto a otras técnicas de imagen, ecografía, TAC o RMN, pueden ser muy útiles, pero generalmente se realizan en caso de fiebre persistente a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado.

• Etiología de las infecciones

En primer lugar hay que tener en cuenta que entre un 50-70% de los episodios de fiebre en neutropenia son de etiología infecciosa, sin embargo, la causa no se podrá clarificar hasta en un 60-70% de los casos (15). Los patógenos habitualmente implicados están reflejados en la tabla 4, sin embargo a lo largo de las décadas, ha habido cambios sustanciales en los agen-

tes responsables. En los años 50, el protagonista fundamental era el staphylococcus aureus con elevadas tasas de mortalidad, hasta la aparición de la meticilina. A partir de los años 60 y 70, emergen con gran fuerza las infecciones por gram negativos, y a partir de los 80, se reducen las infecciones por gram negativos y aumentan otra vez, las causadas por gram positivos, en parte debido al uso cada vez más habitual de los catéteres venosos permanentes. Además estamos asistiendo a un aumento de procesos debidos a gérmenes resistentes a antibióticos, hongos, pneumocystis carinii y micobacterias. Sin embargo, en nuestro centro siguen siendo más frecuentes las infecciones por gram negativos, cuya morbi-mortalidad es muy superior a la de los gram positivos.

Tratamiento de la neutropenia febril

La neutropenia febril es una situación de riesgo, en la que la posibilidad de complicaciones graves es del 21%, y la tasa de mortalidad varía según las series desde un 4% a un 30%, por dicho motivo es importante actuar con rapidez. Además del tratamiento de soporte habitual de cualquier proceso infeccioso, la principal diferencia es la necesidad de realizar un tratamiento antibiótico empírico lo antes posible. La introducción de este concepto hizo reducir drásticamente las tasas de morbi-mortalidad en los pacientes oncológicos. El tratamiento antibiótico debe ser de amplio espectro, existiendo una gran variedad de pautas, si bien la más utilizada es una combinación de una cefalosporina de 3ª generación (ceftazidima) con un aminoglucósido (amikacina), asociando

vancomicina en caso de persistencia de la fiebre tras 72 horas. Si el paciente persiste febril tras 7 días de antibioterapia de amplio espectro, debe sospecharse una infección por hongos y está indicado iniciar tratamiento con anfotericina B. Estas pautas generales deben cambiarse en función de los resultados de los cultivos y del antibiograma.

La duración del tratamiento antibiótico no está claramente establecida, pero en las guías prácticas previamente mencionadas se establece el algoritmo reflejado en la figura 1 (13).

Además del tratamiento antibiótico, existe la posibilidad de administrar factores estimuladores de colonias hematopoyéticas; sin embargo, su utilidad en cuanto a reducir el tiempo de neutropenia no se ha demostrado en todos los estudios. No se deben utilizar de forma rutinaria, y las indicaciones establecidas son: neumonía, hipotensión, celulitis o sinusitis severas, infección fúngica sistémica y fracaso multiorgánico secundario a sepsis (13).

De forma estándar, se considera que la presencia de una neutropenia febril requiere la hospitalización del paciente para tratamiento y control, sin embargo, en los últimos años, muchos de los estudios realizados van encaminados a reconocer neutropenias febriles de bajo riesgo que puedan ser tratadas de forma ambulatoria con antibióticos orales. Clásicamente, se han establecido una serie de factores que confieren un alto o bajo riesgo a la situación y que se han recogido en la tabla 6, y recientemente se ha publicado una escala de riesgo que permite reconocer neutropenias febriles de bajo riesgo (16), cuyo tratamiento podría ser ambulatorio o con ingresos hospitalarios cortos. Si bien la

TABLA 4
Patógenos más habituales según los factores predisponentes

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

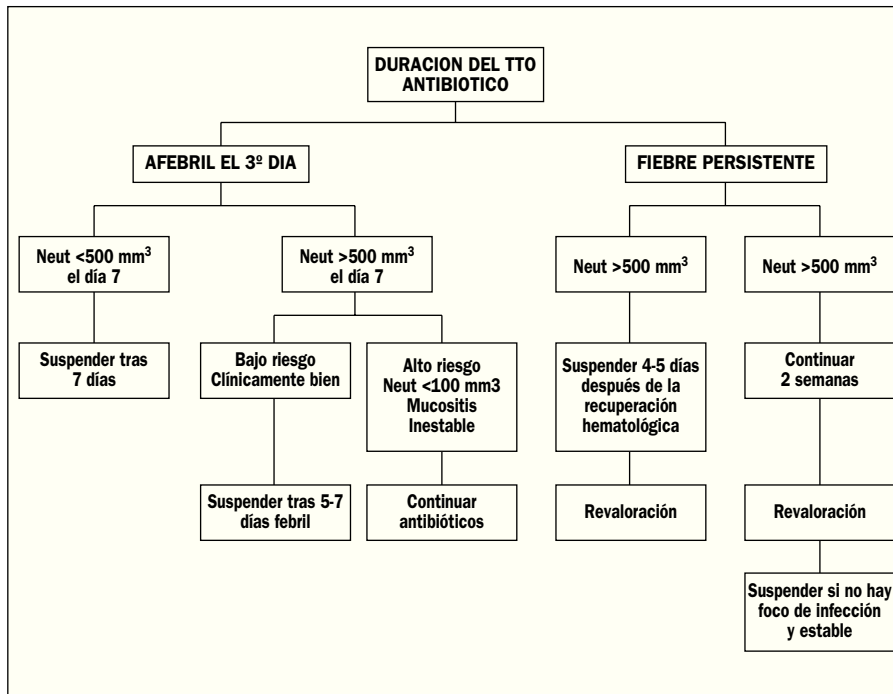


Figura 1. Algoritmo de duración del tratamiento en Neutropenia Febril.

