

## FIEBRE EN PACIENTE NEUTROPÉNICO. RESOLVIENDO UN CASO

- *Carmen Montes Fernández.*
- *L.E.A. Hematología y Hemoterapia.*
- *Complejo asistencial de Zamora.*
- *Zamora, 9 de Abril de 2025.*

- ✓ Es la complicación más común y grave que aparece en el paciente onco-hematológico.
- ✓ Elevada morbi-mortalidad.
- ✓ Más del **80%** de los **tumores hematológicos** la presentan.
- ✓ Se estima que el **10-50%** de los pacientes con **tumores sólidos** presentan neutropenia febril.
- ✓ **EMERGENCIA MÉDICA.**

✓ Factores de riesgo, no solo es la neutropenia...

- **Neutropenia:** leucemia aguda, QT.
- Deterioro de la **inmunidad celular** (linfocitos T y función de los macrófagos): linfoma, tratamiento inmunosupresor.
- Deterioro de la **inmunidad humoral** (linfocitos B): MM, LLC, esplenectomía, tratamiento inmunosupresor.
- La **QT** afecta a la integridad de la **mucosa** gastrointestinal: predispone a la infección por microorganismos oportunistas de la microbiota de la piel, de la mucosa oral y del tracto gastrointestinal.
- Uso de **catéteres intravasculares**.

## ✓ Otras causas de neutropenia:

- Neutropenia **congénita**.
- De origen **medicamentoso**:  
antibióticos, antipalúdicos, drogas  
psicotrópicas, fármacos antitiroideos,  
anticonvulsivos...
- **Deficiencia nutricional**: vitamina  
B12, ácido fólico, cobre.

# Definición

Recuento de neutrófilos  $< 500$  cel./microL. ó  $< 1000$  cel./microL. pero se espera que descienda por debajo de 500 cel./microL en 24-48 horas

y

$T^a$  aislada  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  ó  $>$  de  $38^{\circ}\text{C}$  durante una hora, en ausencia de otra causa no infecciosa que lo justifique.

Estos pacientes deben recibir **terapia antibiótica empírica inmediata (emergencia)**, sin que ésta deba demorarse en espera de pruebas complementarias.

# Factores de riesgo

El riesgo de infección grave aumenta...

... a mayor **profundidad** de la neutropenia.

- Neutropenia grave: <500 cel./microL.
- Neutropenia profunda: **<100 cel./microL.**

... en neutropenias de **duración** superior a 7 días.

# Epidemiología

- ✓ Infección **microbiológicamente** documentada.
  - Se documentan microbiológicamente el **10-40%** de los casos.
  - La bacteriemia es la forma más frecuente de infección documentada.
  - El aislamiento microbiológico en los episodios de alto riesgo es mayor (50%) que en los episodios de bajo riesgo (1-2%).
- ✓ Infección **clínicamente** documentada: foco clínico o radiológico sin documentación microbiológica.
  - Se documentan clínicamente el **20-30%** de los casos.
- ✓ Fiebre **de origen desconocido (FUO)**: sin foco clínico ni radiológico ni documentación microbiológica. En la mayoría de los casos (**60-70%** de los casos).

- La mayoría de las infecciones son **bacterianas**.
- Hasta en el 90% de los patógenos responsables son bacterias de la **flora endógena** del paciente, que suele modificarse tras la admisión del paciente en el hospital.
- En los **años 60 y 70** las bacterias **gram negativas** eran los patógenos predominantes (destacando por su frecuencia y virulencia *Pseudomonas aeruginosa*).
- A partir de los años 80, los microorganismos **GRAM POSITIVOS** son los más frecuentes en la mayoría de los centros, y dentro de éstos, especialmente **estafilococos coagulasa-negativos** y menos frecuente **S.aureus** (cuadros de mayor gravedad).
  - Destacar la aparición de bacterias gram positivas que previamente no se observaban en este contexto como **estreptococos del grupo viridans**.



- Posteriormente, siguen en frecuencia las bacterias **Gram negativas**, destacando *E. coli* (32,1%), *P. Aeruginosa* (20,1%), *Klebsiella spp.* (19,5%), *Acinetobacter spp.* (8,2%) .
- **Cándida** sigue siendo el hongo más frecuentemente aislado, sobre todo tras neutropenias prolongadas con tratamiento antibiótico de amplio espectro.
- Los virus más frecuentes son virus del grupo **herpes**.
- En época epidémica es importante el papel de los **virus respiratorios**.

- Este **cambio en la epidemiología** ha sido relacionado con:
  - ✓ Protocolos de quimioterapia más intensivos -> mucositis y aplasias más intensas.
  - ✓ El empleo de sistemas de acceso venoso permanente y sus cuidados (SCN).
  - ✓ Emergencia de estreptococos del grupo viridans.
  - ✓ El uso de profilaxis antibiótica con fármacos activos frente a bacterias gram negativas como el cotrimoxazol y las quinolonas.

	Bacterias	Virus	Hongos
Frecuentes	<i>S. Coagulasa negativo.</i> <i>S. aureus.</i> <i>S.viridans.</i> <i>E. coli,</i> <i>Enterobacter,</i> <i>Klebsiella,</i> <i>Serratia.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa.</i>	VHS VHH-6 CMV	<i>Cándida</i>
Menos frecuentes	Otras enterobacterias. <i>Enterococcus.</i> <i>S. pneumoniae.</i> <i>S.pyogenes.</i> <i>Corynebacterium.</i> <i>Clostridium.</i>	Virus respiratorios. VVZ. VEB.	<i>Aspergillus.</i> <i>Pneumocystis jirovecii.</i> <i>Fusarium.</i> <i>Zygomycetos.</i>
Raros	<i>Bacteroides,</i> <i>Bacillus,</i> <i>Acinetobacter, S. maltiphila,</i> <i>Burkholderia cepacia.</i>	Adenovirus. Parvovirus B19.	<i>Trichosporun.</i> <i>Scedosporium.</i> <i>Altemaria.</i> <i>Malassezis fur fur.</i>

# Evaluación inicial

- Algunas características de estos pacientes influyen en sus manifestaciones clínicas:
- ✓ La neutropenia impide o reduce la **respuesta inflamatoria** → menor expresión clínica y radiológica → **Fiebre como único signo**.
- ✓ Algunos enfermos empeoran clínica y/o radiológicamente coincidiendo con la **recuperación granulocítica** en la salida de la aplasia (Síndrome de reconstitución mieloide).

# Pruebas al diagnóstico

- Anamnesis general: Síntomas actuales, antecedentes personales, co-morbilidades, intervenciones recientes, ambiente epidémico familiar.
- Anamnesis oncológica:
  - Enfermedad de base.
  - Dispositivos (CVC, gastrostomía, etc.) y manipulaciones recientes de los mismos.
  - Tratamientos recibidos (quimioterapia) y fechas, toma actual o reciente de corticoides.
  - Infecciones y/o colonizaciones previas con resistencias antibióticas (multirresistentes).

- Examen físico: constantes, exploración completa por aparatos.
- Analítica sanguínea: hemograma, bioquímica con iones, función renal y hepática, biomarcadores inflamatorios: PCR±PCT ...
- Estudios radiológicos: radiografía de tórax si síntomas respiratorios, ecografía de abdomen si dolor abdominal, peritonismo, etc, TC/RM craneal ± punción lumbar si focalidad neurológica.

- Pruebas microbiológicas:

- ✓ **Hemocultivos** de vía central (de todas las **luces**) ± **periférico** previo a inicio de antibioterapia si es posible.
- ✓ Si sospecha de infección de origen extravascular, enviar muestras del posible foco infeccioso.
- ✓ Si síntomas o signos de infección respiratoria, antígenos en orina de ***Streptococcus pneumoniae*** y ***Legionella pneumophila***.
- ✓ Durante las epidemias anuales de **gripe**, exudado nasofaríngeo.
- ✓ Si existiera **diarrea**, toxina de *Clostridium difficile*.

# Evaluación del riesgo

En la **primera hora** desde la valoración del paciente, hay que realizar una evaluación del riesgo de complicaciones:

- A. NEUTROPENIA FEBRIL DE **BAJO RIESGO**: pueden ser tratados con antibioterapia **oral** de forma **ambulatoria**.
- B. NEUTROPENIA FEBRIL DE **ALTO RIESGO**: deben ser **ingresados** para tratamiento **intravenoso**.



# Índice **MASCC** (The Multinational Association for Suportive Care in Cancer).

INDICE MASCC		
(The Multinational Association for Suportive Care in Cancer)		
<i>El máximo teórico es 26 puntos.</i>		
VARIABLES		PUNTUACION
Gravedad	Mínima	5
	Moderada	3
	Severa	0
TAS > 90 mm Hg		5
No EPOC		4
No antecedentes de infección fúngica		4
No deshidratación		3
Paciente ambulatorio al comienzo de la fiebre		3
Edad < 60 años		2

# Neutropenia febril de BAJO riesgo

- Índice MASCC mayor o igual a de **21** puntos.
- Pueden manejarse ambulatoriamente si cumplen **TODOS** los siguientes **criterios**:
  1. No trasplante hematopoyético.
  2. No quimioterapia intensiva.
  3. No estar en profilaxis con quinolonas.
  4. Neutrófilos  $>500/\text{mm}^3$ .
  5. Neutropenia esperada  $<7$  días.
  6. No alteración de signos vitales.
  7. Ausencia de comorbilidades graves.
  8. Ausencia de signos o síntomas clínicos de infección focal.
  9. No disfunción orgánica.
  10. No colonización previa por gérmenes resistentes.
  11. No antecedentes de ingreso en UCI.
  12. Régimen antibiótico oral adecuado.
  13. No intolerancia oral.
  14. Soporte socio-familiar adecuado.
  15. Acceso al hospital en menos de 1,5 horas.

