

Neutropenia e infección

José González-Llaven,* Jesús Gaytán-Martínez,** Evelia Sánchez-Cortés*

La neutropenia e infección (nei) tiene relevancia por ser un problema frecuente en los departamentos de Oncología y Hematología, por ser grave y porque la morbilidad y mortalidad que produce se pueden modificar con medidas preventivas y terapéuticas. En el Departamento de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en la que se atienden 550 pacientes oncohematológicos y 20 anemias aplásticas, nuevas por año, 70% de ellos llega a presentar esta complicación. Requieren tratamiento combinado con antibióticos 40%, más frecuentemente ceftazidima y amikacina y 60% reciben profilaxis con monoterapia antimicrobiana y/o antimicótica.¹ La gravedad de la complicación se refleja en la mortalidad que produce. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes oncohematológicos que fallecen tienen nei. La mortalidad por estos padecimientos en nuestro hospital es la primera causa de muerte con 129 defunciones en 1999 con una tasa de 7.9 x 1,000 egresos y un porcentaje de 15.4 de todas las causas. Comparada con el infarto agudo del miocardio (n=79, tasa 4.9, mortalidad porcentual 9.4), la enfermedad oncohematológica produce mortalidad 1.6 veces mayor. El Departamento de Hematología ocupa el segundo lugar en infecciones nosocomiales analizadas en 1999 con 14% del total de 901 infecciones intrahospitalarias identificadas, solo superada por Medicina Interna (23%).²

La localización de las infecciones nosocomiales son de las vías respiratorias inferiores (25%), pero la suma de las localizaciones de tejidos blandos (15%), flebitis (12%) y de inserción de catéter (12%) suman 37% y el 44% de las 129 infecciones nosocomiales en pacientes hematológicos se presentaron en los dos primeros meses del año y los principales agentes causales fueron estafilococo coagulasa negativo, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Estafilococo aureus* y *Klebsiella pneumoniae*. En 4,464 aislamientos en los que se midió la sensibilidad de

antimicrobianos³ se encontraron sensibilidades mayores al 90% con cefepime e imipenem, arriba del 80% con amikacina, ticarcilina, ácido clavulámico, gentamicina y cefotaxima y por arriba de 60% ceftriazona, cefazidima y piperacilina. Hubo cepas de estafilococo aureus, metilicina resistentes, que fueron resistentes a todos los betalactámicos, en proporción 1:1.3 con cepas metilicina sensibles. También se encontraron cepas de s. coagulasa negativos que fueron resistentes a todos los betalactámicos probados pero las cepas de s. coagulasa negativos metilicina resistentes fueron sensibles al cefepime (80%) y cefotaxima (72%). Relación de ambas cepas de metilicina resistentes por 1.34 de s. coagulasa negativo.

Orientaciones clínicas

Consideramos fiebre la determinación de una temperatura oral de 38.5°C o de 38°C durante más de una hora. Se considera neutropenia a la disminución de los neutrófilos por debajo de 1,500/mm³. Las neutropenias muy graves son aquellas menores a 100 neutrófilos/mm³ que duran más de 10 días y que se acompañan de enfermedades que reducen la inmunocompetencia del huésped, como la diabetes mellitus, el sida, el cáncer y las enfermedades oncohematológicas, entre otras. Así 15% de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica tienen bacteremia al momento del diagnóstico.⁴ El tipo de enfermedad, su tratamiento y la forma en que compromete la inmunocompetencia del huésped se asocia más frecuentemente un tipo de infección.⁵ La neutropenia se asocia más a bacilos gram negativos, los defectos de inmunidad celular y humoral a bacterias capsuladas y virus. Los agentes citotóxicos que producen neutropenia y mucositis se asocian a bacilos gram negativos y *Pseudomona aeruginosa*. La quimioterapia que es combinada y con dosis que pueden ser mieloablativas y que producen daño

* Departamento de Hematología, Hospital de Especialidades.

