

Temas al día

Neutropenia febril

María Mar Cutillas-Pérez¹, Cristina Macía-Rodríguez², Lucía Santomé-Couto³, Javier de la Fuente-Aguado²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. España

²Servicio de Medicina Interna. Hospital POVISA. Vigo (Pontevedra). España

³Servicio de Oncología. Hospital POVISA. Vigo (Pontevedra). España

Recibido: 18/03/2020

Aceptado: 19/03/2020

En línea: 30/04/2020

Citar como: Cutillas-Pérez MM, Macía-Rodríguez C, Santomé-Couto L, Fuente-Aguado J de la. Neutropenia febril. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1): 42-44. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a15.

Cite this as: Cutillas-Pérez MM, Macía-Rodríguez C, Santomé-Couto L, Fuente-Aguado J de la. Febrile neutropenia. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Abr); 5(1):42-44. doi: 10.32818/reccmi.a5n1a15.

Autor para correspondencia: Cristina Macía-Rodríguez. cmacia@povisa.es

Palabras clave

- ▷ Neutropenia febril
- ▷ MASCC
- ▷ Talcott
- ▷ CISNE
- ▷ Tratamiento ambulatorio

Keywords

- ▷ Febrile neutropenia
- ▷ MASCC
- ▷ Talcott
- ▷ CISNE
- ▷ Outpatient treatment

Resumen

La quimioterapia deprime la mielopoyesis y afecta a la integridad de las mucosas gastrointestinales aumentando el riesgo de infecciones sistémicas por translocación de bacterias y hongos. La neutropenia febril es una complicación grave cuya tasa de mortalidad es de hasta el 11%. Es fundamental reconocer precozmente este cuadro e iniciar antibioterapia empírica de inmediato. En pacientes sin datos de gravedad, el tratamiento ambulatorio es igual de eficaz y seguro que el hospitalario.

Abstract

Most chemotherapy treatments have a negative effect in myelopoiesis and the integrity of gastrointestinal mucous membranes, increasing the risk of invasive translocation infections of bacteria and/or fungi. Neutropenic fever is a serious complication; its mortality rate varies from 11 % to 50 % in the case of severe sepsis or septic shock. It is essential to recognize this early and start empirical antibacterial therapy immediately. In patients with good prognosis criteria, outpatient treatment is an option to consider.

Puntos destacados

- ▷ La neutropenia febril tiene alta mortalidad, por lo que la evaluación del paciente debe ser precoz y se recomienda que la primera dosis del antibiótico se administre en los primeros 60 minutos.
- ▷ La elección del tratamiento antibiótico empírico, de la duración y del lugar de administración, depende de la gravedad del paciente.
- ▷ Se ha demostrado que, en pacientes con criterios de complicaciones de bajo riesgo, el tratamiento ambulatorio es igual de eficaz que el hospitalario, con menor riesgo de complicaciones y mejor aceptación del paciente.

Introducción

La neutropenia febril es una complicación grave que es necesario tratar con antibioterapia de manera precoz. Dicho tratamiento, en pacientes estables y sin complicaciones, se puede llevar a cabo de forma ambulatoria con la misma eficacia que en el hospital.

Historia clínica

Varón de 37 años que consulta por fiebre de 38 °C con escalofríos, tiritona, astenia, anorexia, odinofagia y dolor abdominal. Cinco días antes del inicio de la clínica, se administró el primer ciclo de quimioterapia con taxolifosfamidato-cisplatino por un seminoma testicular con adenopatías retroperitoneales.

En la exploración física: presión arterial (PA) 115/72 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) 80 lpm y temperatura 35,2 °C, aceptable estado general, eupneico. Destacaba mucositis orofaríngea con ulceración lateral de la lengua, sin candidiasis, y dolor difuso a la palpación abdominal en fosa ilíaca izquierda e hipogastrio.

El resto de exploración fue normal. En analítica destacaba: leucocitos 710/μl con 120/μl neutrófilos, plaquetas 93.000/μl y proteína C reactiva 3,5 mg/dl. El resto de parámetros y el análisis básico de orina y la radiología de tórax eran normales.

Evolución

Con el diagnóstico de neutropenia febril, se decidió hospitalizar al paciente e iniciar tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam (4,5 g/6 h), fluconazol (100 mg/24 h) y filgrastim (30 MU/24 h). Presentó mejoría progresiva, con resolución de la mucositis y normalización de las cifras de neutrófilos. Los hemocultivos extraídos fueron negativos. Se completó el tratamiento durante 7 días y fue dado de alta.

Ingresó nuevamente para la administración del segundo ciclo de quimioterapia y, durante el ingreso, comenzó con fiebre de 38,5 °C. En la exploración, destacaba: PA 86/59 mmHg, FC 95 lpm, temperatura 38,5 °C y flebitis en brazo derecho. En analítica, presentaba neutrófilos 130/μl. Se inició tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam (4,5 g/6 h), vancomicina (1 g/12 h) y filgrastim (48 MU/24 h). En hemocultivos, se aisló *Staphylococcus haemolyticus* resistente a oxacilina y sensible a vancomicina (CMI < 0,5) por lo que se continuó con el tratamiento antibiótico durante 7 días, con mejoría clínica y recuperación de la neutropenia.