Tratamiento **ambulatorio** vía **ORAL**:

**Quinolona con actividad antipseudomonas:**

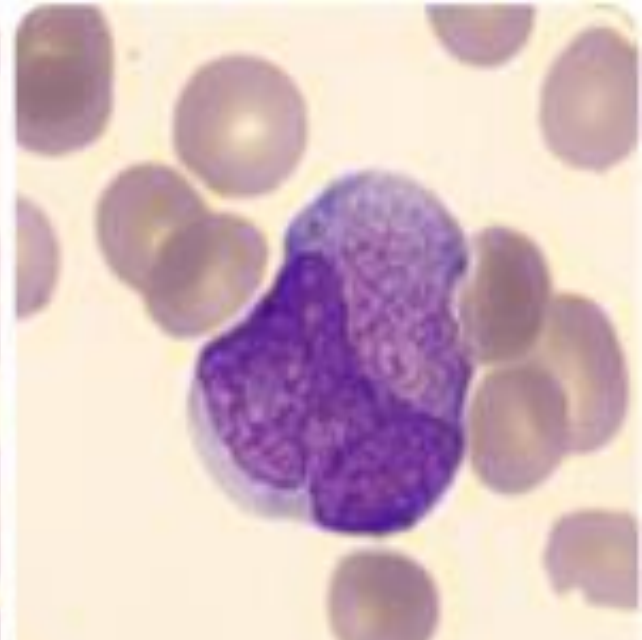
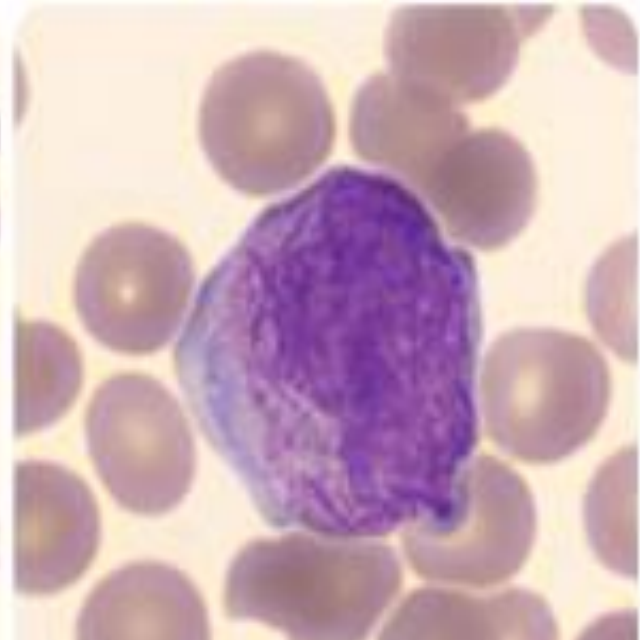
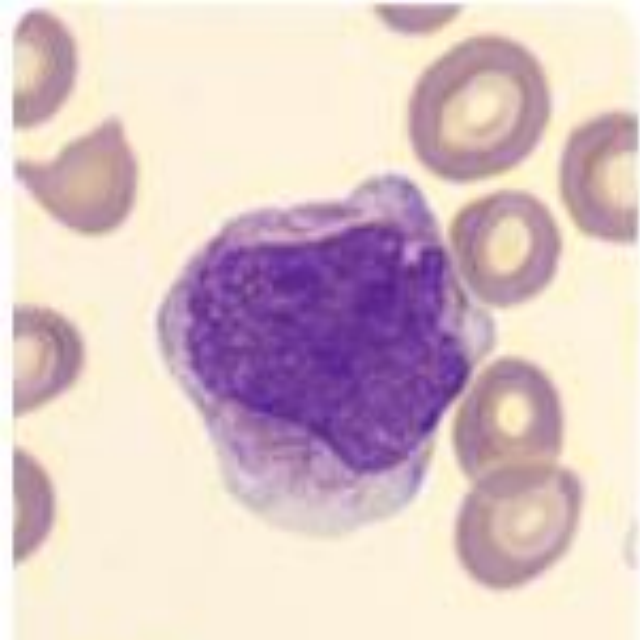
ciprofloxacino (750mg/12h; vo)

+

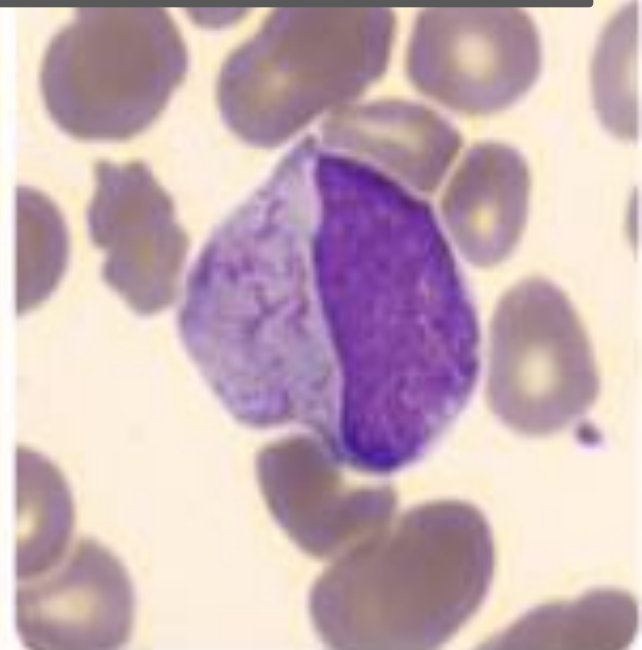
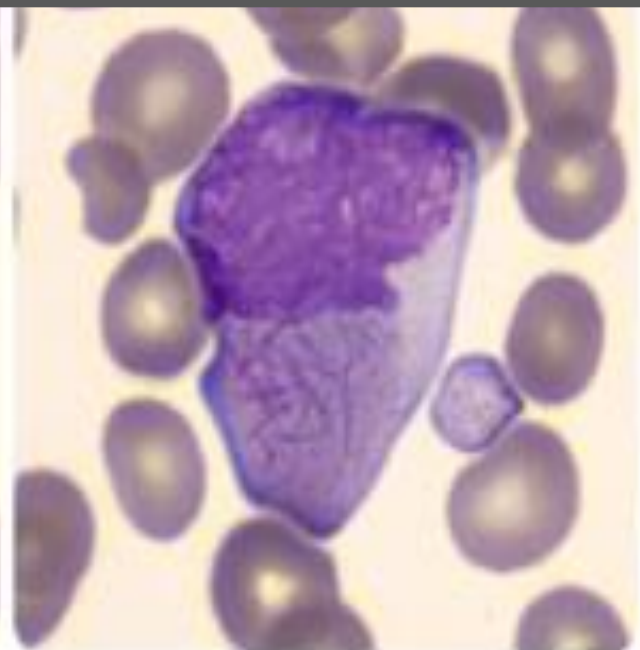
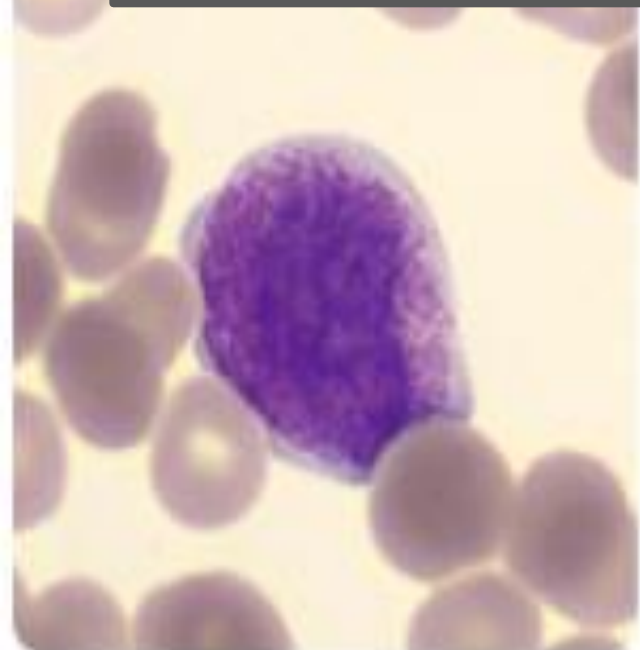
**Fármaco activo frente a cocos gram positivos:** amoxicilina-clavulánico (875mg/8h; vo) ó clindamicina (300-600mg/8h vo) (si alergia a betalactámicos).

- Como alternativa, ciprofloxacino con cefixima o cefuroxima.
- No deben de emplearse quinolonas si fueron utilizadas en profilaxis.

