



Neutropenia febril

Dra. Catalina Gutiérrez R.
Infectóloga adultos

Hospital San Juan de Dios

XIX Jornadas de Medicina Interna

Mayo 2017

Importancia del tema

- Neutropenia febril post quimioterapia (QMT):
 - 10-50% tumores sólidos
 - > 80% neoplasias hematológicas
- 20-30% foco infeccioso clínico:
 - Tracto GI, pulmón, piel
- 10-25% bacteriemia documentada
 - < 1980 G (-), posteriormente alza G (+)
- Mortalidad 10%

Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, Michael J. Boeckh et al Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93

J. Klastersky, J. de Naurois, K. Rolston, B. Rapoport et al Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v111–v118, 2016

Caso clínico

- Paciente de 56 años de edad
- Antecedentes médicos
 - Hipotiroidismo en tto
 - Depresión en tto
 - Tabaquismo 6 cig/día
- Consultó por 15 días de fiebre hasta 40°C, sudoración nocturna, compromiso del estado general y en última semana se agrega exantema papular, tos seca y vómitos a repetición

Definición neutropenia febril

- Neutropenia: recuento absoluto neutrofilos (RAN) : $< 500 \text{ cel/mm}^3$ o que se espera bajen a ese nivel

+

- Fiebre: temperatura oral $> 38.3^{\circ}\text{C}$ en una toma o > 2 tomas sobre 38°C por > 1 hora

Evaluación inicial

- Anamnesis y examen físico
 - Comorbilidades
 - Infecciones previas, colonización por MO asociados a atención de salud (hospitalizaciones previas)
 - Profilaxis antibiótica
 - Neutropenia febril previa, procedimientos invasivos, cirugías
 - Examen físico: Evitar tacto rectal
- Exámenes generales:
 - Hemograma completo, función renal, electrolitos, función hepática

Cultivos

- Hemocultivos
 - Periféricos: 2 sets, sensibilidad 80-90% (tomar al menos 1 set= 2 frascos)
 - 3 sets o más sensibilidad 96%
 - Lúmenes CVC
 - Ausencia de respuesta clínica: Repetir a las 48 horas
- Urocultivo
- Según clínica
 - Cultivo de expectoración, PCR patógenos respiratorios
 - Coprocultivo, toxina *C. difficile*
 - Cultivo LCR
 - Cultivo corriente y de hongos de piel más biopsia

Estudio Inicial

- Imágenes:

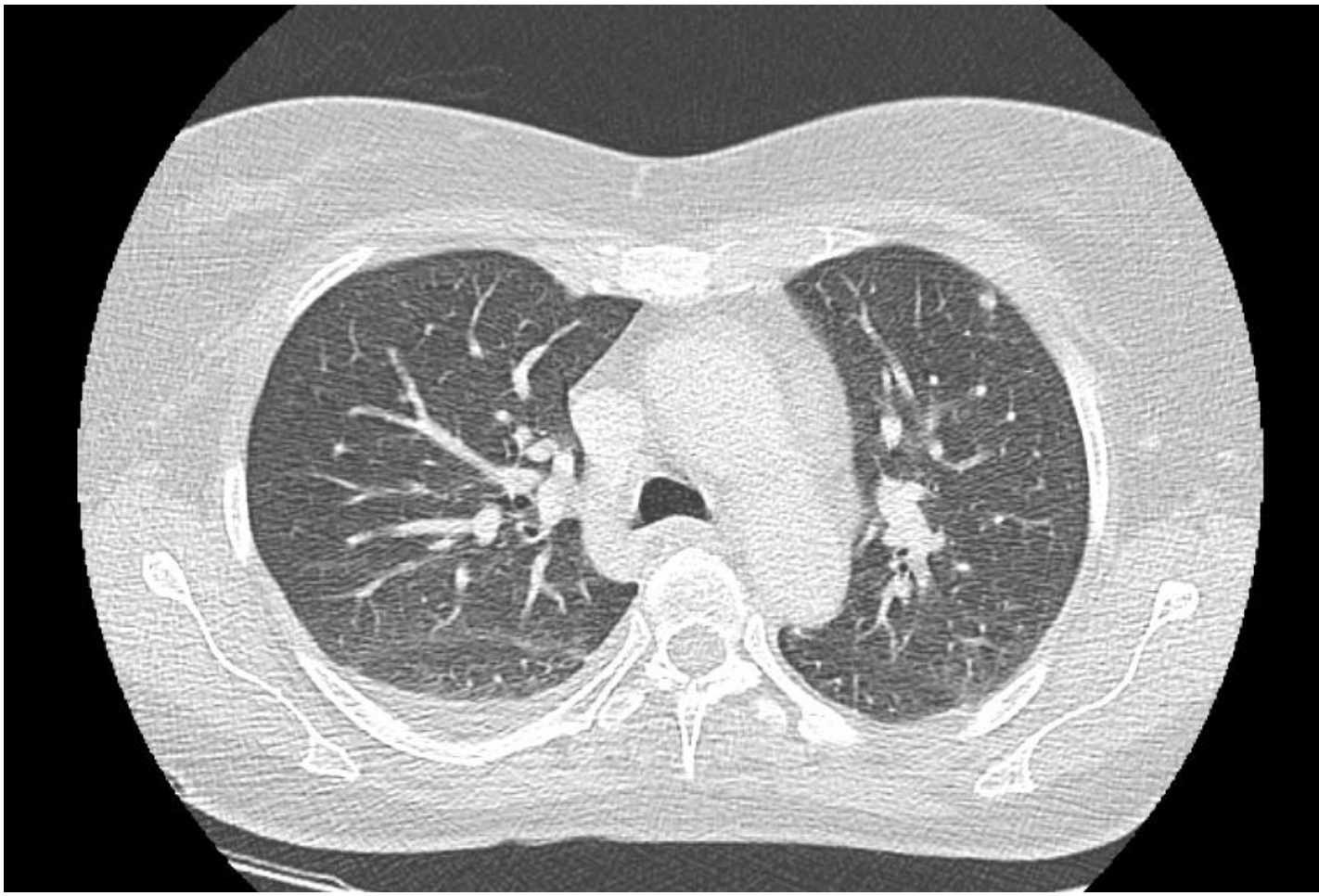
- Radiografía de tórax siempre
- Tomografía axial
computarizada (TAC) de cerebro
- TAC de abdomen y pelvis
- TAC de tórax
- TAC de cavidades paranasales



según clínica

Caso clínico

- Se hospitalizó en unidad de paciente crítico
- Exámenes:
 - PCR: 388 mg/dl
 - Examen de orina no inflamatorio
 - Urocultivo negativo
 - Hemocultivos negativos
 - AgsVHB/Ac VHC/VIH/VDRL: no reactivos
 - Dg: aplasia medular



e



Estratificación: alto o bajo riesgo

- Bajo riesgo (manejo ambulatorio posterior a 24 horas de observación)
 - Neutropenia con duración estimada < 7 días, sin comorbilidades, función hepática y renal conservada
 - The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score: puntaje ≥ 21 bajo riesgo
 - Nivel intelectual adecuado, red apoyo, controles seriados

Características	Puntaje
Neutropenia sin o con síntomas leves	5
Ausencia de hipotensión (PAS >90)	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor de órgano sólido o enfermedad maligna hematológica sin infección fúngica previa	4
Ausencia de requerimientos de fluidos parenterales	3
Neutropenia con síntomas moderados	3
Paciente ambulatorio	3
Edad <60	2

Neutropenia febril de alto riesgo (NFAR)

- Neutropenia <100 cel/mm³
- Duración de neutropenia estimada mayor 7 días
- Comorbilidades, signos o síntomas como:
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Mucositis oral o GI que impide la deglución o diarrea severa
 - Síntomas neurológicos
 - Infección de catéter
 - Infiltrados pulmonares, hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica subyacente
 - Insuficiencia hepática o renal

Tratamiento NFAR

- Sin foco clínico:
 - Asegurar cobertura MO G(-), *P. aeruginosa*, *Streptococcus* del tracto GI
 - Betalactámicos con acción anti-pseudomónica solo o en combinación con aminoglicosido
 - Ceftazidima 2 g/ 8 horas IV + amikacina 15 mg/kg/día IV
 - Piperacilina/Tazobactam 4.5 g /6 hrs IV
 - Imipenem 500 mg/6 h IV
 - Meropenem 1 g /8 h IV