Discusión y conclusiones

La neutropenia se define como una disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de 1.000 células/μl. Es grave cuando RAN ≤ 500 células/μl, y profunda cuando RAN ≤ 100 células/μl¹. El riesgo de infección es mayor cuando RAN < 500 células/μl durante más de 7 días. En la evaluación de un paciente con neutropenia febril es fundamental realizar una detallada anamnesis y exploración física en busca de signos o síntomas que orienten hacia el foco de la infección. En pacientes neutropénicos, las reacciones inflamatorias están disminuidas, de tal forma que un ligero eritema o sensibilidad en la zona de inserción de un catéter pueden ser la única evidencia de una infección grave. Todos los pacientes deben tener un análisis sanguíneo completo con bioquímica, hemograma, un análisis básico de orina y una radiografía de tórax. Se deben extraer dos pares de hemocultivos de diferentes sitios anatómicos (incluido un sitio periférico y de la luz del catéter venoso central), además de cultivos de orina, esputo o toxina de *Clostridium difficile* en función de la clínica predominante¹.

La evaluación de la gravedad del paciente debe incluir la valoración de los signos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y sepsis (FC, PA, nivel de alerta) y es fundamental determinar el RAN. Existen, además, escalas pronósticas; las más validadas y utilizadas son la de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (Tabla 1), la clasificación Talcott (Tabla 2) y el índice clínico de neutropenia febril estable o CISNE (Tabla 3), específica para pacientes con tumores sólidos².

Características	Valor
Síntomas del enfermo*: Sin síntomas/síntomas leves	5
Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión (TAS > 90 mmHg)	5
Sin EPOC	4
Tumor sólido o hematológico sin infección fúngica previa	4
No hospitalizado	3
Sin signos de deshidratación	3
Edad < 60 años	2
* Influencia del episodio de fiebre neutropénica en el estado general del enfermo	

Tabla 1. MASCC Score. La puntuación máxima es 26; una puntuación ≥ 21 indica bajo riesgo de complicaciones

Grupo	Características
I	Hospitalizados en el momento de la fiebre
II	No hospitalizados pero con comorbilidades
III	No hospitalizado pero con neoplasia no controlada
IV*	No hospitalizados con neoplasia controlada y sin comorbilidades
* El grupo IV se considera de bajo riesgo	

Tabla 2. Clasificación Talcott

Características	Valor
ECOG ≥ 2	2
Hiperglucemia de estrés	2
EPOC	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis grado ≥ 2	1
Monocitos < 200 mm ³	1

Tabla 3. CISNE Score

Se consideran pacientes de bajo riesgo aquellos con ausencia de signos de gravedad, no comorbilidades significativas, no SIRS ni sepsis grave, duración esperada de la neutropenia < 7 días y MASCC ≥ 21 puntos o CISNE 1-2 puntos¹. Los pacientes que cumplen con todos los criterios para tener bajo riesgo de complicaciones podrían ser tratados de forma ambulatoria (Figura 1). En ellos, los regímenes orales ambulatorios tienen la misma seguridad y eficacia que los intravenosos¹. Se debe administrar una primera dosis intravenosa observando su evolución durante 4-24 h¹, y realizar un seguimiento estrecho con control precoz de la cifra de neutrófilos. Se planteará el ingreso hospitalario si la fiebre persiste tras 2 días de tratamiento o ante nuevos signos o síntomas de infección. En cuanto a los regímenes antibióticos de elección, para los pacientes con neutropenia de bajo riesgo se recomienda la terapia empírica oral con una combinación de ciprofloxacino (750 mg/12 h) o levofloxacino (500 mg/12 h) y amoxicilina-clavulánico (500 mg-125 μg/8 h). En pacientes alérgicos a penicilinas, levofloxacino o moxifloxacino (400 mg/24 h) en monoterapia o asociado a clindamicina (300 mg/6 h)^{1,3}.

En los pacientes de alto riesgo, está indicada la monoterapia intravenosa con cefepima (2 g/8 h), meropenem (1 g/8 h), imipenem (500 mg/6 h) o piperacilina-tazobactam (4,5 g/6 h). Está indicado añadir vancomicina (1 g/12 h) o daptomicina (4 mg/kg/24 h) ante la sospecha de infección del catéter o de piel y tejidos blandos¹. Se debe considerar la cobertura antimicótica empírica con fluconazol (100-200/24 h) en pacientes de alto riesgo que tienen fiebre persistente tras 4-5 días, sin fuente identificada de fiebre o si hay signos evidentes de infección fúngica. Se debe administrar la primera dosis del antibiótico en los primeros 60 minutos de la llegada a Urgencias¹.

