

# Manejo de la toxicidad de fármacos en pacientes hematológicas.

Dr. Ricardo Montenegro  
Sábado 23 de marzo, 2024  
Programa de educación  
Colegio de médicos y Cirujano

- No tengo conflicto de interés

# Tratamiento y prevención de síndromes de fiebre neutropénica en pacientes adultos con cáncer con bajo riesgo de complicaciones.



- Pacientes con cáncer que reciben **terapia antineoplásica citotóxica suficiente para afectar negativamente mielopoyesis y la integridad del desarrollo de la mucosa gastrointestinal** corren el riesgo de sufrir una **infección invasiva debido a bacterias u hongos** colonizadores que se trasladan a través de superficies de mucosa intestinal.
- Magnitud del componente de **respuesta inflamatoria mediado por neutrófilos puede estar atenuado** en pacientes neutropénicos, una **fiebre elevada puede ser el primer y único signo de infección.**

Sickles, E. A., Greene, W. H., & Wiernik, P. H. (1975). Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Archives of Internal Medicine*, 135(5), 715-719.

Frater, J. L. (2020). How I investigate neutropenia. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42, 121-132.

# Tratamiento y prevención de síndromes de fiebre neutropénica en pacientes adultos con cáncer con bajo riesgo de complicaciones.



- Es fundamental **reconocer tempranamente fiebre neutropénica y los síndromes de sepsis asociados** e iniciar terapia sistémica empírica con prontitud para **evitar la progresión a un síndrome de sepsis grave y posiblemente la muerte.**

Sickles, E. A., Greene, W. H., & Wiernik, P. H. (1975). Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Archives of Internal Medicine*, 135(5), 715-719.

Frater, J. L. (2020). How I investigate neutropenia. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42, 121-132.

# ¿Cómo investigamos neutropenia?

## CLASIFICACIÓN

Neutrófilos/ $\mu$ l	Clasificación
>1500	No neutropenia
1000-1500	Neutropenia leve
500-1000	Neutropenia moderada
< 500	Neutropenia grave
< 200	Neutropenia muy grave

**Neutropenia crónica grave:** recuento de neutrófilos inferior a  $500/\text{mm}^3$  en, al menos, tres hemogramas y durante un periodo de, al menos, tres meses.

# ¿Cómo investigamos neutropenia?



## Quimioterapia

- Neutropenia es una **complicación común de quimioterapia sistémica** debido a la toxicidad directa de **precursores de neutrófilos en MO.**
- Gravedad de neutropenia depende de **intensidad y régimen del tratamiento.**