\* *Estos pacientes deben ser evaluados a las 48-72 horas y si persiste la fiebre o mala evolución clínica, deben de ser ingresados.*



**CASO CLÍNICO. NEUTROPENIA FEBRIL.**



- Mujer de 18 años.
- Sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes personales de interés.
- Consulta el **20.12.2012** en el Servicio de Urgencias del Hospital de Benavente por:
  - Fiebre sin foco de 39°C,
  - Astenia intensa,
  - Hematomas en extremidades inferiores,
  - Epistaxis de 48 horas de evolución.

# EXPLORACIÓN FÍSICA

T<sup>a</sup> 37,4°C

TA 90/50

FC 108

Saturación O<sub>2</sub> basal 100%

Eupneica

ECOG-2

Peso: 45 Kg

Talla: 155cms

S.C.: 1,4 m<sup>2</sup>

- Consciente y orientada. Bien hidratada y perfundida. Llamativa **palidez** cutáneo-mucosa. No se palpan adenopatías periféricas.
- Orofaringe: no sangrado mucoso. No hipertrofia gingival.
- ACP: taquicardia rítmica. Murmullo vesicular conservado.
- Abdomen: blando y depresible. No doloroso a la palpación. No se palpan masas ni megalias.
- Extremidades inferiores: **hematomas** en ambas rodillas.  
**Petequias** diseminadas en ambas extremidades inferiores.

# PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- ANALÍTICA:

- HEMOGRAMA: PANCITOPENIA.

- ❑ Hb. \*3.6 g / dl,

- ❑ Leucocitos \*2.90 x10e3/mm3 (0,2 x10e3/mm3, blastos 84%),

- ❑ Plaquetas \*6 x10e3/mm.

- FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA: Blastos de tamaño medio, RNC baja. Núcleo con cromatina laxa y de contorno irregular, con lobulaciones y muchos de ellos con **núcleo en hachazo ó bilobulado**. En ocasiones, presencia de nucleolo. Citoplasma basófilo con granulación azurófila no muy densa, abundantes **astillas citoplásmicas** en muchas de las células y frecuente clasmatosis citoplásmica. Morfología compatible con **LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA, probablemente** promielocítica (M3).

- ESTUDIO DE COAGULACIÓN:

Tiempo de protrombina **47** % INR **1.75**

Tiempo de cefalina 33 seg Fibrinógeno 488 mg/dl

- BIOQUÍMICA:

Glucosa 103 mg/dl

Urea 31 mg/dl

Creatinina 0.58 mg/dl

Sodio 135 mEq/l

Potasio 3.4 mEq/l

Cloro 104 mEq/l

Calcio 8.5 mg/dl

Fósforo 3.5 mg/dl

BT 0.80 mg/dl

**LDH 309** UI/l

AST (GOT) 18 UI/l

Fosfatasa alcalina 44 UI/l

ALT (GPT) 18 UI/l

GGT 24 UI/l

PCR **250** mg/L



- PROTEÍNAS:

Proteínas totales **5.4** g/dl

Albúmina 3.8 g/dl

- SEROLOGÍAS:

VIH (Antígeno + Anticuerpo): negativo.

CMV **IgG 500** UI/ml

VEB IgM negativo

VHB Ag. de superficie negativo

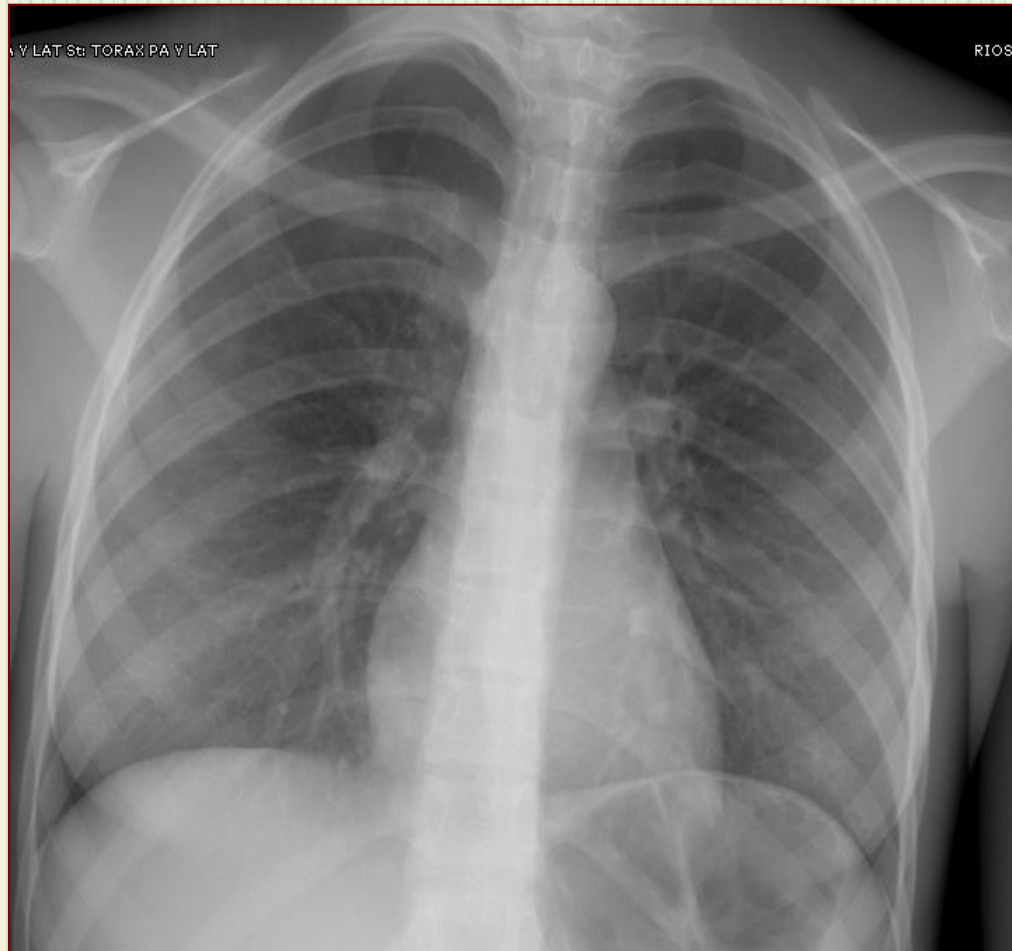
VHC Ac. Negativo

VHB core Ac IgG+IgM negativo

VHB Ac. de superficie 0.0 UI/ml

- PRUEBAS DE IMAGEN:

- RX. TÓRAX PA-LAT (20/12/2012): sin alteraciones significativas.



- ECOGRAFÍA ABDOMINAL: sin alteraciones significativas.
- ECOCARDIOGRAMA: ventrículo izquierdo de tamaño normal, espesores normales, sin alteraciones significativas de la dinámica segmentaria y función sistólica y diastólica normales (FE 65%). Aurícula izquierda y derecha normales. Ventrículo derecho de tamaño y función sistólica normal. Aorta ascendente visualizada de calibre normal. Válvula mitral, aórtica y tricúspide normales. No hipertensión pulmonar ni derrame pericárdico.

21/12/2012

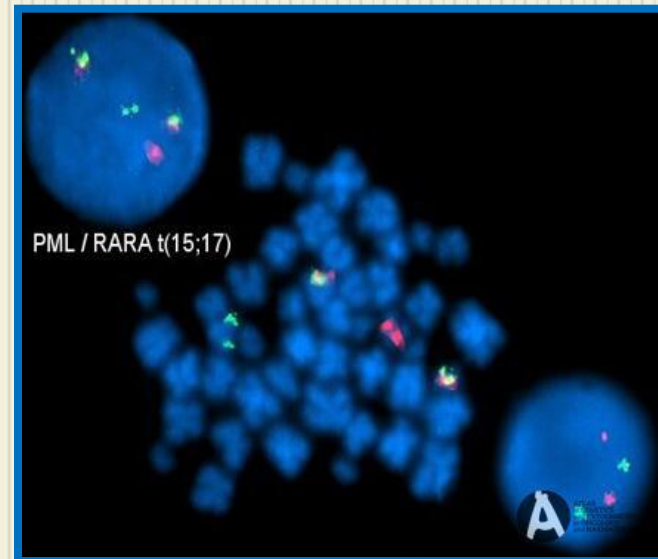
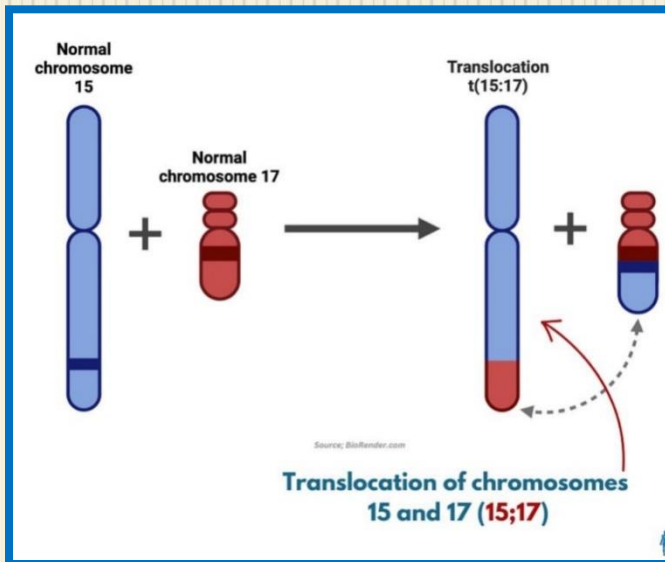
- ESTUDIOS DE MÉDULA ÓSEA:

- MEDULOGRAMA: el **92%** de la celularidad global corresponde a **blastos** de mediano tamaño, núcleo ovalado o con escotaduras, abundante granulación gruesa o astillas, citoplasma con clasmatoria. **Leucemia Aguda Promielocítica de morfología típica.**

- CITOMETRÍA DE FLUJO: **85% de células blásticas.** cMPO +, TdT-, cCD79a-, HLA-DR -, CD 34-, CD 117+d, CD 13+, CD 33+, CD 123 -/+d, CD 16-, CD 11b-, CD 15-, CD 14-, CD 64+, CD36-, CD 19 y CD 7-. CD 45 +d, CD 56-, CD 71-, CD 7.1-.