** Hospital de Infectología, ambos del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, DF.

epitelial grave, con ruptura de barreras naturales,⁶ producen 20% de neutropenia menor de 100/mm³ con el esquema de CHOP y de 60% con mBacop. Estas barreras también se modifican con el uso de técnicas asépticas, las alteraciones peridontales, perianales y dérmicas. Los factores del entorno son trascendentes en relación con la nei (flora intrahospitalaria, vigilancia de la colonización, las cepas resistentes, el uso de antimicrobianos para profilaxis y tratamientos, etc.).

El uso de corticoesteroides, que produce reducción y disfunción de los linfocitos se asocia con *S. aureus* y listeria, los dispositivos intravasculares, penetran las barreras naturales y favorecen la invasión de bacterias gram negativas, los antimicrobianos de amplio espectro inducen cambios de la flora y descontaminación selectiva y emergencia de bacilos gram negativos resistentes, la esplenectomía y la hipogamaglobulinemia incrementan la susceptibilidad a *H. influenza* y *S. pneumoniae*, etc.

La valoración clínica inicial y los subsecuentes deben ser completos y tan frecuentes como necesarios, en general no menos de dos veces al día. Los siguientes datos sugieren que la infección es la causa de fiebre: lesiones cutáneas, cambios en estado mental, hipertensión arterial, hiperventilación, alcalosis respiratoria, dolor localizado, oliguria, coagulopatía de consumo. Se debe recordar que los pacientes con neutropenia tienen atenuados los signos clínicos de inflamación así como la expresión radiológica. No por ellos se deben tomar cultivos de todos los sitios. Si el paciente tiene lesiones dérmicas o exudadas se deben puncionar para hacer tinciones de gram, citología, cultivo. En todos los casos conviene tomar exudado nasal que es útil para identificar a *S. aureus* metilicina resistente, estreptococos resistente a penicilina o *Aspergillus sp.* y los cultivos rectales pueden identificar *Pseudomonas aeruginosa* resistente o enterococo resistente a vancomicina. Una radiografía de torax, pruebas de función hepática y renal, así como biometría hemática y electrolitos séricos. Antes de iniciar antibioticoterapia empírica (seleccionada de acuerdo con resultados de estudios bacteriológicos previos, factores de resistencia y sensibilidad, hacer dos hemocultivos (bacterias y hongos) y si existe un catéter debe incluirse un cultivo.

El esquema de antibióticos se modificará de acuerdo a resultados de cultivos. Con esta metodología en nuestro departamento se encontró que 50% de episodios febriles corresponden a infección y en la mitad de ellos se aisló microorganismo. En años anteriores predominaban las bacterias gram negativas, (*E. Coli*, *Klebsella sp*, *P. aeruginosa*), pero más recientemente, coincidiendo con la aplicación de catéteres y el uso de antimicrobianos dirigidos a gram negativos, se observa incremento de gram positivos que alcanza hasta un 70% (*S. caoagulosa* negativo, enterococo, estreptococo). Este hecho por sí solo no justifica la inclusión rutinaria de vancomicina en esquemas empíricos, asociada a uno o dos antimicrobianos, porque ello no ha reducido la morbilidad por cepas gram positivas y favorecen la emergencia de cepas resistentes y aumentan el costo. Sólo se justifica su uso en hospitales donde hay infecciones fulminantes por cocos gram+.

La monoterapia con antimicrobianos de amplio espectro (ceftazidima o imipenem) se utiliza en pacientes neutropénicos moderados con fiebre sin complicaciones, con buena eficacia como lo demuestran estudios comparativos con terapia combinada.⁷ La combinación de antimicrobianos más utilizada en nuestro departamento incluye a ceftazidima + amikacina, pues tienen efecto sinérgico, amplio espectro y baja inducción de cepas resistentes. Si después de tres días de tratamiento el paciente está afebril y si no hay etiología demostrada, los de bajo riesgo (neutrófilos 500 mm³, neutropenia de duración 190 días o menos) pueden pasar a tratamiento oral (cefixime o quinolona, amoxicilina o ácido clavulámico). Los de riesgo alto (500 neutrófilos/mm³ y duración mayor de 10 días) deberán continuar con antimicrobiano, los mismos o cambiar a otros de acuerdo con resultados de cultivos. Si por el contrario, el paciente continúa febril después del tercer día, se debe hacer una revaloración: si no existen cambios, continuar con antibióticos, si no hay aislamiento de cocos gram+ suspender la vancomicina, si se incluyó desde el inicio. Si existe progreso de la enfermedad, cambiar antimicrobianos y si la fiebre persiste por 5 a 7 días, iniciar anfotericina B. Si hay informes del agente etiológico, ajustar el tratamiento.⁷