# ¿Cómo investigamos neutropenia?

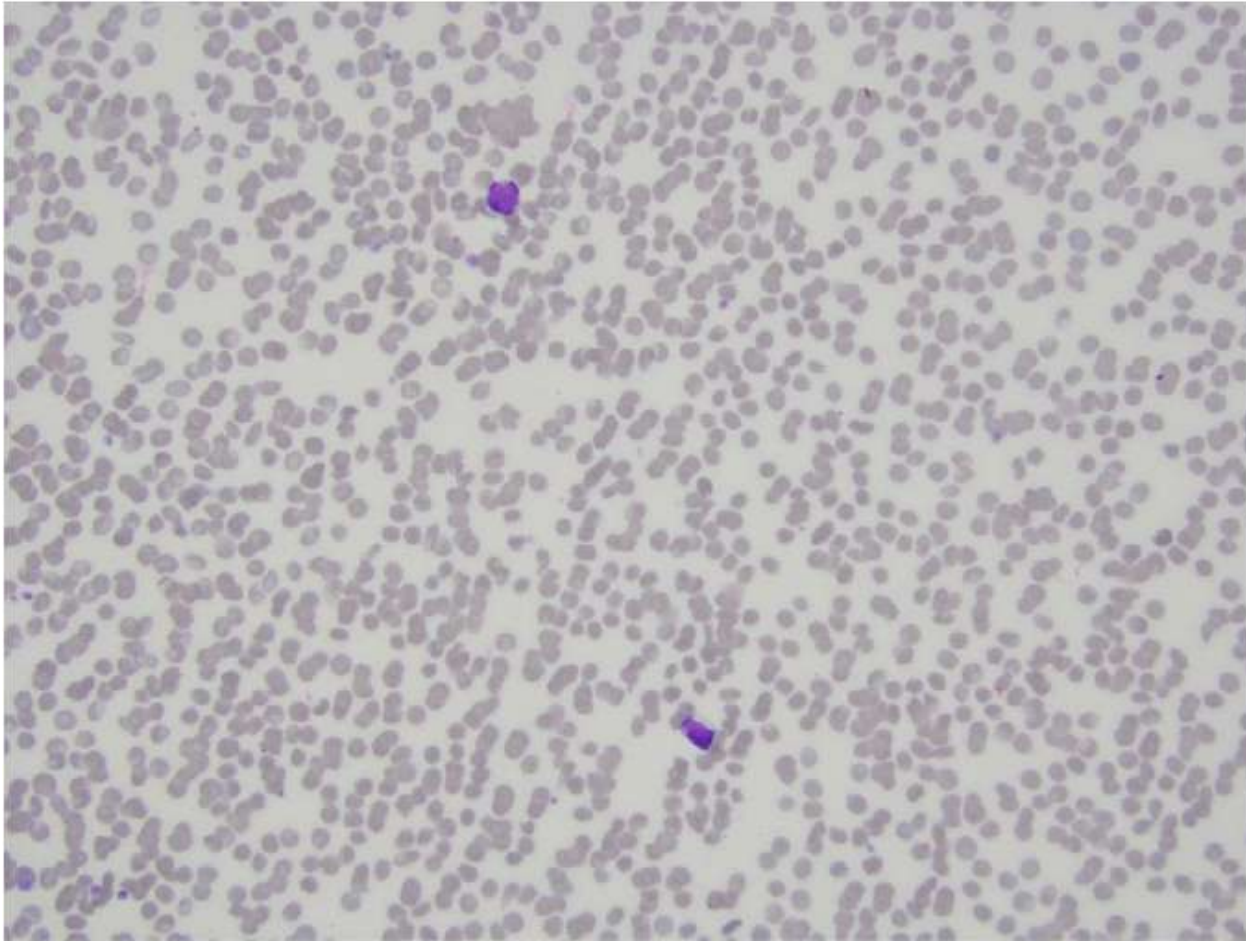


## Quimioterapia

- En pacientes con **poca reserva medular**, existe un alto riesgo de infección.
- En la mayoría de los casos, **la causa de la neutropenia es obvia y no es necesario ningún estudio dirigido**. Sin embargo, en situaciones en las que la neutropenia es inusualmente prolongada o grave, **puede estar indicada una biopsia de MO**.
- El tratamiento generalmente es de apoyo. En situaciones seleccionadas, puede ser necesario el **tratamiento con G-CSF**.

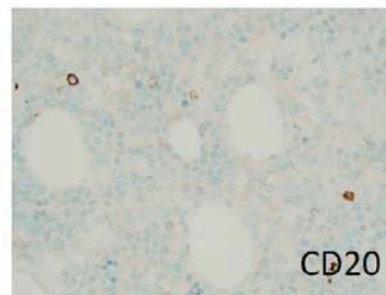
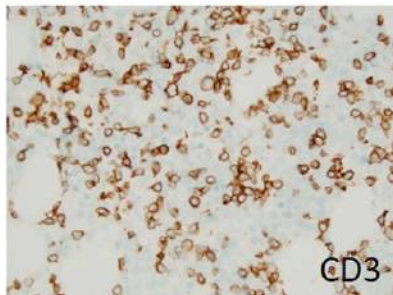
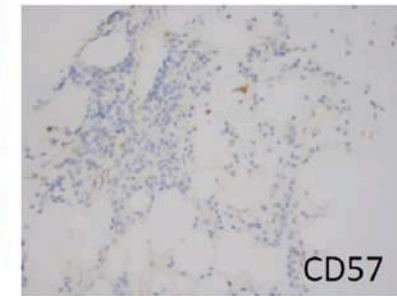
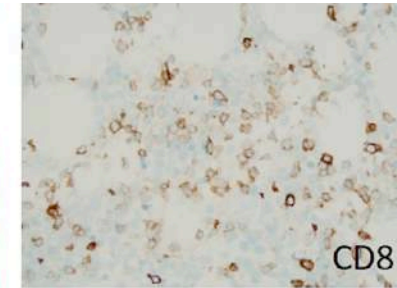
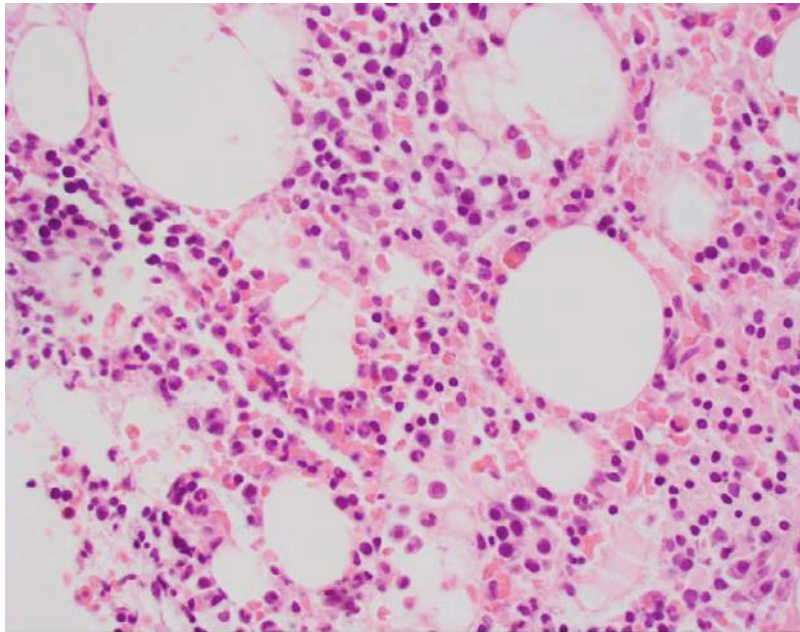
# Frotis de sangre periférica