- Con presencia de foco:
 - Pulmonar: Cobertura MO típicos (preferir esquema piperacilina/tazobactam), atípicos e influenza (agregar claritromicina 500 mg/12 horas vo + oseltamivir 75 mg/12 horas vo)
 - Infección de piel y tejidos blandos: AGREGAR Vancomicina 1 g /12 h IV
 - Foco abdominal (colitis neutropénica, tiflitis): Asegurar cobertura para anaerobios, AGREGAR metronidazol 500 mg/8 h IV (si uso ceftazidima/amikacina)
 - Foco perianal: Asegurar cobertura para anaerobios, AGREGAR metronidazol 500 mg/8 h IV (si uso ceftazidima/amikacina)
 - Úlceras orales + disfagia: AGREGAR fluconazol 200 mg/día VO o IV + aciclovir 400 mg 5v/día VO o 5mg/Kg IV cada 8 horas

Tabla 5. Identificación de 38 especies bacterianas aisladas en hemocultivos de 33 episodios de NF con bacteriemia

	n (%)
Cocáceas grampositivas	23 (60,5)
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	11 (28,9)
<i>Streptococcus</i> sp.	5 (13,2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (7,9)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (7,9)
<i>Corynebacterium</i> sp.	1 (2,6)
Bacilos gramnegativos	15 (39,5)
<i>Escherichia coli</i>	8 (21)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (5,2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (5,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2,6)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (2,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (2,6)

Microbiología

- HSJDD (datos preliminares)
- Episodios neutropenia febril desde octubre 2016 – enero 2017
 - 60 pacientes
 - 20 hemocultivos positivos (33%)
 - 14 Gram negativos (70%)
 - 6 Gram positivos (30%)

Microorganismo	Número de pacientes
<i>E. coli</i>	6
<i>K. pneumoniae</i>	5
<i>P. aeruginosa</i>	2
<i>Enterococcus spp</i>	2
<i>Enterococcus faecium</i>	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Streptococcus viridans</i>	1
<i>Streptococcus salivarius</i>	1
Total	20


Cortesía Dra. Ximena Garrido

Caso clínico

- Se inició tratamiento con Ceftazidima/Amikacina
- En intermedio medico se agregó fluconazol por candidiasis oral
- A las 72 horas se mantenía febril con deterioro clínico, requerimiento de drogas vasoactivas:
 - Tomar nuevos hemocultivos, urocultivo
 - Cultivo y biopsia de piel
 - Galactomanano (GM) sangre
 - Vancomicina/Imipenem/amikacina
 - Voriconazol por sospecha hongos filamentosos en piel

Situaciones que justifican inicio de antibióticos activos contra Gram (+): Vancomicina

Inestabilidad hemodinámica o presencia de sepsis severa

Neumonía documentada radiológicamente (EEUU) 

Cultivos (+) para gram (+)

Sospecha de infección asociada a catéter

Infección de piel y tejido blandos

Colonización con MRSA

Mucositis severa en paciente que han recibido fluoroquinolonas como tratamiento profiláctico