**Resultados compatibles con LMA-M3.**

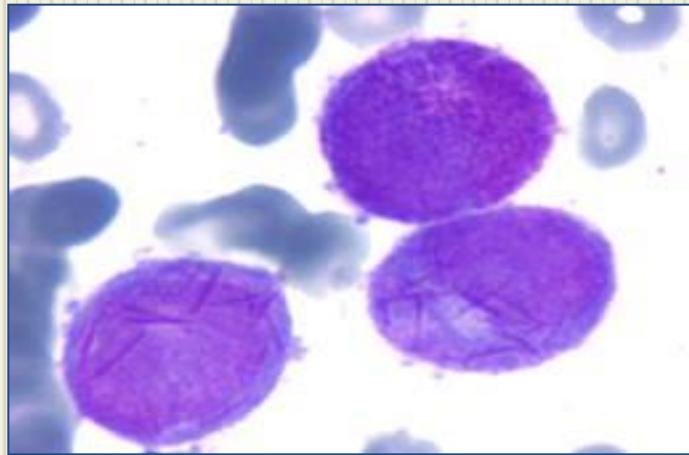
- BIOLOGÍA MOLECULAR: traslocación (15;17) PML/RAR $\alpha$ , isoforma bcr 1.
- CITOGENÉTICA/FISH: traslocación (15;17).



# DIAGNÓSTICO

LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA DE RIESGO INTERMEDIO.

NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO, SIN FOCO.



# Neutropenia febril de ALTO riesgo

- Índice MASCC menor de **21** puntos.
- Estos pacientes han de ser **ingresados** y recibir tratamiento antibiótico empírico **intravenoso precoz** (en la **primera hora** tras la llegada al hospital, disminuye los ingresos en UCI).

**MONOTERAPIA:** estrategia de escalada.

\*Presentación clínica no complicada.

\*Ausencia de factores de riesgo de infección por bacterias resistentes.

\*Centros en los que la prevalencia de microorganismos resistentes es baja.

## Beta-lactámico antipseudomónico:

piperacilina-tazobactam ó cefepime ó **ceftazidima** ó meropenem/imipenem.

(4gr/500 mg/6-8h)

(2 gr/8 h)

(2 gr/8h)

(1 gr/8h)

## CONSIDERACIONES de cara a priorizar un $\beta$ -lactámico frente a otro:

✓ Piperacilina-tazobactam presenta buena actividad **anaerobica**, actividad frente a ***Enterococcus* spp.** y conserva actividad frente a algunas cepas de BGN productoras de **BLEE**.

✓ Cefepime atraviesa adecuadamente la **barrera hematoencefálica** y es activa frente a la mayoría de las cepas de BGN productoras de beta-lactamasas de tipo **AmpC**.

✓ Ceftazidima presenta **escasa actividad frente a CGP** (evitar en infección por GP, como infección por estreptococo del grupo viridans en pacientes con mucositis) y se ha documentado un incremento creciente en la prevalencia de **resistencias de GN**.

✓ En cuanto al uso de carbapenémicos, la mayoría de las guías recomiendan **restringir** su uso para prevenir el aumento de bacterias multirresistentes (enterobacterias productoras de carbapenemasas).



**Terapia COMBINADA:** estrategia de desescalada.

- \* Shock séptico.
- \* Riesgo de microorganismos resistentes.
- \* Aislamiento en hemocultivo de un bacilo gram negativo, a la espera de su identificación.
- \* Antibioterapia de amplio espectro reciente.

**Beta-lactámico antipseudomónico**

+

**Aminoglicósidos ó quinolonas**

(si no fueron utilizadas en profilaxis)

o

**Meropenem**

✓ *Actividad ampliada frente a bacilos gramnegativos resistentes a  $\beta$ -lactámicos.*

✓ *La continuación de aminoglicósidos debe de replantearse a los 3 días.*

20.12.2012:

- **LMA-M3 (Urgencia) .**
- Ingreso en habitación individual con aislamiento inverso.
- **Profilaxis:**
  - Antifúngica: posaconazol 200/8 horas (IA) .
  - Antibacteriana: ciprofloxacino 500/12 horas.

# Profilaxis antibiótica

- ✓ **No** se recomienda en pacientes de **bajo riesgo** (A-I) .
- ✓ En los pacientes de **alto riesgo** (neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$  más de 7 días), la profilaxis antibiótica debe de valorarse individualmente.
  - Si se usa, se aconseja vigilancia epidemiológica de gérmenes multirresistentes.
  - Actualmente muchas guías la restringen a los **trasplantes alogénicos** de médula ósea y durante la terapia de **inducción de la leucemia aguda** (neutropenia previsiblemente prolongada) .

✓ **Regímenes aconsejados:**

- Levofloxacin (500 mg/día) .
- Ciprofloxacin (500 mg/12 h) .
- Ofloxacin (200-400 mg/12 h) .
- Norfloxacin (400 mg/12 h) .

## ✓ Otras recomendaciones para la prevención de infecciones en neutropenia:

- Profilaxis antifúngica con un triazol oral en pacientes con neutropenia profunda.
- Trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes con regímenes de quimioterapia asociados a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (Rituximab).
- Vacunación anual contra influenzavirus a todos los pacientes que reciban QT.
- Inhibidor nucleósido de la transcripción inversa en pacientes de alto riesgo de reactivación de VHB.
- Profilaxis de herpes en pacientes seropositivos para el virus del herpes simple: Alo-TPH, QT inducción LMA.

- Se inicia tratamiento con:
  - Piperacilina-tazobactam 4gr./500 mgr. /6 horas i.v.
  - ATRA 25 mg/m<sup>2</sup>/día (paciente menor de 20 años).
  - Transfusión plaquetas, hematíes y plasma fresco congelado.

21.12.2012: +1 QT.

- Se canaliza vía central.
- Tratamiento QT de inducción a la remisión:

Protocolo **PETHEMA LPA2005:**

- ❑ Idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> los días 2,4,6 y 8 i.v.
- ❑ ATRA (ácido transretinoico) 25 mg/m<sup>2</sup> (menor de 20 años)  
repartido en dos dosis vía oral hasta RC ó 90 días.