## Neutropenia grave





# Médula ósea cargada de linfocitos y pocos neutrófilos

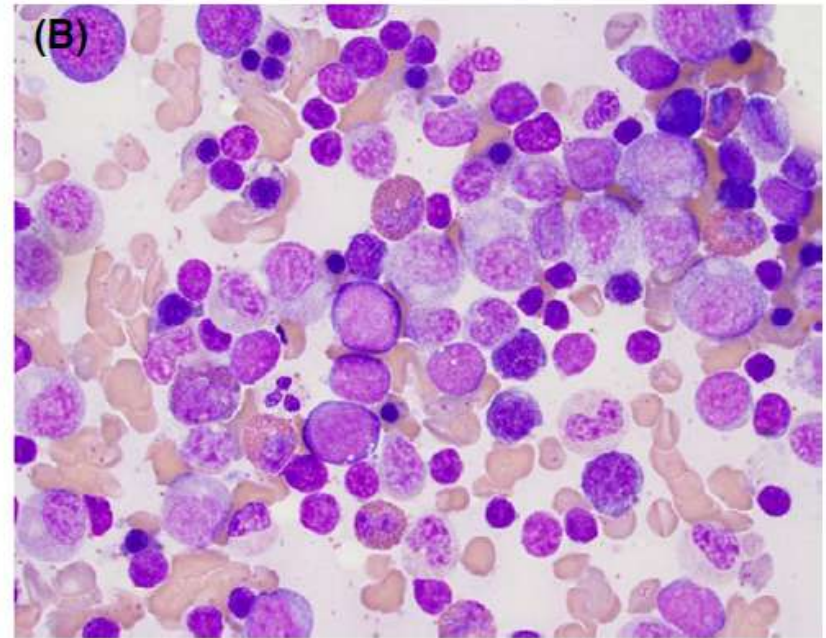
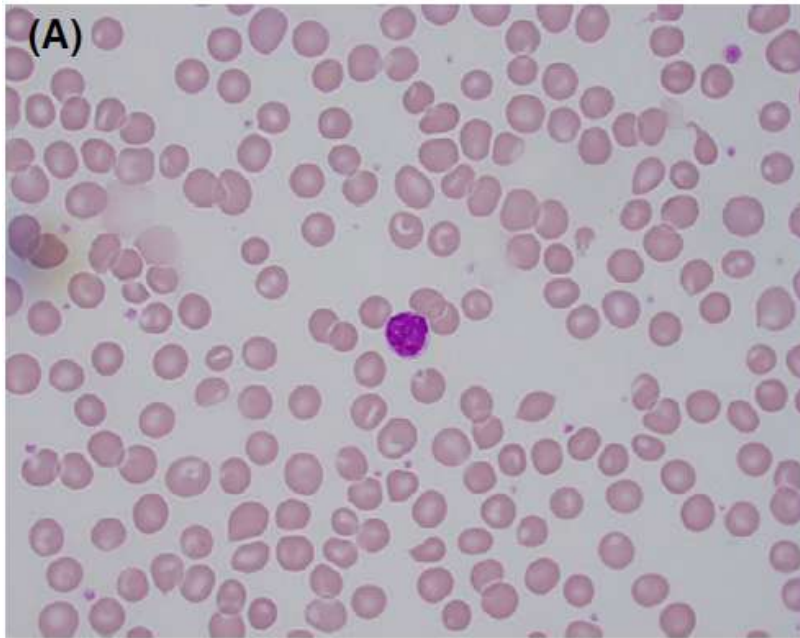


# Laboratorio clínico proporciona aportes invaluableles:



- **Leucograma** (en serie).
- Revisión morfológica de **frotis de sangre periférica**.
- **Pruebas dirigidas al estado inmunológico**, trastornos vasculares del colágeno.
- Cultivo por bacterias y hongos e **Infecciones virales**.
- **Biopsia de MO** (particularmente en adultos con neutropenia reciente aparición,