Tratamiento Antifúngico

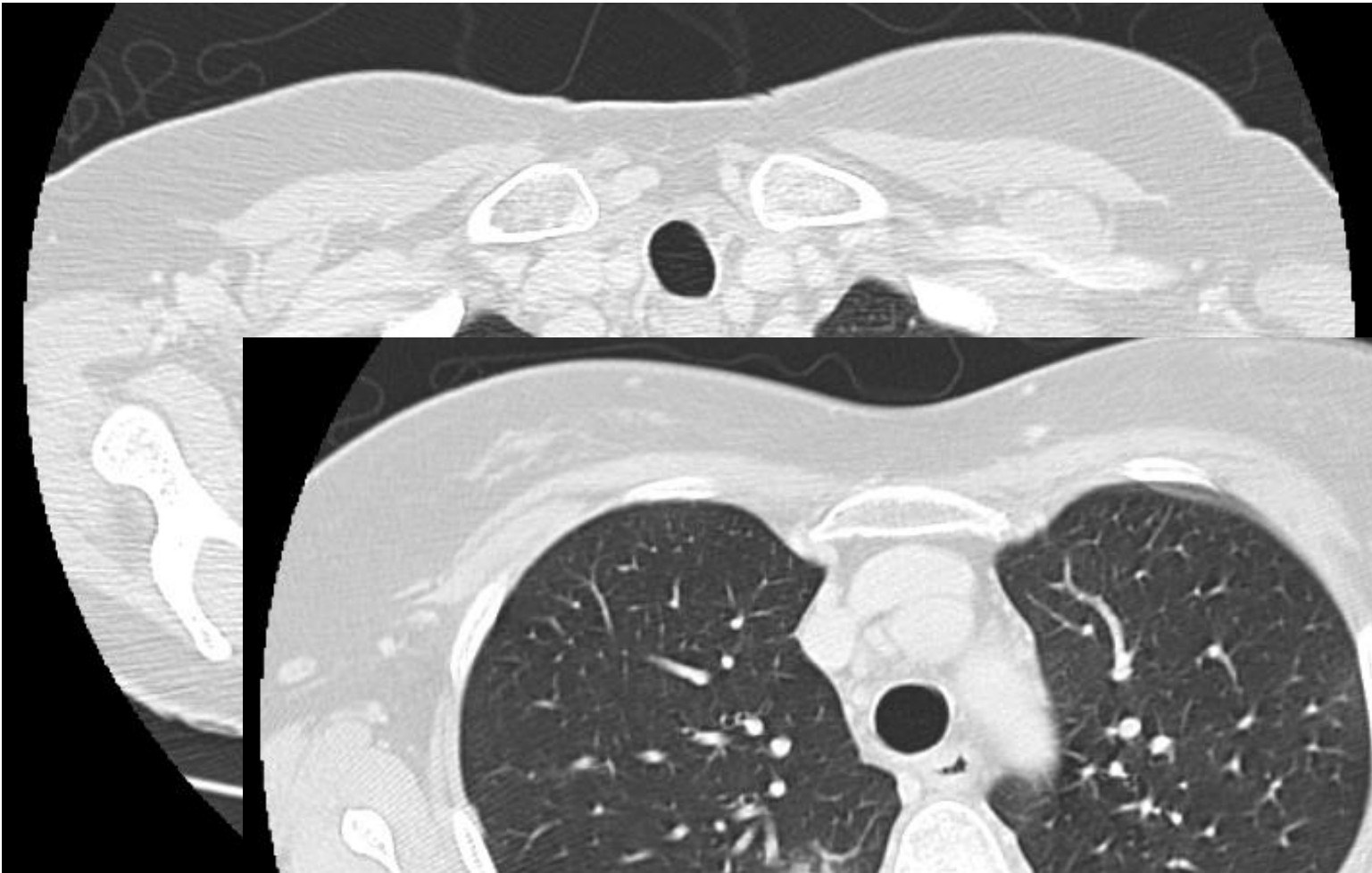
- Pacientes que persisten febriles tras 4-7 días de tratamiento antibiótico
 - Sin uso de fluconazol previo: fluconazol 12 mg/Kg carga (800 mg/día IV) , luego 6 mg/Kg /día IV (400 mg/día IV)
 - En usuarios de profilaxis con fluconazol sospechar *Candida* no albicans u hongo filamentosos: equinocandinas (anidulafungina 200 mg IV carga, luego 100 mg/día IV) o voriconazol (6 mg/kg cada 12 horas primer día y luego 4mg/Kg/12 horas)
 - Sospecha de hongo filamentosos por neutropenia prolongada o imágenes o lesiones de piel o GM > 0.5 : voriconazol o anfotericina liposomal 3-5 mg/Kg/día IV

Caso clínico

- Hemocultivos: negativos
- Galactomanano 0,14 : negativo
- Tinción directa de piel y cultivo de hongos de piel: negativos
 - Biopsia de piel: Dermatitis linfoplasmocitaria
- Urocultivo: *Pseudomonas aeruginosa* MR (Sensible solo a colistin/gentamicina/amikacina)
- Paciente con buena respuesta clínica, afebril
 - Se modificó antibioterapia: se mantuvo imipenem y amikacina, se suspendió vancomicina y voriconazol

Seguimiento

- Resultado de cultivos (-)
 - Mantener terapia antibiótica hasta recuperación de RAN
 - Si infección cede, ausencia de síntomas y signos y paciente sin recuperación de RAN, evaluar indicación de fluoroquinolonas profiláctica



Galactomanano: 0,66

Muchas gracias