Los pacientes con persistencia de fiebre pero que tienen 500 neutrófilos/mm³ pueden suspender antimicrobianos. En pacientes febriles con cultivos negativos considerar otras causas como respon-

sables: cepas resistentes, sobreinfección, niveles séricos inadecuados, fiebre de sitios vasculares (absceso, catéter) toxoplasma gondi, herpes simple, mycobacterium, chlamydia penumonie, etc. La administración de antimicrobianos profiláticos (trimetoprin con sulfametoxazol o quinolonas) en pacientes con neutropenia sin infección, no se recomiendan, dada la alta incidencia de resistencia que producen, insuficiencia adrenal, hepatitis viral, insuficiencia cardiaca, infección por citomegalovirus, Epstein, Bar, tuberculosis, enfermedad injerto contra huésped, hematomas, tromboembolismo pulmonar, infarto esplénico, entre otros. Recientemente, la determinación de la proteína C reactiva en los primeras 24 y 48 horas en pacientes con nei resultaron con alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de infección.⁸

En situaciones específicas se recomienda agregar algún antimicrobiano, infiltrados pulmonares: trimetoprin con sulfametoxazol, flebitis o infección de catéter: vancomicina, diarrea: metronidazol.

Otros recursos terapéuticos

La transfusión de leucocitos recolectados por técnicas de aféresis no han demostrado utilidad en pacientes que no responden a antimicrobianos ni a factores estimulantes de colonias. La indicación de éstos no es rutinaria, si bien en algunos estudios controlados demuestran reducción en el número de días de neutropenia post quimioterapia, menor tiempo de uso de antimicrobianos, otros estudios no confirman estos resultados. Lo que está bien demostrado es que no modifican la mortalidad en pacientes con nei. La indicación es en pacientes con neutropenia con infección que no responde a anticicrobianos y que se va a prolongar más de 10 días, o en pacientes que tienen complicaciones graves: neumonía, celulitis o sinusitis, infecciones por hongos y disfunción orgánica múltiple por sepsis.

Micosis

Producen 30% de las muertes asociadas a nei. Varios factores predisponentes, asociados a un retraso en el diagnóstico y tratamiento y presencia de cepas resistentes a los antimicóticos influyen en la alta frecuencia de la mortalidad. De los casos

80% se produce por *cándida*, *aspergillus* y *mucor*, aunque hay emergencia de cepas de candida no albicans, fusarium, thichosporum, sendosporium, cryptococcus, penicillium, etc. Los factores predisponentes a las micosis son: la neutropenia grave y prolongada, enfermedades que cursan con inmunodepresión, uso de antimicrobianos, esteroides e inmunosupresores, catéteres, modificaciones en el área física, pacientes con trasplante de células hematopoiéticas con enfermedad injerto contra huésped y estado serológico respecto del citomegalovirus.⁹

Las formas clínicas de las micosis se acompañan de fiebre persistente, lesiones dérmicas (pápulas eritematosas), la candidosis, oftalmoplejia, proptosis, secreción nasal serosanguinolenta, infiltrados pulmonares; en la forma rinocerebral del aspergillus y la afección al sistema nervioso central con lesión necróticas grandes en paladar.

Las pruebas diagnósticas requieren cultivos de sangre, exudados, estudios de imagen y pruebas serológicas. Recientemente se han descrito pruebas serológicas por PCR para identificar antígenos de aspergillus o de candida circulantes con una alta especificidad y sensibilidad.

Tratamiento

La mayoría de los hongos responsables de las infecciones son sensibles a la anfotericina B a dosis de 1 mg/kg peso corporal en solución glucosada de 500 ml al 5%, administrada IV por 4 horas hasta alcanzar una dosis de 1 a 2 g. Se necesita vigilar la función hepática y renal y de acuerdo a resultados hacer ajustes en la dosis.