# Laboratorio clínico proporciona aportes invaluableles:



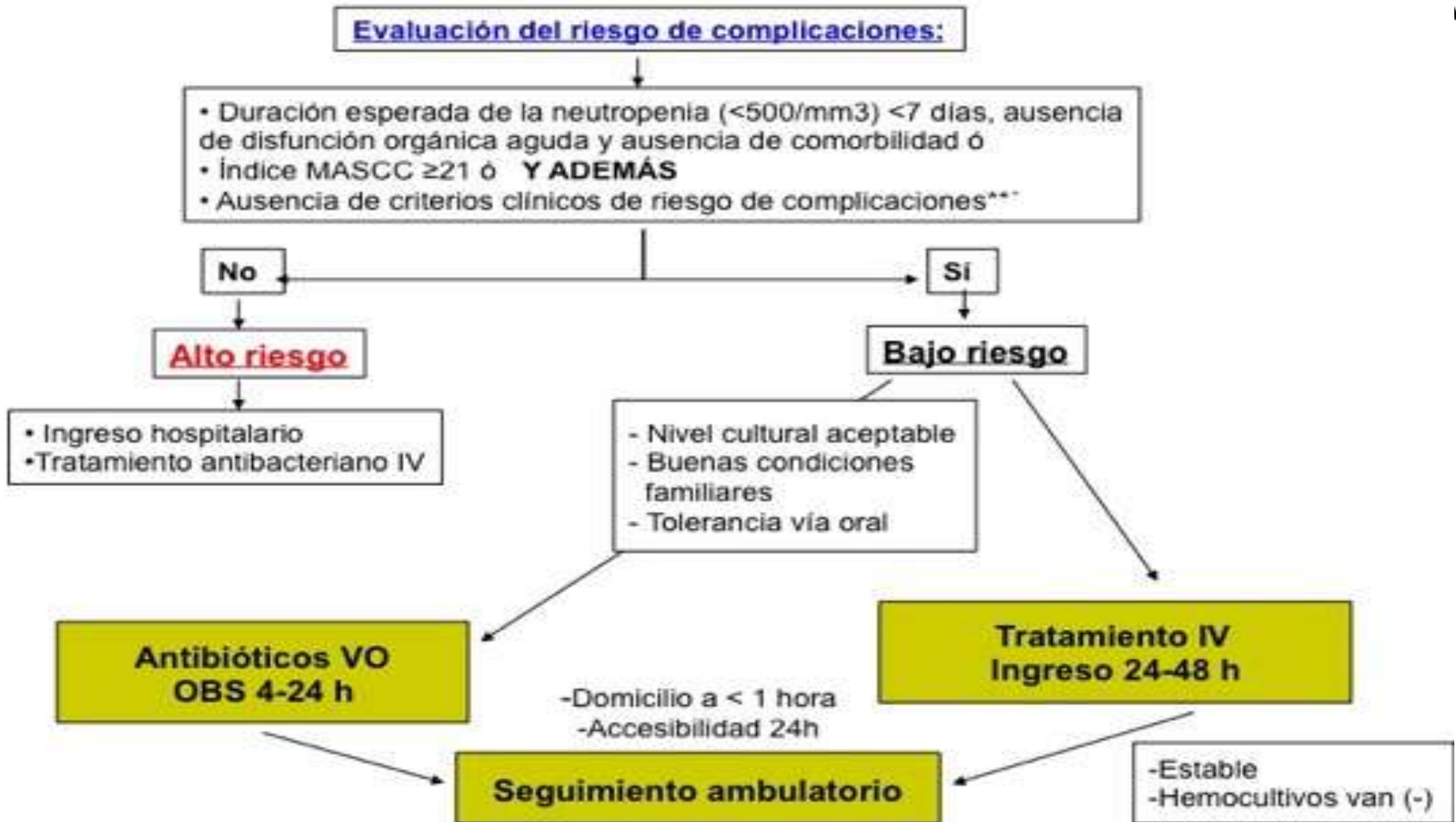
# PET-CT o TAC



# Algoritmo de neutropenia



ASOCIACIÓN COSTARRICENSE DE HEMATOLOGÍA



\*\*Criterios clínicos de riesgo: aparición de alteraciones o empeoramiento de cualquiera de los siguientes: disfunción orgánica, comorbilidad, alteración de signos vitales, síntomas o signos clínicos, infección focal documentada, datos analíticos o de imagen

# Fiebre

- En pacientes neutropénicos se define como una temperatura oral única de  $\geq 38,3$  °C (101 °F) o una temperatura de  $\geq 38,0$  °C (100,4 °F) sostenida durante un período de una hora

Pacientes con fiebre neutropénica inducida por quimioterapia que tienen un alto riesgo de sufrir complicaciones graves.