tendencia para un futuro próximo es la ambulatorización de estas neutropenias febriles de bajo riesgo, la práctica actual sigue siendo la de ingresar, salvo que sean reclutados para estudios.

• **Antibioterapia profiláctica**

Es una práctica bastante extendida la administración de antibióticos por vía oral de forma profiláctica a pacientes con neutropenia pero sin fiebre. Algunos estudios han demostrado que la administración de dichos fármacos en una fase precoz de la neutropenia puede reducir el número de epi-

sodios de fiebre y de procesos infecciosos, pero sin disminuir las tasas de mortalidad. Como contrapartida, dichos medicamentos no están exentos de efectos secundarios, además de favorecer la aparición de gérmenes resistentes. Los dos más utilizados son el trimetoprim-sulfametoxazol y las quinolonas, y ocasionalmente el fluconazol. El grupo de expertos que han elaborado las guías clínicas (13) llega a la conclusión de que no se deben administrar de forma rutinaria, debiendo individualizar la indicación en cada paciente en función de la existencia de otros factores de riesgo que puedan

TABLA 6 Factores de riesgo en Neutropenia Febril

BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia de duración esperada corta (≤ 7 días). • Tumor sólido o quimioterapia de mantenimiento en leucemias. • Ausencia de comorbilidad médica seria. • Fiebre sin focalidad infecciosa aparente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia de duración esperada larga (≤ 7 días). • Tratamiento de inducción de leucemias o trasplante de médula ósea. • Comorbilidad seria al diagnóstico: <ul style="list-style-type: none"> - hipotensión sistémica - estado mental alterado - cambios neurológicos - insuficiencia respiratoria - deshidratación - dolor abdominal - hemorragia - insuficiencia cardíaca o arritmia - infección del túnel del catéter o celulitis extensa - insuficiencia renal aguda o hepática • Bacteriemia, neumonía, infecciones serias documentadas. • Edad superior a 65 años. • Desarrollo de la neutropenia febril durante un ingreso hospitalario.

favorecer las infecciones (mucositis, catéteres, neutrófilo <100 mm³, instrumentación previa, neumonitis obstructiva, etc.).

Referencias bibliográficas

1. Casazza AR, Duvall CP, Carbone PP. Infection in lymphoma. Histology, treatment, and duration in relation to incidence and survival. JAMA, 1966; 197: 710-716.
2. Hersch EM, Bodey GP, Nies BA, Freireich EJ. Causes of death in acute leukemia. A ten-year study of 414 patients from 1954-1963. JAMA; 1965; 105.
3. Santos JL. Nutrition, infection and immunocompetence. Infect Dis Clin North Am, 1994; 8: 243-267.
4. Styrk B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. Am J Med, 1990; 88(5N): 33N-42N.
5. Schimpff SC, Young V, Greene W, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik PH. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia: significance of hospital acquisition of potential pathogens. Ann Intern Med, 1972; 77: 707-714.
6. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. JAMA, 1992; 268: 1578-1580.
7. Feld R, Bodey GP, Groschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. Arch Intern Med, 1976; 136: 67-70.
8. Skogberg, Ruutu P, Tukianen P, Valtonen V. Effect of immunosuppressive therapy on the clinical presentation and outcome of tuberculosis. Clin Infect Dis, 1993; 117: 1012-1017.
9. Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infections in the cancer patient. En: De Vita VT, Hellman S. Rosenberg SA (ed). Cancer. Principles and practice of Oncology. 5ª edición. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1997: 2659-2704.
10. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gotlieb S, Armstrong D. Pneumocystis carinii pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. JAMA, 1992; 267: 832-837.
11. Jones JM. Pneumonia due to Candida, Aspergillus and Mucorales species. In: Shelhamer J, Pizzo PA, Parrillo JR, Masur H, eds. Respiratory disease in the immunosuppressed host. Philadelphia: JB Lippincott, 1991: 338.
12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, et al. From the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever: statement by the Infectious Disease Society of America. J Infects Dis, 1990; 161: 381-396.
13. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis, 1997; 25: 551-573.
14. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Eng J Med, 1993; 328 (18): 1323-1332.
15. Pizzo PA. Evaluation of fever in the patient with cancer. Eur J Cancer Clin Oncol, 1989; 25 (Suppl 2): S9-S16.
16. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Bayer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol, 2000; 18: 3038-3051.