Nuestro paciente, en el primer ingreso, no reunía criterios de gravedad y tenía una puntuación MASCC de 24 puntos, por lo que una opción razonable hubiera sido continuar con el tratamiento de forma ambulatoria. Sin embargo, se optó por el ingreso hospitalario porque tenía una puntuación CISNE de 2, mucositis y neutropenia profunda de larga duración. Se eligió un agente betalactámico con actividad antipseudomónica, piperacilina-tazobactam y fluconazol, por la úlcera oral. Al no haber datos de gravedad, ni sospecha de infección por microorganismos grampositivos, no se añadió un segundo antibiótico. En el segundo ingreso, el paciente sí reunía criterios de gravedad, por lo que la única opción válida fue mantener el ingreso hospitalario y continuar el tratamiento antibiótico intravenoso. Presentaba una flebitis como posible origen de la infección y, por eso, se completó con vancomicina.

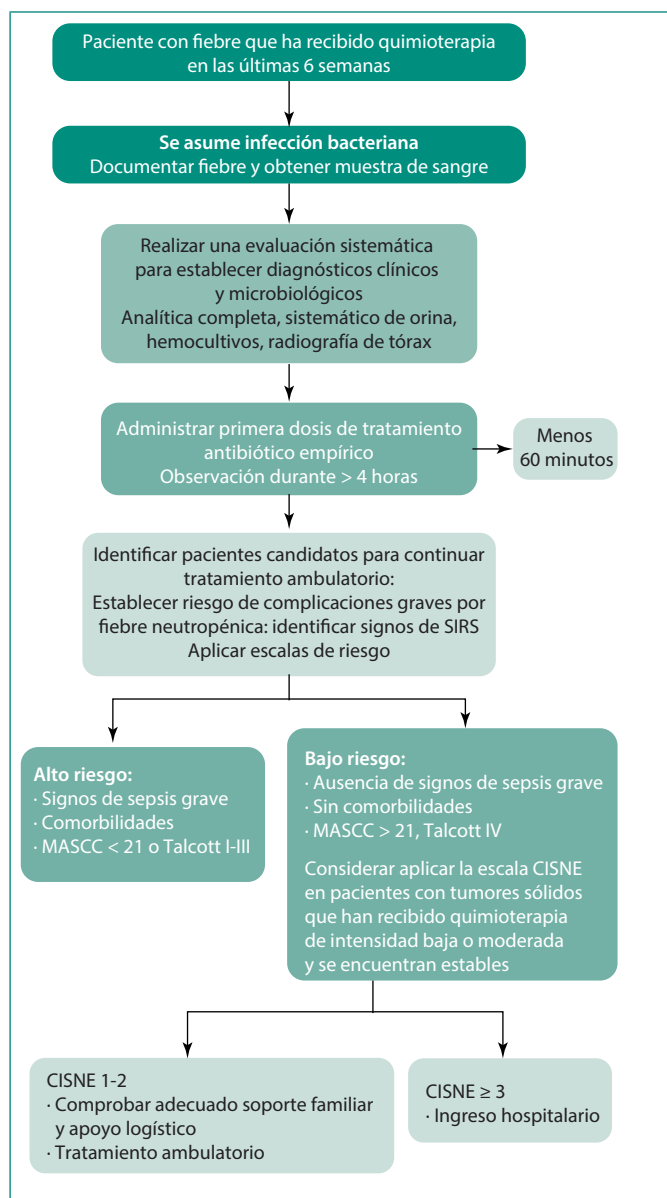


Figura 1. Algoritmo para el manejo ambulatorio de pacientes con fiebre neutropénica

En cuanto a la administración de los factores estimulantes de granulocitos (G-CSF), la American Society of Clinical Oncology y la National Comprehensive Cancer Network^{4,5} sugieren añadirlos en pacientes con alto riesgo de complicaciones o con factores que predicen mal resultado clínico (neutropenia esperada prolongada o profunda, edad superior a 65 años, sepsis, infección micótica invasiva, episodio previo de neutropenia febril o estar hospitalizado en el momento de la fiebre). En nuestro caso, el paciente recibió G-CSF en los dos ingresos porque presentaba neutropenia grave y de larga duración, y por estar ingresado en el momento de la fiebre.

Como conclusión, la neutropenia febril es una complicación frecuente y potencialmente mortal, el pronóstico del paciente depende de la gravedad del cuadro. En la mayoría de las ocasiones, está indicado el ingreso hospitalario. Aquellos pacientes con criterios de bajo riesgo y con buen soporte sociofamiliar pueden ser tratados de forma ambulatoria sin diferencias en los resultados clínicos.

Bibliografía

1. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Out-patient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 May 10; 36(14): 1443-1453. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6211.
2. Fonseca PJ, Carmona-Bayonas A, García IM, Marcos R, Castañón E, Antonio M, et al. A nomogram for predicting complications in patients with solid tumours and seemingly stable febrile neutropenia. *Br J Cancer.* 2016 May 24; 114(11): 1191-1198. doi: 10.1038/bjc.2016.118.
3. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 20; 36(30): 3043-3054. doi: 10.1200/JCO.18.00374.
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15; 52(4): e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073.
5. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. prevention and treatment of cancer-related infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Jul; 14(7): 882-913. doi: 10.6004/jnccn.2016.0093.