Azoles

Los mas frecuentemente utilizados son el fluconazol y el itroconazol.

El fluconazol es eficiente para *candida* y *cryptococcus neoformans* pero se desarrolla resistencia rápidamente contra aspergillus y mucor. Las dosis porcentual es de 400 mg/día. El itraconazol es activo contra candida y aspergillus. Actualmente se cuenta con un nuevo antimicótico de este grupo que es activo principalmente contra el *aspergillus*, es el voriconazol.

Virus

Las infecciones más frecuentes son las primarias por herpes simple y adenovirus o pueden ser por reactivación por virus herpes simple y citomegalovirus (CMV). El cuadro clínico del herpes simple es labial o de mucositis. El tratamiento preventivo es con aciclovir oral o parenteral. En cepas resistentes se puede utilizar ganciclovir o foscarnet.

El CMV es una infección frecuente en su forma primaria o de reactivación. Produce cuadros febriles con diseminación. El diagnóstico se hace a través de PCR determinando el antígeno PP65 o por cultivo. El tratamiento se hace con ganciclovir asociado o no a globulina hiperinmune o con foscarnet en casos resistentes al ganciclovir. El virus varicella zoster produce 30% de mortalidad y el tratamiento preventivo con aciclovir, reduce la mortalidad. Otra infección es por el virus sincicial respiratorio que tiene mortalidad de 80%. Los brotes se tratan con ribavirina sola o asociada a la inmunoglobulina.

Vacunas

Hay un interés creciente en el uso de vacunas en pacientes susceptibles con idea de protegerlos. Experiencia con las vacunas se han logrado en sujetos inmunocompetentes y los enfermos con enfermedades oncohematológicas son inmunodeficientes por la enfermedad principal o por los tratamientos utilizados. Para normar conducta en este aspecto: 1. consultar las recomendaciones actualizadas en el CDC Atlanta Advisory Committee sobre prácticas de inmunización. 2. evitar vacunas con organismos vivos a menos que se haya demostrado inocuidad, 3. tomar en cuenta que la

información sobre el uso de vacunas en inmunodeficientes es escasa. Ahora se recomienda el uso de vacunas con polisacáridos de meningococo. La tetravalente se puede aplicar a pacientes con trasplante de médula ósea alo o autólogo 12 y 24 meses después del trasplante y en pacientes con leucemia aguda. Otras vacunas que han utilizado en enfermos hematológicos son para H. Influenza, polivalente para neumococo.

Referencias

1. **Gallegos Cruz, R., Martínez Arriaga, G., Olvera Pérez de I., Soto Valle, F., Posada Galarza ME y González-Llaven, J.** Estudio de utilización de fármacos citostáticos y concomitantes. Informe de Servicio Social. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM y Hospital de Especialidades del CMN La Raza. 1997.
2. **Marines, G.** Informe del Departamento de Epidemiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, 1999.
3. **Barriga Angulo G, Castillo Torres P, Alarcón-Olivares N, Rojas-Molina L, Peredo López MA.** Patrones de susceptibilidad in vitro de organismos aislados en pacientes hospitalarios. Enfermedades infecciosas y microbiología, 1997, 17 (3), 79-82.
4. **Pizzo P, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR.** Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 6: 53-65.
5. **Donowitz GR.** Fever in the compromised host. *Inf. Dis. Clin. North Am.* 1996; 10 (1):129-48.
6. **Raad II, Bodey GP.** Infections complications of indwelling vascular catheters. *Clin. Inf. Dis.* 1992; 15:197-210.
7. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey PG, Brown AE, Edwards JE, Feld D, Pizoo Ph, Rolston KB, Sheney JL, Young LS.** 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clinical infections diseases.* 1997; 25:551-73.
8. **Sosa T.** Comunicación personal.
9. **Denning DW, Evans EGV, Kibbler CC, et al.** Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in hematological malignancy and solid organ transplantation. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1997; 16:424-436.