- **Signos de sepsis grave o shock séptico** (p. ej., inestabilidad hemodinámica, cambios recientes en el **estado mental, disfunción respiratoria, oliguria**)
- **Mucositis oral o gastrointestinal** que interfiere con la deglución o causa diarrea intensa.



**Pacientes con fiebre neutropénica inducida por quimioterapia que tienen un alto riesgo de sufrir complicaciones graves.**

- **Síntomas**  
**gastrointestinales, que incluyen dolor abdominal, náuseas y vómitos o diarrea.**
- **Infección del catéter intravascular, especialmente infección del túnel del catéter**





Pacientes con fiebre neutropénica inducida por quimioterapia que tienen un alto riesgo de sufrir complicaciones graves.

- Nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia.
- Enfermedad pulmonar crónica subyacente
- Infección compleja en momento de presentación.



**Pacientes con fiebre neutropénica inducida por quimioterapia que tienen un alto riesgo de sufrir complicaciones graves.**

- **Infección compleja en momento de presentación.**



# Variedad de patógenos encontrados en pacientes neutropénicos febriles.

<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Enterobacter</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Citrobacter</i> spp
<i>Acinetobacter</i> spp
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Gram-positive bacteria</b>
Coagulase-negative staphylococci
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterococcus</i> spp
Viridans group streptococci
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Other bacteria</b>
<i>Clostridioides difficile</i>
Anaerobes
Mycobacteria
<b>Fungi</b>
<i>Aspergillus</i> spp
<i>Candida</i> spp

<i>Proteus</i> spp
<i>Haemophilus</i> spp
<i>Serratia</i> spp
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>
<i>Legionella</i> spp
<i>Moraxella</i> spp
<b>Gram-positive bacteria</b>
<i>Bacillus</i> spp
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Stomatococcus</i> spp
<i>Corynebacterium jeikeium</i>

<i>Cryptococcus</i> spp
<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Coccidioides</i> spp
Mucorales
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (formerly <i>P. carinii</i> )
<b>Viruses</b>
Herpes simplex virus 1,2
Varicella-zoster virus
Cytomegalovirus
Epstein-Barr virus
Human herpesvirus 6
Enteroviruses
Respiratory syncytial virus
Influenza virus
Parainfluenza virus
<b>Other</b>
<i>Babesia</i> spp
<i>Plasmodium</i> spp (the cause of malaria)
<i>Toxoplasma</i> spp
<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Nocardia</i> spp

# Riesgo de neutropenia



- **Hematólogo u oncólogo y médicos no especialistas deben instruir a pacientes y sus familias para que informen a los médicos en el entorno de triaje sobre la quimioterapia reciente, y los proveedores en el entorno de triaje deben preguntar a los pacientes con cáncer que no ofrecen esta información sobre la quimioterapia reciente.**

# Riesgo de neutropenia

- Recuento agudo neutrófilos (RAN) se puede estimar basándose en momento del episodio febril después de **primera dosis de la quimioterapia citotóxica actual o a partir de una medición de laboratorio del RAN a partir de un hemograma completo.**
- Conocimiento de que se espera que el RAN alcance su nadir de **<500 células/microl en una mediana de 12 a 14 días desde el día 1 de quimioterapia** puede guiar al médico hacia el índice correcto de sospecha.

# Factores a considerar al evaluar el riesgo de un episodio de fiebre neutropénica en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica por cáncer

Factors related to	Factor	Effect on risk
Patient characteristics	▪ Advanced age	▪ Risk increases if age $\geq 65$ years <sup>[1]</sup>
	▪ Performance status	▪ Risk increases if ECOG performance score $\geq 2$ <sup>[1]</sup>
	▪ Nutritional status	▪ Risk increases if albumin $< 35$ g/L <sup>[2,3]</sup>
	▪ Prior neutropenic fever episode	▪ Risk in cycles 2 to 6 is fourfold greater if neutropenic fever episode occurs in cycle 1 <sup>[4]</sup>
	▪ Comorbidities	▪ Neutropenic fever odds increase by 27, 67, and 125% for one, two, or three or more comorbidities, respectively <sup>[1,5]</sup>

- **Fiebre en un paciente neutropénico debe considerarse una emergencia médica.**
- **Debe realizarse pronto (p. ej., dentro de los 15 minutos) después de la clasificación de los pacientes que presentan fiebre neutropénica dentro de las seis semanas posteriores a haber recibido quimioterapia para tratar una enfermedad maligna**