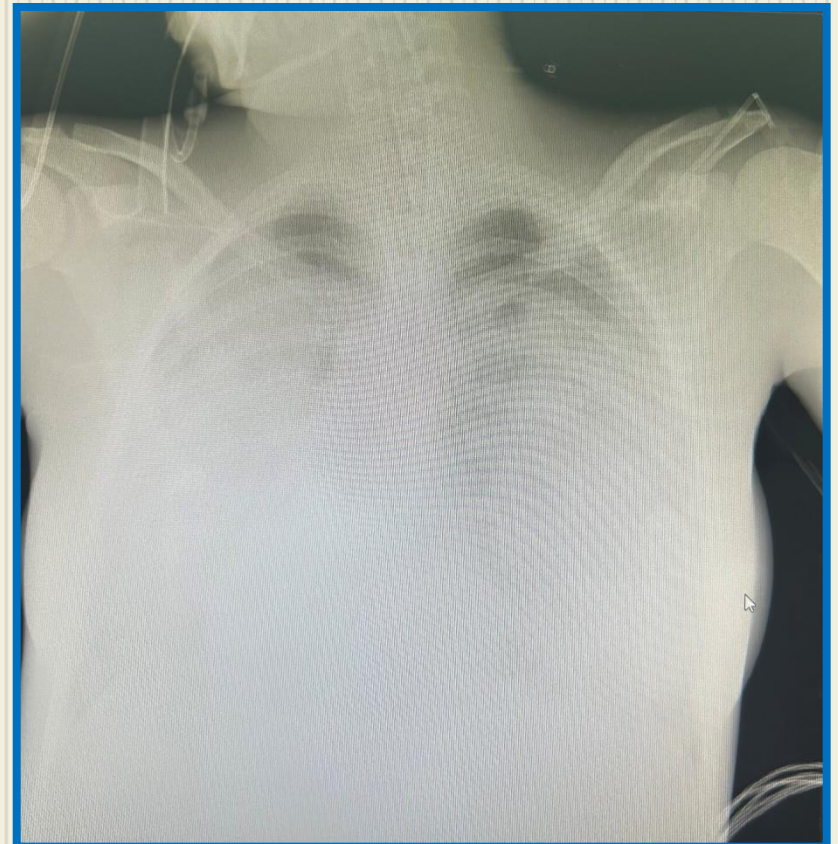
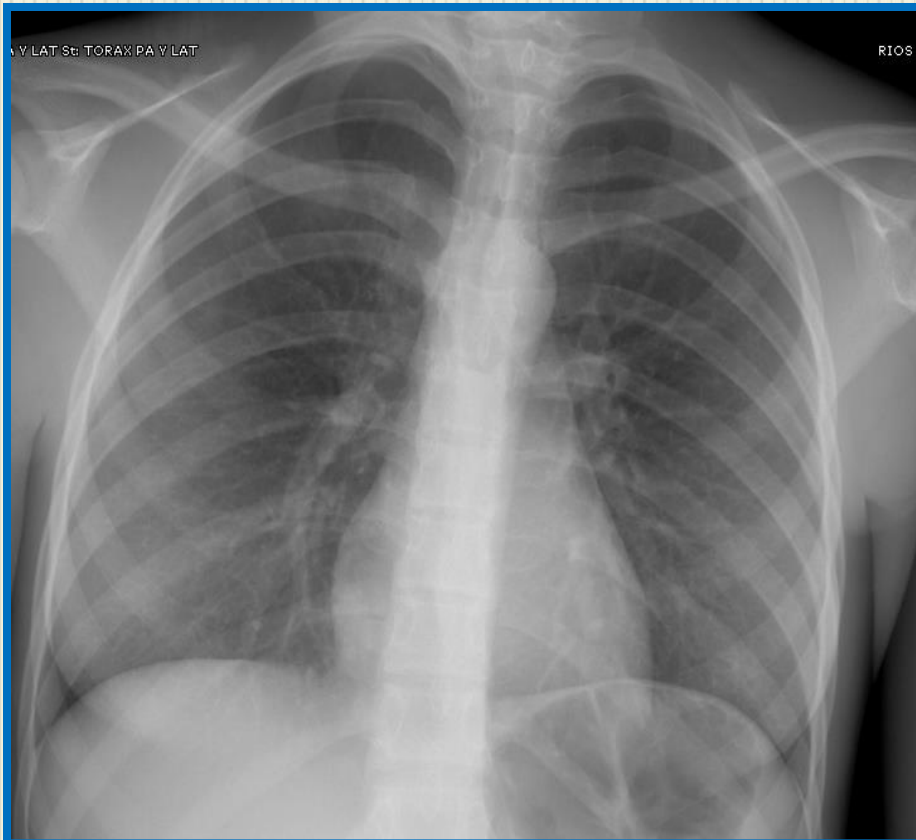
22.12.2012: +2 QT.

- Persistencia del síndrome febril sin focalidad: se asocia amikacina.

23.12.2012: + 3 QT.

**INSUFICIENCIA RESPIRATORIA SEVERA:**

Saturación de oxígeno 70% basal y hemoptisis.



## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

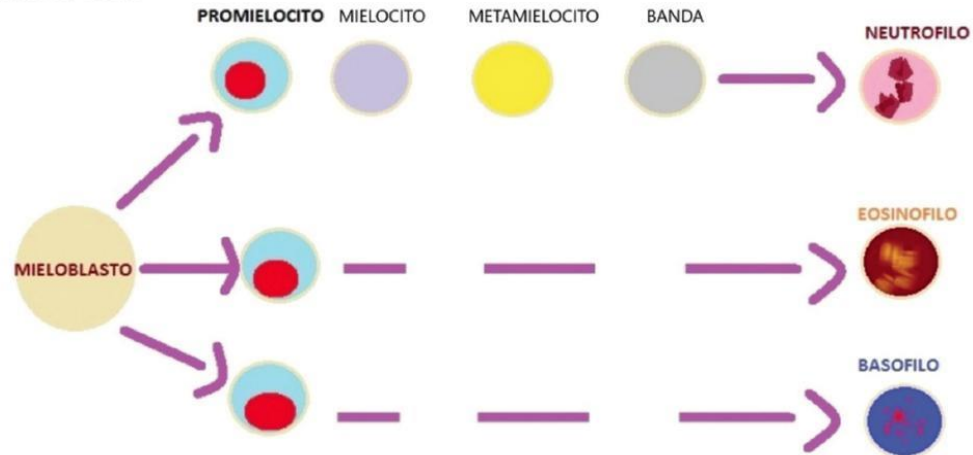
- Síndrome de diferenciación temprano +/-
- Infección respiratoria +/-
- Hemorragia pulmonar



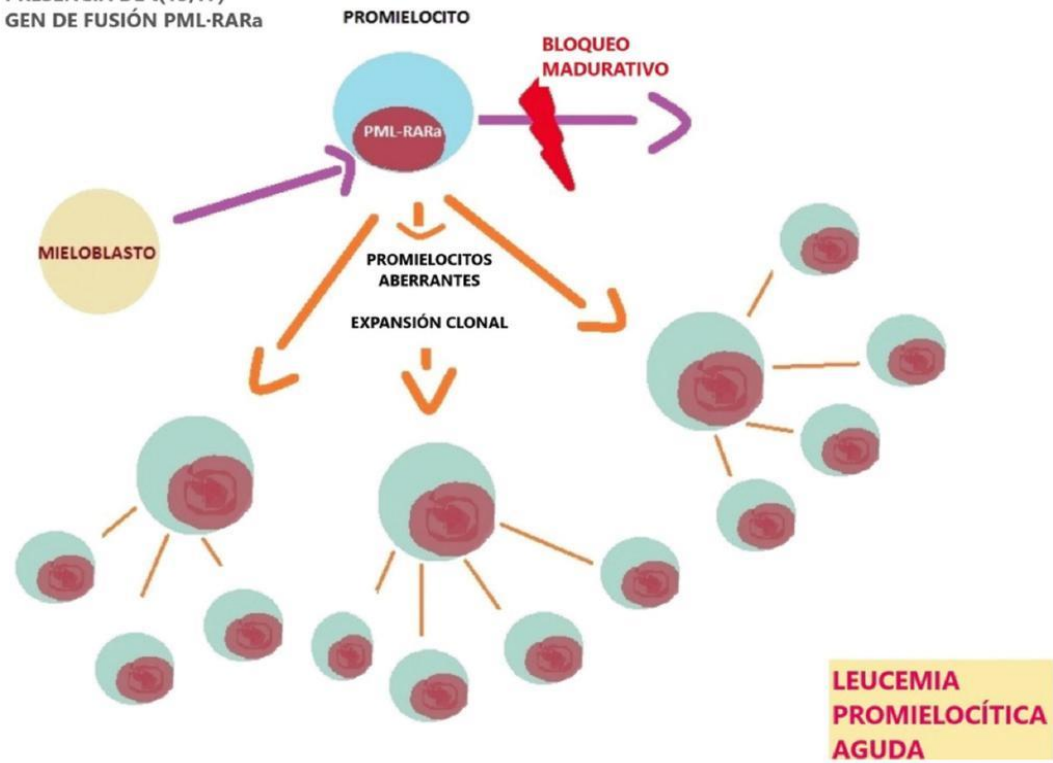
- SÍNDROME DE DIFERENCIACIÓN:

- Complicación potencialmente mortal en la evolución de los pacientes con leucemia promielocítica aguda (**LPA**) que están siendo tratados con **agentes diferenciadores**, como el ácido transretinoico (ATRA).
- Por el efecto citodiferenciador, provoca activación celular y liberación de citocinas, propiciando una reacción inflamatoria sistémica acompañada de un aumento de la permeabilidad capilar.

## GRANULOPOYESIS



PRESENCIA DE t(15;17)  
GEN DE FUSIÓN PML-RAR $\alpha$





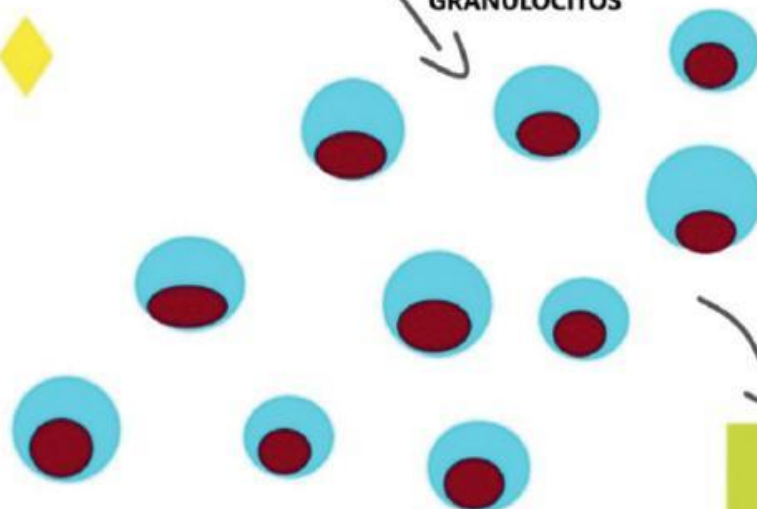
PROMIELOCITOS  
ABERRANTES

EL ATRA EN DOSIS FARMACOLÓGICAS INHIBE EL EFECTO  
BLOQUEANTE DE LA PROTEÍNA PML-RAR $\alpha$ ,  
PROMOVIENDO LA DIFERENCIACIÓN Y MADURACIÓN DE  
LOS GRANULOCITOS.

