

CUIDADOS CRÍTICOS

SESION CLINICA DE FORMACIÓN CONTINUADA
CHGUV
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA REANIMACIÓN Y TERAPÉUTICA
DEL DOLOR
8 de Julio 2008
Dr. José Tatay, Dra. M^a Angeles Soldado



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA



CASO CLINICO

- Varón de 25 años diagnosticado de leucemia aguda, con aplasia medular secundaria al tratamiento quimioterapico que ingresa en Reanimación por insuficiencia respiratoria aguda por legionella

LEUCEMIA

- Proliferación neoplásica de células hematopoyéticas **inmaduras**.
- Disminución progresiva de las células sanguíneas normales de las 3 series.

- Agudas,
% Blastos

| | |
|-------------------|-------------|
| Sangre Periférica | $\geq 15\%$ |
| Médula ósea | $\geq 20\%$ |

- Incidencia

- 50% de todas las leucemias; 3% de todas las neoplasias.
- Linfoblásticas predominan <15a
- Mieloblástica → adulto

INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

- Es una de las complicaciones más frecuentes del paciente con cáncer.
- Situación clínica de gravedad; alta morbimortalidad.
- Riesgo de infección depende fundamentalmente de la duración y la intensidad de la neutropenia.
- Es fundamental:
 - evaluar cuáles son los patógenos involucrados con mayor probabilidad
 - iniciar el tratamiento empírico más adecuado, cuanto antes.
 - es posible el manejo domiciliario en el grupo de pacientes considerado de “bajo riesgo”.

INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

- **Gran susceptibilidad a las infecciones; mayor gravedad y progresión rápida.**
- **Ausencia de signos y síntomas clásicos de la infección.**
 - la neutropenia reduce los fenómenos de inflamación → menor expresión clínica y radiológica de algunas infecciones.
 - Por ello algunos pacientes empeoran clínica y/o radiológicamente coincidiendo con la recuperación de cifras adecuadas de neutrófilos.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

- Antecedentes personales, H^a clínica.
- Exploración física.
- Pruebas complementarias
 - Datos de laboratorio.
 - Radiodiagnóstico, Rx Torax, TAC,
- **El inicio precoz de la Antibioterapia de amplio espectro adaptada al riesgo del paciente es crucial.**

EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE NEUTROPÉNICO CON FIEBRE

➤ Anamnesis y la exploración física

- 1) Descartar causas de fiebre de origen no infeccioso.
- 2) Buscar el posible foco de la infección.
 - los pulmones, los catéteres venosos, la región periodontal, la mucosa orofaríngea, el tercio inferior del esófago, el colon (especialmente en la región cecal), la región perianal, los lugares de punción cutánea (punción esternal) y la rg. periungueal.
- 3) Plantearse los microorganismos más probables.
- 4) Prever las posibles complicaciones.

MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES

Tabla 2. Distribución de 275 microorganismos aislados de 835 pacientes con neutropenia y fiebre (Sanz, MA. 40th ICAAC, Toronto 2000).

| Microorganismos grampositivos | n (%) | Microorganismos gramnegativos | n (%) |
|---|-------------------|-------------------------------|--------------|
| <i>Staphylococcus coagulasa negativos</i> | 86 (31,1) | <i>Escherichia coli</i> | 62 (22,5) |
| <i>Streptococcus grupo viridans</i> | 26 (9,5) | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 16 (5,8) |
| <i>Corynebacterium spp.</i> | 15 (5,5) | <i>Klebsiella spp.</i> | 15 (5,5) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 11 (4) | <i>Enterobacter spp.</i> | 7 (2,5) |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 7 (2,5) | <i>Acinetobacter spp.</i> | 6 (2,9) |
| Neumococos | 3 (1,1) | Otros ² | 11 (4) |
| Otros ¹ | 10 (3,6) | | |
| Total | 158 (57,5) | Total | 1 1 7 |

Tabla 1. Bacterias causantes de infección en el paciente neutropénico.