# TERAPIA EMPÍRICA

## Principios generales

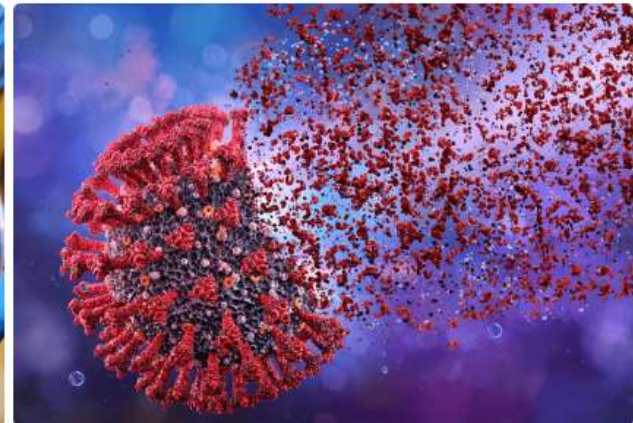
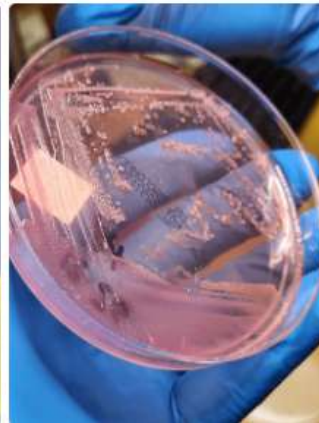
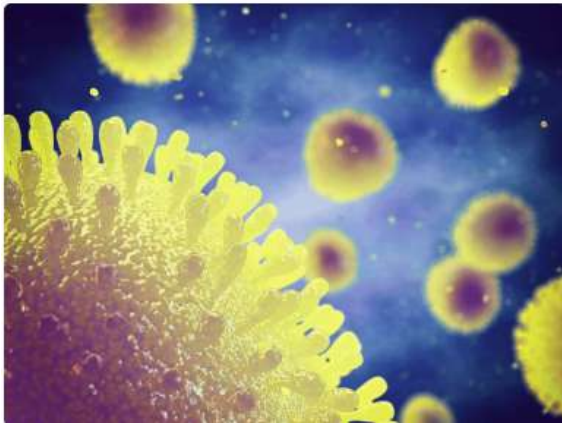
- **Antibacterianos de amplio espectro deben administrarse lo antes posible (dentro de 60 minutos posteriores a selección) y en dosis completas, ajustadas a la función renal y/o hepática.**





# TERAPIA EMPÍRICA

- El objetivo de terapia empírica es cubrir el espectro de los patógenos más probables y virulentos que pueden causar rápidamente una infección grave o potencialmente mortal en pacientes neutropénicos.



<https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adult-cancer-patients-at-low-risk-for-complications>