ATRA



DIFERENCIACIÓN Y  
MADURACIÓN DE  
GRANULOCITOS



LEUCOCITOS



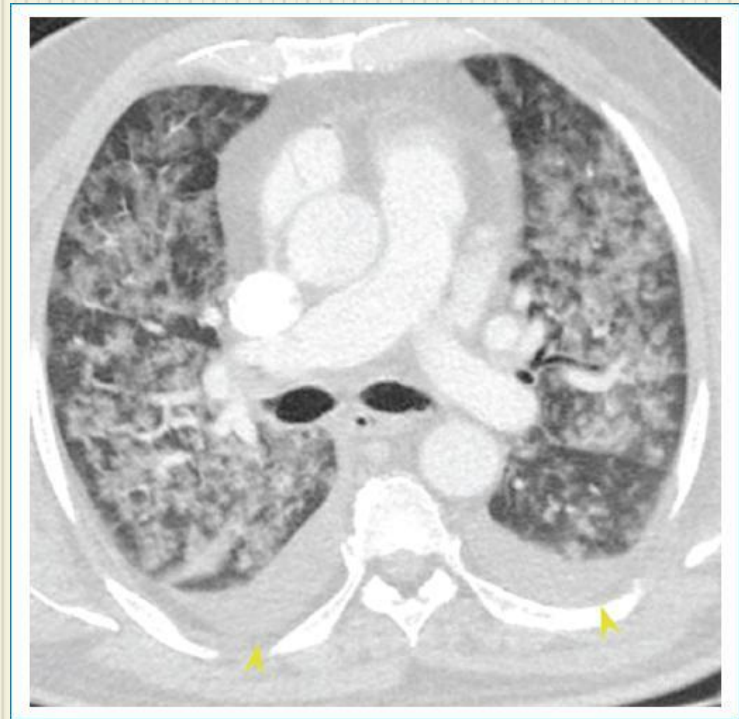
INTERLEUCINAS



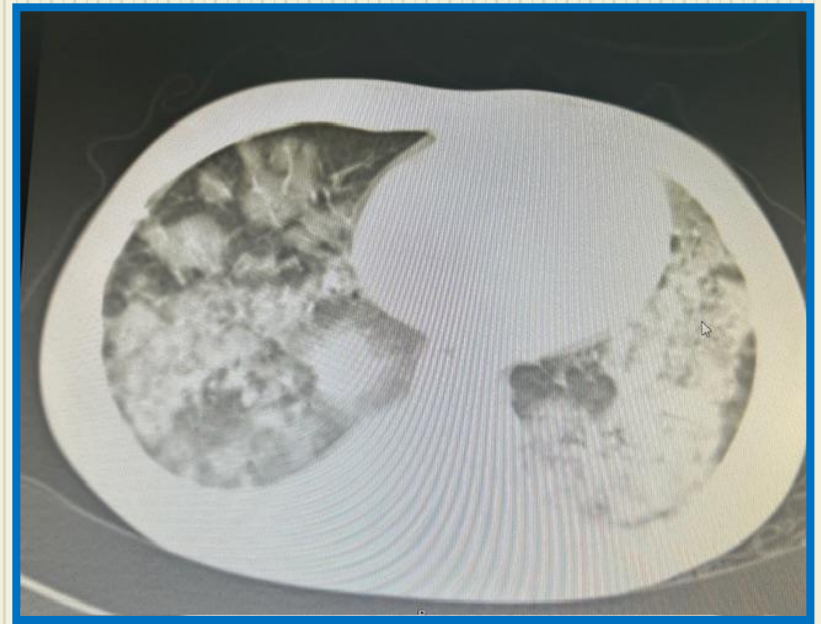
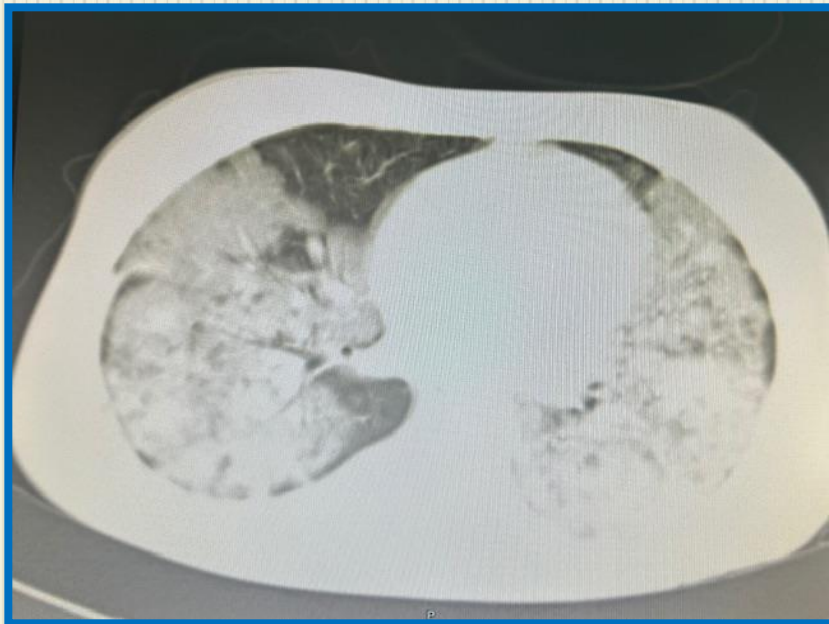
ÓXIDO NÍTRICO

SÍNDROME DE  
DIFERENCIACIÓN

- Síntomas: disnea, fiebre, edemas, hipotensión, insuficiencia respiratoria.
- Plan terapéutico:
  - Suspender ATRA + QT.
  - Dexametasona i.v.
  - Furosemida i.v.



- TAC torácico urgente (23.12.2012): **infiltrados alveolares difusos** que afectan a todo el parénquima pulmonar de ambos hemitórax. Sugestivo de hemorragia pulmonar difusa masiva, sin poder descartar infección sobreañadida. Mínimo **derrame** pleural bilateral.





LOBULILLO SECUNDARIO



INTERLEUCINAS  
ÓXIDO NÍTRICO



VASODILATACIÓN  
VENOSA



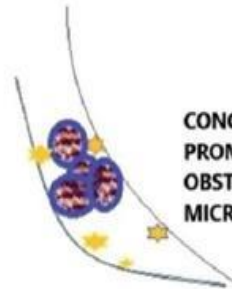
OCUPACIÓN ALVEOLAR  
PARCIAL O TOTAL  
"VIDRIO ESMERILADO"



PROMIELOCITOS



ADHESINAS



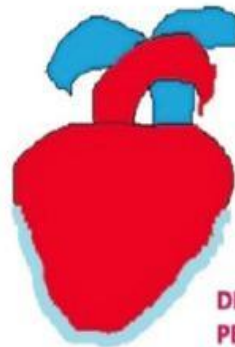
CONGLOMERADOS  
PROMIELOCÍTICOS  
OBSTRUYEN LA  
MICROCIRCULACIÓN



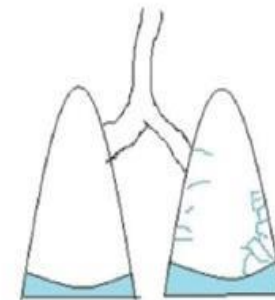
MICROINFARTOS  
+  
HEMORRAGIAS

LESIONES  
NODULARES

SOBRECARGA  
CARDÍACA



DERRAME  
PERICÁRDICO



DERRAME PLEURAL

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL SÍNDROME DE  
DIFERENCIACIÓN LLEVADO A LOS HALLAZGOS  
VISUALIZADOS EN LA TOMOGRAFÍA DE TÓRAX.



23.12.2012: UCI (11 días)

.Sedación y ventilación mecánica.

.Dexametasona 10 mg/12 horas i.v.

.Furosemida i.v.

.Suspensión temporal de ATRA y QT.

.Soporte transfusional: hematíes, plaquetas y plasma fresco congelado.

.Piperacilina-tazobactam, amikacina y vancomicina.

.Se suspende posaconazol y ciprofloxacino oral.

.Paciente afebril, disminución de PCR.

•Hb entorno a 9 gr/dl.

•Plaquetas > 50 x10e3/mm

•TP > 60%. INR<1,3

31/12/2012: ex-tubada. Se reinicia ATRA.

## Terapia COMBINADA:

Beta-lactámico antipseudomónico  
+  
antibiótico con actividad frente a CGP  
(vancomicina, linezolid o daptomicina)

- La terapia combinada no está recomendada en el tratamiento antibiótico inicial de una neutropenia febril.



■Indicado en las siguientes situaciones (IDSA):

✓**Inestabilidad** hemodinámica.