| Tinción de Gram | Frecuentes (>5%) ¹ | Menos frecuentes (<5%) ¹ | Excepcionales (<1%) ¹ |
|---|--|--|---|
| Grampositivas (60% a 70%) nes | <i>Estafilococos coagulasa negativos</i> <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i> | <i>Bacillus cereus</i> <i>Listeria monocytogenes</i> |
| | <i>Streptococos del grupo viridans</i> ² | <i>Streptococos del grupo A</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium spp.</i> ³ | Otros ⁴ |
| Gramnegativas (30% a 40%) res ⁵ | <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> | Otras enterobacterias ⁶ <i>Capnocytophaga spp.</i> | <i>Aeromonas spp.</i> BGN no fermentadores |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Legionella spp.</i> |

J.A. García Rodríguez¹, M. Gobernado¹, M. Gomis¹, J. Mensa¹, J. Picazo¹, J. Prieto¹, E. Carreras², R. de la Cámara² y M.A. Sanz²

¹Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ); ²Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH)

CAUSAS DE FIEBRE NO INFECCIOSA

TRANSFUSION

TEP

FÁRMACOS

INFARTO ESPLÉNICO

ENFERMEDAD DE BASE

ICC

HEMATOMA

INSUFICIENCIA
SUPRARRENAL

CAUSAS DE FIEBRE NO INFECCIOSA

➤ Primeras 6h postransfusional

Incluso en pacientes trombopénicos
con TTPa prolongado

Hipersensibilidad

Leucemia aguda
E. Hodgkin

Poco frecuente.
Responde a tratamiento
con diuréticos

Localización más frecuente SNC

Secundaria a la retirada de
corticoesteroides

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

➤ HEMOGRAMA, IONOGRAMA, FUNCION RENAL Y HEPÁTICA.

➤ HEMOCULTIVOS : sólo el 30% bacteriemia

- VENA PERIFÉRICA
- SANGRE POR CATETER

➤ URINOCULTIVOS

➤ OTRAS:

- PCR, coagulación,
- Tinción gram y cultivo de muestras de cualquier foco accesible y con sospecha de infección:
 - Lesiones cutáneas y de mucosas, frotis nasal, rectal, orofaringe, BAS, tinciones y cultivos para hongos....

INDICACIÓN DE TRATAMIENTO EMPÍRICO ANTIMICROBIANO

CIFRA DE NEUTRÓFILOS $< 1000/\mu\text{l}$

+

- $\geq 38^{\circ}$ no atribuible a otras causas no infecciosas
 - Cualquier signo o síntoma de infección

Fiebre

Lesiones cutáneas

Dolor localizado

Hipotensión

Signos de hipoperfusión tisular

Hiperventilación con alcalosis respiratoria

TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL

➤ MONOTERAPIA BETALACTÁMICOS:

| | |
|---------------------------------|-------------------|
| CEFEPIMA | 2G / 8H IV |
| PIPE-TAZO | 4G/6H IV |
| MEROPENEM / IMIPENEM | 1G/8H IV |

INDICACIONES DE TERAPIA COMBINADA

Sospecha de infección por cateter
Colonización Sf Aureus MR
Mucositis

GLUCOPÉPTIDO
Vancomicina 1g/12h
Teicoplanina 400mg /24h

Infección focal
BGN no fermentador (Pseudomona
A. Acinetobacter)
Han recibido tratamiento con
Blactamico en el último mes.

AMINOGLUCOSIDO
Amikacina 15
mg/kg/24h iv

D(x) sepsis grave, shock séptico,
distrés
Alergia a Blactámicos

Glucopéptido
+
Aminoglucósido

FIEBRE PERSISTENTE TRAS 5-7 DIAS DE TRATAMIENTO Y/O 2º EPISODIO FEBRIL

- Añadir Caspofungina o Voriconazol
- Factores de crecimiento hematopoyético: G-CSF, GM-CSF
- Cambio de catéter
- Cirugía; solo si progresión local de la infección o sepsis grave que no responde ATB
- Descartar otras causas de fiebre:
 - Infección no bacteriana
 - Fúngicas: Candidiasis, Aspergilosis
 - Víricas: CMV VHS,
 - Mycobacterias: clostridium difficile
 - Etiología no infecciosa