# TERAPIA EMPÍRICA



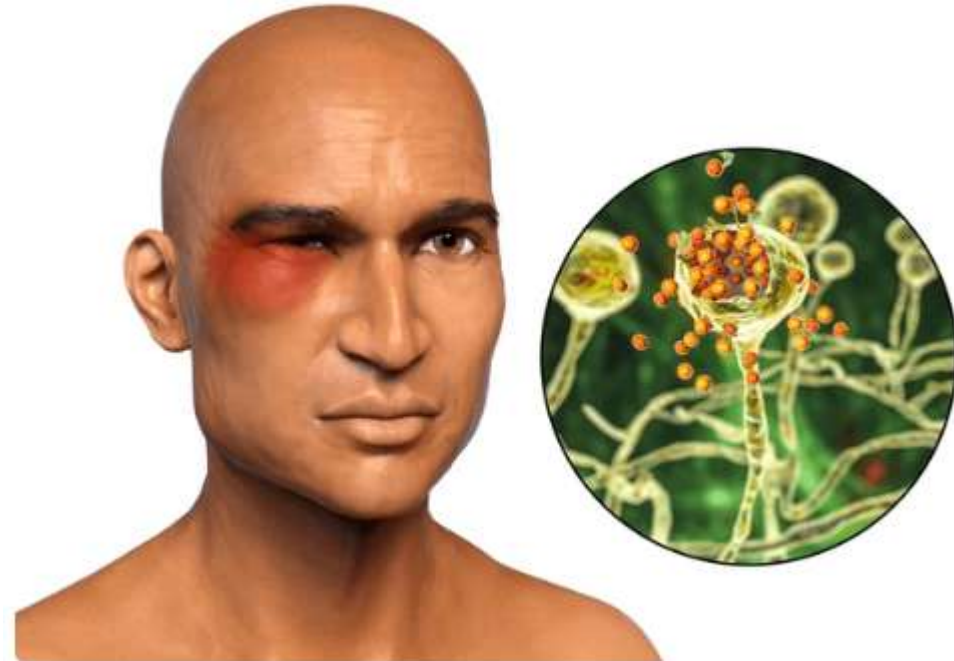
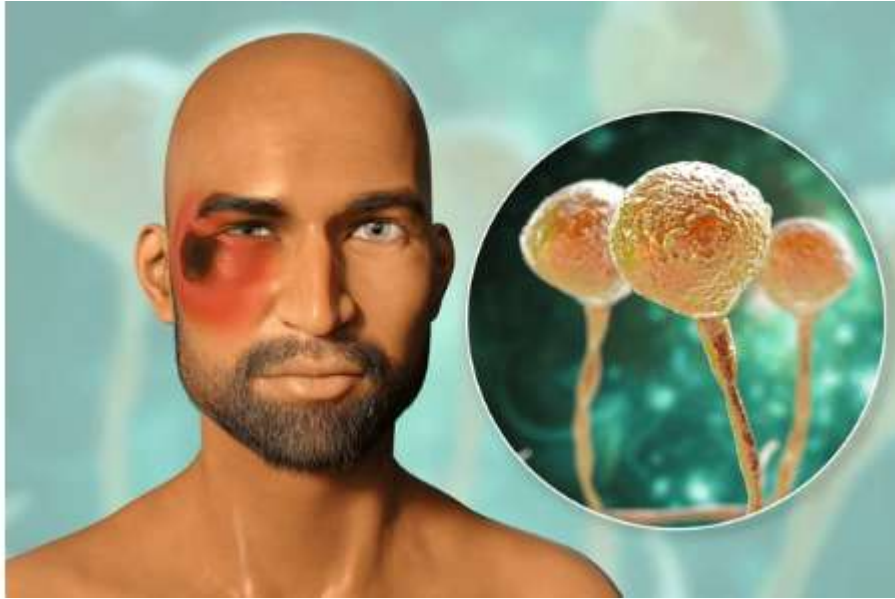
- La selección inicial de antibióticos debe guiarse por la **historia del paciente**, alergias, síntomas, signos, uso reciente o simultáneo de antibióticos y datos de cultivo, y el conocimiento de los patrones de susceptibilidad de los patógenos nosocomiales institucionales.
- Lo ideal es que antibióticos sean **bactericidas y se administren a través de puertos alternos de los catéteres venosos centrales**, si están presentes.

# Fisiopatología



- Fiebre neutropénica ocurre cuando un paciente neutropénico **se encuentra con un patógeno infeccioso**.
- Pacientes pierden o tienen inmunidad debilitada para defenderse de **infecciones en este estado inmunocomprometido**.

# Fisiopatología



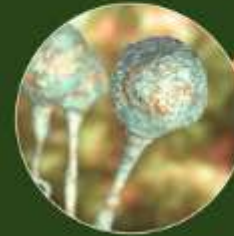
<https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adult-cancer-patients-at-low-risk-for-complications>

# Fisiopatología



- **Barreras del huésped, como revestimiento mucoso del tracto gastrointestinal o senos paranasales, pueden dañarse, lo que deja al huésped expuesto a la invasión de un patógeno infeccioso.**
- **Aproximadamente 1% de pacientes sometidos a quimioterapia y radiación experimentan esta complicación.**

# Fisiopatología



# Toxicidad de antibióticos antimicóticos y antivirales



- Alteraciones en estado redox del glutatión hepático, un aumento en glutatión oxidado y, a su vez, **inhibición de reducción microsomal del epóxido de vitamina K con hipoprotrombinemia y hemorragia.**
- Probablemente, en comparación con otras cefalosporinas, **cefotaxima tiene menos probabilidades de provocar coagulopatías y pseudocolelitiasis.**

# Toxicidad de antibióticos antimicóticos y antivirales



- Como ocurre con la mayoría de los antibióticos betalactámicos, **cefalosporinas de tercera generación generalmente se toleran bien y se caracterizan por tener un perfil de toxicidad bajo.**
- Sin embargo, algunos perfiles de toxicidad pueden ser particularmente graves.
- Por ejemplo, existen informes de **coagulopatías que provocan hemorragias con el uso de cefalosporinas de tercera generación.**