✓Historia previa de infección o colonización por **SARM, VRE (enterococo resistente a vancomicina)** o **Streptococcus pneumoniae** resistente a penicilina.

✓Centros con alta prevalencia de SARM.

✓Aislamiento en hemocultivo de un **coco grampositivo**, a la espera de su identificación.

✓**Mucositis grave** (grados III-IV) o quimioterapia que pueda inducirla (altas dosis de citarabina o fludarabina) en unidades con una elevada prevalencia de resistencia a  $\beta$ -lactámicos en *Streptococcus* del grupo *viridans*.

✓Sospecha de infección del **catéter** vascular.

✓Signos de infección localizada en **piel o tejidos blandos**.

✓Neumonía (vancomicina o linezolid).

\* En caso de alergia a betalactámicos, aztreonam (2 gr./8h) más vancomicina.

## Paciente hemodinámicamente inestable:

Beta-lactámico con actividad antipseudomonas.

+

Antibiótico con actividad frente a bacilos gram negativos resistentes a beta-lactámicos.

+

Fármaco con actividad frente a cocos gram positivos resistentes a meticilina.

+

Tratamiento frente a *Candida* (anidulafungina) si no reciben profilaxis antifúngica.

# Neumonía

ENTIDAD	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	COMENTARIOS
- Neumonía.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefepime.</li> <li>- Piperacilina-tazobactam.</li> <li>- Imipenem o meropenem.</li> </ul> <p>+/-</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quinolonas, aminoglicósidos, colistina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Considerar asociar <b>quinolonas o macrólidos</b> si neumonía adquirida en la comunidad y si se sospechan bacterias atípicas.</li> <li>- En pacientes colonizados por <b>SARM</b>, considerar combinar linezolid o vancomicina. Evitar daptomicina por mala penetrancia en tracto respiratorio.</li> <li>- En pacientes críticos, infección nosocomial y previamente infectados/colonizados por bacilos GRAM negativos <b>multirresistentes</b>, se puede combinar un segundo antibiótico.</li> <li>- Durante el <b>periodo epidémico</b>, asociar oseltamivir empírico. Según resultado de PCR nasofaríngea, considerar continuar o interrumpir tratamiento.</li> <li>- Considerar la posibilidad de otras causas en pacientes con <b>neumonía bilateral</b>: Pneumocystis jirovecii, citomegalovirus.</li> </ul>

# Desescalada y duración

- Clásicamente, el tratamiento antibiótico se mantenía hasta la recuperación de la neutropenia, pero la evidencia que respalda este enfoque es escasa.
- **Neutropenia febril con o sin focalidad clínica y SIN documentación microbiológica:**

Tras 72 horas de apirexia y de desaparición de los síntomas y signos de infección (en el caso de fiebre con foco), si el paciente está hemodinámicamente estable:

- ✓ Retirar los antibióticos.
- ✓ Vigilar durante 24-48 horas, con independencia del grado de neutropenia o de la duración esperada de la misma.
- ✓ Iniciar profilaxis si estuviera indicada.

○ **Neutropenia febril CON documentación microbiológica:**

- Mantener antibioterapia hasta la resolución de los síntomas y signos clínicos y después de al menos 4 días de apirexia y un mínimo de 7 días de antibioterapia.

- En esta situación se puede **desescalar** a monoterapia según estudio de sensibilidad, y si se cree que el germen aislado es el único responsable de la infección.

*\* En ambas situaciones, si la neutropenia persiste, vigilar 24-48 h, y reiniciar antibióticos de forma precoz si la fiebre recurre.*

# Utilidad de los biomarcadores

- Los biomarcadores **no** se recomiendan como guía para el uso de antibióticos en la neutropenia febril.
- Se ha demostrado que los pacientes neutropénicos con **bacteriemia** presentan niveles de procalcitonina (**PCT**), **PCR**, **IL-6** y **presepsina** significativamente mayores que aquellos sin bacteriemia. El posible impacto en el manejo de la neutropenia febril todavía no se ha aclarado.
- Los biomarcadores **no** son útiles para determinar la **duración** del tratamiento antibiótico.
- Los niveles de **PCR (>20-30 mg/dl)** se correlacionan con una **mayor mortalidad**. Esta relación no ha sido demostrada con los demás biomarcadores.

03.01.2013: Planta hematología.

- Tercera y cuarta dosis de Idarrubicina (3 y 5.01.2025).
- Se reinicia profilaxis con posaconazol 200/8 horas y ciprofloxacino 500/12 horas v.o.

07.01.2013:

- Salida de aplasia.
- Segundo pico febril, sin focalidad: se inicia piperacilina-tazobactam 4gr./500 mg i.v.

09.01.2013: Persistencia síndrome febril.

# Persistencia de fiebre

- No se aconseja añadir vancomicina empíricamente si la fiebre persiste más de 3 días.
- Investigar infección micótica (los hongos más frecuentemente aislados en estos pacientes son **Candida spp.** y **Aspergillus spp.**) .

Si la fiebre persiste después de **4-7 días** de haber empezado la antibioterapia de amplio espectro, especialmente aquellos de **alto riesgo de IFI**.



10.01.2013:

- **Forúnculo genital** en labio mayor izquierdo como foco probable.
- Se inicia antibioterapia con cloxacilina.

Ginecología:

- Forúnculo en labio mayor izquierdo drenado espontáneamente, acompañado de leve reacción inflamatoria local.
- De momento mantener pauta antibiótica prescrita.

# Piel y tejidos blandos

ENTIDAD	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	COMENTARIOS
- Piel y tejidos blandos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefepime.</li> <li>- Piperacilina-tazobactam.</li> <li>- Imipenem o meropenem.</li> </ul> <p>+/-</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vancomicina, daptomicina o linezolid.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asociar <b>clindamicina</b> si sospecha de infección severa necrotizante (inhibe la síntesis proteica y la producción de toxina).</li> <li>- Si hay historia previa de infección/colonización por <b>MRSA</b>.</li> </ul>

12.01.2013:

- Persistencia de fiebre.
- Foco posible: forúnculo genital.
- Nuevo foco: Dolor en cara externa de región tibial izquierda.
- Ecografía doppler y de partes blandas, sin hallazgos.
- Se inicia linezolid y se suspende cloxacilina.

13.01.2013:

- Fiebre, forúnculo genital y empeoramiento del dolor en región postero-tibial izquierda.
- TAC EII:
  - ✓ **Edema** de tejidos blandos distribuido de forma difusa en el tejido celular subcutáneo.
  - ✓ Tres **colecciones**: glúteo mayor de 18 mm, cara antero-lateral del muslo de 18.5 x 12 mm y en cara pósterio-externa de pierna por fuera del peroné de 12.5x18.5x42 mm. Todas ellas tienen contenido de baja densidad y una hipercaptación periférica en anillo que en el contexto clínico habría que descartar abscesos.
  - ✓ **Adenopatías** en región inguinal izquierda.

# ABSCESO GLÚTEO MAYOR IZQUIERDO



## ABSCESO MUSLO IZQUIERDO



## ABSCESO PIERNA IZQUIERDA

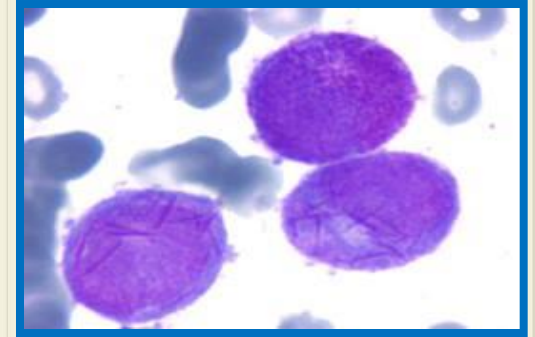


- Dolor en extremidad superior derecha.
- ✓ Ecografía de extremidad superior derecha: **colección** organizada de **31 x 9.5 x 24 mm** dispuesta entre el tejido celular subcutáneo y el músculo triceps del brazo derecho.
- Dolor en extremidad inferior derecha.
- ✓ Ecografía de extremidad inferior derecha: en tercio inferior de **muslo** derecho en la cara interna se objetiva imagen compatible con colección infecciosa organizada, absceso de **1.9 x 1.3 x 1.3 cm**. Imagen compatible con absceso de **1.2 x 1 cm** localizado en tercio medio de la cara postero-externa de la **pierna**.



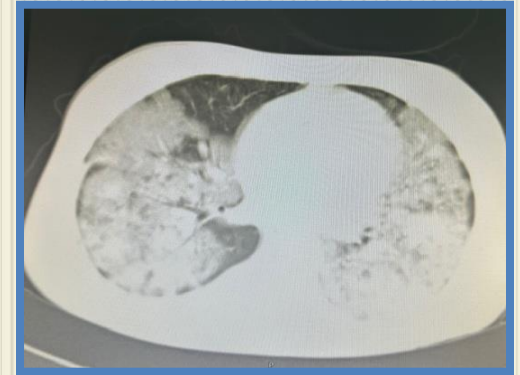
# DIAGNÓSTICOS

- LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA.