DURACIÓN del tratamiento después de la apirexia

C
L
I
N
I
C
A
M
E
N
T
E
E
S
T
A
B
L
E

Neutrófilos > 500/ μ l

Mínimo 7 DIAS
+
5 DIAS

Neutrófilos 100-500/ μ l

MANTENER ANTIBIOTERAPIA
HASTA N>500/ μ l

TRATAMIENTO DOMICILIARIO

➤ Pacientes de bajo riesgo

- **Neutropenia < 1000 / μ l, < 10días**
- **<60años**
- **Sin criterios de sepsis grave**
- **Ausencia de:**
 - Foco
 - Comorbilidad (DM, IR)
 - Infecciones en episodios previos de neutropenia
 - Otras causas de inmunosupresión
 - Neoplasia no controlada (LA)

EPIDEMIOLOGÍA

Infección respiratoria

- CAP (NAC): neumonía adquirida en la comunidad que requiere ingreso hospitalario.
- HAP: >2 días de ingreso
- VAP: pacientes sometidos a VMI durante un periodo \geq 24h que presentan un primer cultivo +
- HCAP: hemodialisis, quimioterapia, cuidados médicos diagnóstico-terapéuticos...

EPIDEMIOLOGIA

| TIPOS | PREVALENCIA | MORTALIDAD | Patogenos |
|-------|-------------|------------|-----------|
| NAC | 50% | 10% | Neumococo |
| | | | Sf.Aureus |
| HCAP | >20% | 19.8% | AUREUS |
| HAP | | 18.8% | AUREUS |
| VAP | | 29.3% | AUREUS |

TABLA 5. Factores de riesgo en relación con enfermedad de base

| Alto riesgo | Riesgo moderado | Bajo riesgo |
|----------------------------|---------------------|----------------------------|
| Neutropenia > 14 días | 7-14 días | < 7 días |
| Neoplasia hematológica | Tumor sólido | Tumor sólido |
| Neoplasia activa | | Remisión |
| TPH alogénico | TPH autólogo | Quimioterapia convencional |
| Comorbilidad significativa | Mínima comorbilidad | Sin comorbilidad |
| Inestabilidad clínica | Estable | Estable |

TPH: trasplante hematopoyético.

FACTORES DE RIESGO INDIVIDUAL

- Tratamiento previo con corticosteroides,
- Inmunosupresores,
- Neoplasias,
- Trasplantes
- Diálisis.
- Otros:
 - sexo masculino, la edad superior a 50 años, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hábito tabaquico, la diabetes y el enolismo

FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD

➤ Tipo de cancer: leucemia → 14.3%

➤ Patogeno responsable

- Aspergilosis → 39.2%
- Candidiasis → 36.7%
- Sepsis GN → 33.9%
- Neumonia → 26.5%
- Sepsis GP → 21.2%

➤ Comorbilidad

- **Bacilo gram negativo intracelular.**
- **El serogrupo 1 el más implicado en neumonías.**
- **Constituye uno de los tres agentes etiológicos mas comunes de las neumonías comunitarias.**
- **Solo el 3% de los casos aislados son correctamente diagnosticados.**
- **10% neumonías extrahospitalaria que ingresa en UCI**
- **Factores de riesgos:**
 - **Enfermedad pulmonar crónica**
 - **Fumador habitual**
 - **Edad avanzada**
 - **Estados de inmunosupresión.**
 - **Tratamiento con corticoides**

Trabajo sobre 3254 pacientes infectados, las variables relacionadas directamente con mortalidad fueron⁽¹⁾:

- Edad, sexo masculino.
- Adquisición nosocomial.
- Tratamiento inmunosupresivo.
- Necesidad de diálisis durante infección

Varios trabajos sugieren que la evolución es peor en pacientes inmunodeprimidos ^(2,3).

Mortalidad

- 5% Pacientes no inmunodeprimidos
- 80% Pacientes inmunocomprometidos

1.- Marston BJ, et al. Surveillance for legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality. Arch Intern Med 1994; 154:2417-22 2.- Kirby BD, et al. Legionnaires' disease: report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1980;59:188-205. 3.- Ruf B, et al. Incidence and clinical features of community-acquired legionellosis in hospitalized. Eur Respir J 1989;2:257-62..