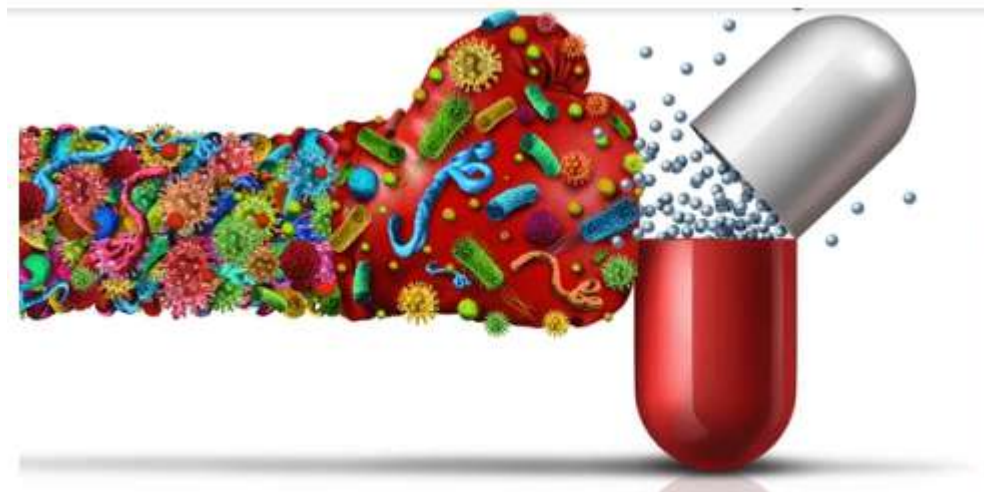
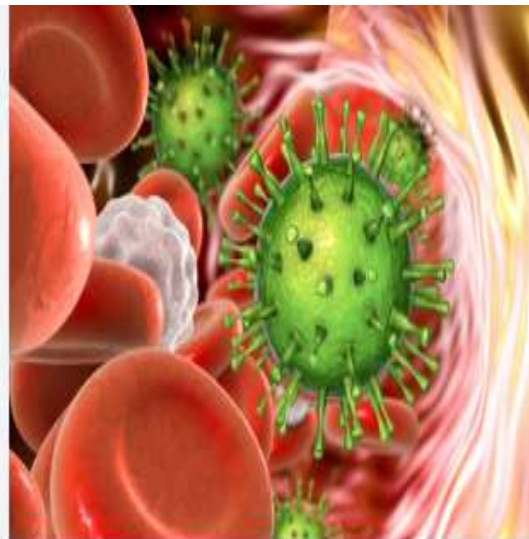
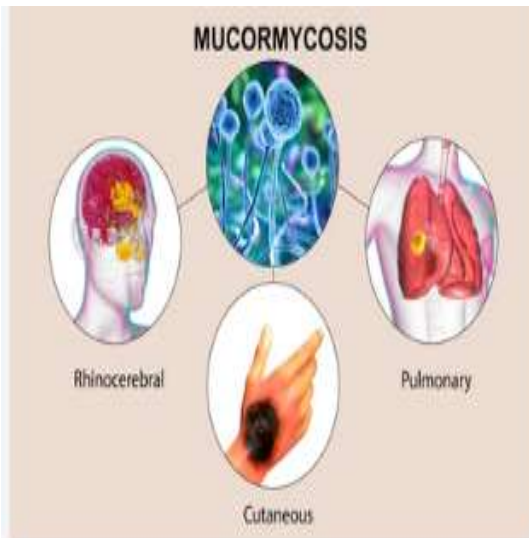


# Toxicidad

- Al igual que otras clases y subclases de antibióticos, el uso de cefalosporinas de tercera generación puede exponer al paciente **al riesgo de sobreinfección.**
- También existen reportes de **colitis pseudomembranosa inducida por *Clostridium difficile*** con el uso de cefalosporinas de tercera generación.
- Se han observado reacciones **de hipersensibilidad, aunque las reacciones alérgicas graves son poco comunes.**
- La incidencia de **alergia** a las cefalosporinas es aproximadamente del **1 al 3% de la población general.**

# Toxicidad

- Son posibles **anemias hemolíticas y trombocitopenias inmunomediadas**, en que cefalosporinas actúan como **hapteno** y potencialmente pueden provocar reacciones de anticuerpos.
- Pacientes con hipersensibilidad a cefalosporinas pueden **provocar una reacción anafiláctica y se tratan con antihistamínicos, corticosteroides, epinefrina o vasopresores.**



# Supervisión

## Resistencia antibiótica



- CDC, resistencia a antibióticos debido **al uso excesivo, prescripción inadecuada y el uso agrícola extensivo** es uno de los mayores desafíos de salud pública de nuestro tiempo.
- Mecanismos de resistencia a las **cefalosporinas son múltiples.**

# Supervisión

## Resistencia antibiótica



- Por ejemplo, la producción extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL-E) y la sobreexpresión de cefalosporinasa AmpC (AmpC-E) son **los mecanismos utilizados por Enterobacteriaceae.**
- Casi exclusivamente en el **entorno hospitalario**, hay pruebas de un mayor número de cepas de EBSL en la comunidad.
- Otra preocupación importante es la aparición de enterobacterias resistentes a las cefalosporinas de tercera generación en **recién nacidos gravemente enfermos ingresados en UCI neonatales.**

# Preguntas comentarios