CUADRO CLÍNICO

➤ Inicio brusco y afectación estado general.

➤ Fiebre elevada (predominio matutino).

➤ Tos no productiva.

➤ Manifestaciones extrapulmonares

↪ Vómitos y diarreas.

↪ Confusión mental.

↪ Hiponatremia <135 .

↪ ↑ CK y transaminasas.

COMPLICACIONES

✗ Respiratorias

✗ IOT + VM.

✗ Otras...

✗ No respiratorias

✗ Insuf Renal.

✗ Shock séptico.

Table 5. Respiratory and nonrespiratory complications and mortality among patients with legionella pneumonia.

| Complication | No. (%) of deaths among patients | | <i>P</i> value |
|------------------------|-------------------------------------|-------------------------|----------------|
| | With complication | Without complication | |
| Respiratory | | | |
| Respiratory failure | 7/41 (17.1) | 2/37 (5.4) | NS |
| Mechanical ventilation | 3/5 (60) | 6/73 (8.2) | .0005 |
| Pleural empyema | 1/3 (33.3) | 8/75 (10.7) | NS |
| Pulmonary cavitation | 1/4 (25) | 8/74 (10.8) | NS |
| Bilateral infiltrate | 3/18 (16.7) | 6/60 (10) | NS |
| Pleural effusion | 4/19 (21.1) | 5/59 (8.5) | NS |
| Nonrespiratory | | | |
| Acute renal failure | 5/9 (55.6) | 4/69 (5.8) | <.0001 |
| Hemodialysis | 1/4 (25) | 7/73 (9.6) | NS |
| Shock | 2/4 (50) | 7/74 (9.5) | .01 |

Pedro-Botet ML; et al: Role of immunosuppression in the evolution of Legionnaires' disease. Clin Infect Dis. 1998 Jan;26(1):14-9

Sospecha clínica

- ✗ Contexto epidemiológico adecuado
- ✗ Presencia de datos clínicos y biológicos señalados
- ✗ Escasa respuesta a B-lactamicos.

Esputo

- ✗ Tinción Gram: Escasos microorganismos en esputo lleno de neutrófilos

Pruebas de imagen

- ✗ Neumonía lobares.
- ✗ Infiltrados difusos
- ✗ Cavidades




Muestra orina

- ✘ Detectar la presencia antígenos de *Legionella* por medio de ELISA, RIA, aglutinación en látex y últimamente a través de inmunocromatografía.
- ✘ Rápido y sencillo.
- ✘ Únicamente valido para *Legionella pneumophila* serogrupo I
- ✘ Sensibilidad 90% y especificidad del 99%.

Cultivo del BAS

- ✘ Diagnóstico microbiológico es complejo.
- ✘ Requiere de un medio especial denominado agar-BCYE (*buffered charcoal yeast extract*), requiere de 3 a 5 días

Requisitos que tiene que reunir el agente antilegionella

- Buena actividad *in vitro* y en los macrófagos alveolares.
 - Elevada penetración en los polimorfonucleares.
 - Buenas concentraciones pulmonares.
 - No inducir desarrollo de resistencias.
 - Buena tolerabilidad.
 - Baja toxicidad.
 - Seguridad de cumplimiento.
- 

TRATAMIENTO

Pacientes inmunocompetentes, con neumonía de adquisición comunitaria y sin criterios de ingreso hospitalario:



Azitromicina (6 días), o Claritromicina o Levofloxacino durante 10-14 días.

Pacientes inmunocompetentes, con neumonía de adquisición comunitaria y con criterios de ingreso hospitalario



Claritromicina o Levofloxacino durante 10-14 días, inicialmente por iv y luego por vo conseguida la apirexia.

Pacientes inmunocompetentes, con neumonía grave o de adquisición hospitalaria



Levofloxacino 500 mg/24h. Los primeros días 500 mg/12h por vi, 2-3 semanas.

Pacientes inmunodeprimidos o tratamiento crónico con corticosteroides o citostáticos



Igual que el anterior pero con duración siempre de 3 semanas

Varón de 25 años diagnosticado de leucemia aguda, con aplasia medular secundaria al tratamiento quimioterapico que ingresa en Reanimación por insuficiencia respiratoria aguda por legionella

Fiebre al 9º día del 2 ciclo quimioterapia con aplasia medular.

Sala de aislamiento. 3^{er} día evolución.

Valoración inicial:

➔ Clínica: MEG, cuadro clínico de rápida evolución (<24h)

Taquipnea 25-30 resp/min. Sat 89-90

Ventimask 50%

Taquicardia 110-120 lat/min e hipotensión TAs 95-90 y Tad 55-60 mmHg, a pesar de sobrecarga de volumen.

Diuresis < 1000 ml en ultimas 24h.

- ➔ ANALITICA: Hto 27, Hgb 8,2, Plaquetas 43000, Leucos : 100 neutrofilos. PCR 26. Urea 72 y creatinina 1,19 mg/dl.
- ➔ GASOMETRIA: Ph 7, 47, pO₂ 68, pCO₂ 31. Lactato 2,3.
- ➔ Rx TORAX: Infiltrados alveolares difusos intersticiales.
- ➔ Toma de HEMOCULTIVOS al ingreso, (pendiente de resultados).
- ➔ Tratamiento ANTIBIOTICOS:
 - ☑ Amikacina 1 gr c/24h.
 - ☑ Imipenem 1 gr c/8h.
- ➔ Tratamiento con Factores estimulantes de colonias: Neupogen.



1º día ingreso REA.

Monitorización

ECG, Sat O2, EtCO2, PAI PVC. PICCO

**Tratamiento VMNI
(Helmet)**

Buena tolerancia y adaptación.

(PS 9 y PEEP +7):

**Frec 15-18 resp/min, FiO2 50, Pa/Fi
238.**

**Tratamiento
farmacológico**

**Noradrenalina, con mejoría de cifras
tensión arterial, y resistencia
periféricas**

**Toma de esputo y
Ag legionella y
Pneumococo en
orina. Hemocultivos
agentes poco
frecuentes**

Ag legionella y Pneumococo: Negativo.

Esputo: No valorable.

Se añade tratamiento antibiotico:

Vancomicina

Caspofungina

2º día ingreso REA

**Deterioro
clínico
progresivo**

Poca tolerancia a desconexiones de VM.
FiO₂ > 60%. PaFi 150.

Descenso RVS, a pesar ↑ dosis
vasoactivos

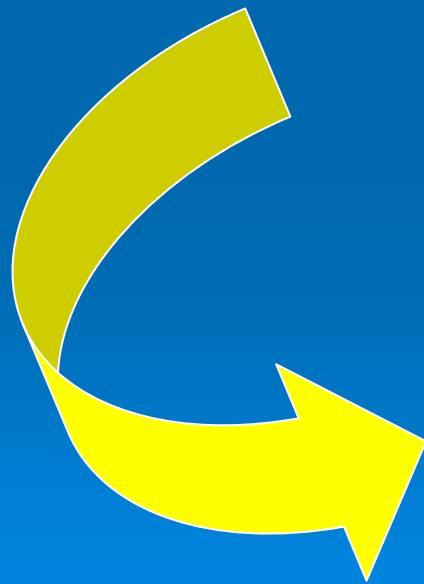
Fiebre continua > 38°C.

Leucopenia, plaquetopenia, tto de la
coagulación (petequias).

IOT + VM, por hipoxemia. Ventilación de protección
pulmonar + oxido nítrico.

Fibrobroncoscopia + BAL.

Hemofiltración continua, por insuficiencia renal.



3º día ingreso REA

- ➔ Crecimiento medio agar-BCYE de Legionella pneumophila serogrupo II.
- ➔ Modifica pauta antibiotica, según antibiograma:
Levofloxacino 500 mg/12h IV.

4-5º día ingreso REA

- ➔ Mejoria de la función respiratoria.
- ➔ Mejoria del shock septico.

6º día ingreso REA

➔ Deterioro clínico con grave empeoramiento del shock séptico con fracaso multiorganico por nueva neumonia nosocomial asociada a VM.

7º día ingreso REA

➔ Limitación del esfuerzo terapéutico (situación clinica irreversible: hipoxemia severa, diatesis hemorragica, disfunción multiorganica), con exitus a las pocas horas.