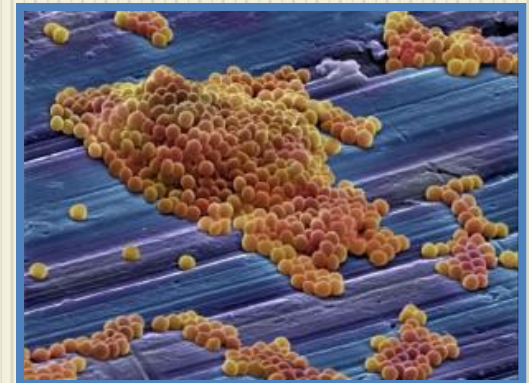
- INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA:

*Síndrome de diferenciación +/-  
sobreinfección.*



- PROBABLE DISEMINACIÓN HEMATÓGENA DE S. AUREUS.

*Forúnculo genital → Abscesos musculares*



14.01.2013

- Drenaje abscesos bajo control ecográfico por cirugía



CULTIVO:

**Cultivo aerobio**  
Exudado - Cultivo aerobio      Negativo.a los 9 días de incubación  
**Cultivo anaerobio**  
Exudado - Cultivo anaerobio      Negativo.a los 9 días de incubación  
**Conclusión:**  
Pierna izquierda (partes blandas).  
PCR a tiempo real: SE DETECTA ADN de Staphylococcus aureus.  
NO SE DETECTA gen mec-A que confiere resistencia a meticilina.  
Inmunocromatografía: NO SE DETECTA antígeno de estreptococo grupo A.

- Limpieza forúnculo/absceso genital por Ginecología



CULTIVO:

**Cultivo aerobio**  
Absceso - Cultivo aerobio      Negativo.a los 9 días de incubación  
**Cultivo anaerobio**  
Absceso - Cultivo anaerobio      Negativo.a los 9 días de incubación  
**Conclusión:**  
Absceso zona perineal.  
PCR a tiempo real: SE DETECTA ADN de Staphylococcus aureus.  
NO SE DETECTA gen mec-A que confiere resistencia a Meticilina.  
Inmunocromatografía: NO SE DETECTA antígeno de estreptococo grupo A.

- Hemocultivos negativos.

- Ecocardiograma normal.

- Se retira vía central



CULTIVO: negativo.

## Indicación de retirada de CVC

### ✓ Documentación microbiológica por:

- *S. aureus*.
- Enterococo.
- Bacilos gram negativos (especialmente *P. Aeruginosa*)
- Micobacterias.
- Hongos (normalmente *Candida*).
- Infección asociada a bacteriemia causada por gérmenes difíciles de erradicar (*Bacillus* spp, *Micrococcus* y *Propionibacterium* spp).

- ✓ **Signos locales** de infección en el punto de inserción (supuración).
- ✓ **Trombosis séptica.**
- ✓ **Endocarditis.**
- ✓ **Sepsis severa o shock séptico.**
- ✓ **Bacteriemia que persiste** después de 72 horas con la antibioterapia adecuada incluso por patógenos diferentes a los mencionados.
- ✓ Si persiste fiebre **sin otras causas** y sin infección de catéter documentada.

# Catéter intravascular

ENTIDAD	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	COMENTARIOS
- Catéter intravascular.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cefepime.</li><li>- Piperacilina-tazobactam.</li><li>- Imipenem o meropenem.</li></ul> <p style="text-align: center;">+</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Vancomicina o daptomicina.</li></ul> <p style="text-align: center;">(GP resistentes)</p> <p><i>* No se recomienda linezolid.</i></p>	Retirar el catéter si es el único foco infeccioso y la infección es seria.

# Bacteriemia por S.Aureus

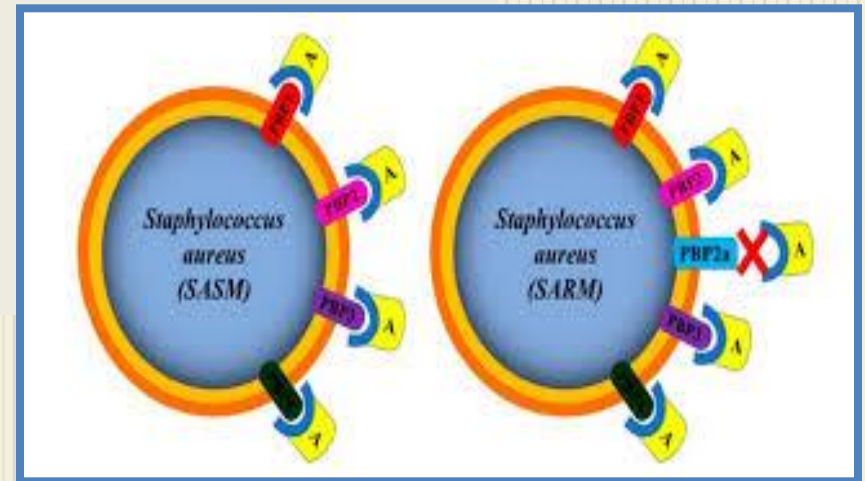
## 1: Control del foco:

- Retirada precoz de catéter
- Drenaje de absceso
- Desbridamiento si fascitis...

## 2: Tratamiento antibiótico:

### *Despistaje de resistencia a meticilina:*

- No disponible: vancomicina + cefazolina.
- Negativa (SAMS): cefazolina.
- Positiva (SAMR): vancomicina.



3: Hemocultivos de control.

4: Ecocardiograma: ETT/ETE si:

- Adquisición comunitaria con foco distinto a piel y partes blandas.
- Cardiopatía predisponente.
- Bacteriemia persistente.
- Ausencia de foco inicial.
- Presencia de embolismos.



5: Secuenciar a vía oral:

- En bacteriemias no complicadas o tras control del foco valorar el tratamiento secuencial (día 5-7) con TMP/SMX 160/800 mg/12h, levofloxacin 500 mg/12h o linezolid 600 mg/12h.

## 6: Duración del tratamiento:

- Bacteriemia no complicada: 10-14 días.
- Bacteriemia complicada\*: 4 semanas.

### \*Criterios de "**bacteriemia complicada**":

- *Bacteriemia persistente a los 3 días de iniciado el tratamiento dirigido correcto.*
- *Fiebre >72 h a pesar de tratamiento adecuado.*
- *Paciente con prótesis (valvular, vascular, articular) o implantes.*
- *Endocarditis infecciosa o presencia de lesiones cutáneas o mucosas que hagan sospechar endocarditis.*
- *Focos secundarios.*
- *Foco infeccioso no drenado.*



16.01.2013:

- De nuevo neutropenia... y de nuevo febril...
- Tos seca.
- Mejoría de lesiones musculares.



oLinezolid + Piperacilina-tazobactam.  
oHemocultivos negativos.  
oPersistencia de fiebre.



- Tratamiento antifúngico **EMPÍRICO: Voriconazol i.v.**
- Se solicita ANTÍGENO DE GALACTOMANANO.
- Se solicita TAC TORÁCICO.
- Ecocardiograma.

## ○ FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA:

### ✓ Enfermedad de base:

- **Alto riesgo** ( $\geq 10\%$ ): **LMA**, LLA de alto riesgo y/o recaída, TPH alogénico.
- **Bajo riesgo** (generalmente  $< 5\%$ ): LLA riesgo estándar/intermedio, linfoma no Hodgkin, TPH autólogo.
- **Esporádico** ( $\leq 1\%$ ): tumores órgano sólido, linfoma de Hodgkin.

### ✓ Factores clínicos:

- **Neutropenia grave y prolongada** ( $\leq 500$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$  durante  $\geq 7-10$  días).  
**El más importante.**
- Mucositis grave.
- **Catéter venoso central.**
- Colonización fúngica previa.
- Linfopenia grave y prolongada.
- Enfermedad de injerto contra huésped en los receptores de TPH.
- Infección por citomegalovirus en receptores de TPH.

### ✓ Factores farmacológicos:

- **Corticoides** a dosis altas ( $\geq 0,3\text{mg/kg/día}$  de prednisona o equivalente) durante  $\geq 3$  semanas.
- Fármacos anti-TNF y otros anticuerpos monoclonales .
- Análogos de nucleósidos (p. ej., citarabina).
- CAR-T.
- Inhibidores de la tirosín quinasa (p. ej., ibrutinib).

Los hemocultivos son la prueba microbiológica de elección para el diagnóstico de las infecciones por hongos.

- **No profilaxis** frente a hongos filamentosos: puede pautarse terapia antifúngica empírica (equinocandina, voriconazol, anfotericina).
- ✓ Las estrategias de tratamiento alternativas guiado por biomarcadores como el antígeno de galactomanano o beta-D-glucano, reducen el uso de antifúngicos sin afectar a la mortalidad → solicitar antígeno de galactomanano en suero 2 veces por semana y si éste fuera positivo solicitar TAC pulmonar.
- **Si profilaxis** frente a hongos filamentosos: la terapia empírica antifúngica **no** se recomienda.
- ✓ Se recomienda TAC torácico. Si se encuentran hallazgos sospechosos en el mismo, realizar broncoscopia con antígeno de galactomanano y PCR pan-fúngica de lavado broncoalveolar. Si el resultado es negativo plantead punción.

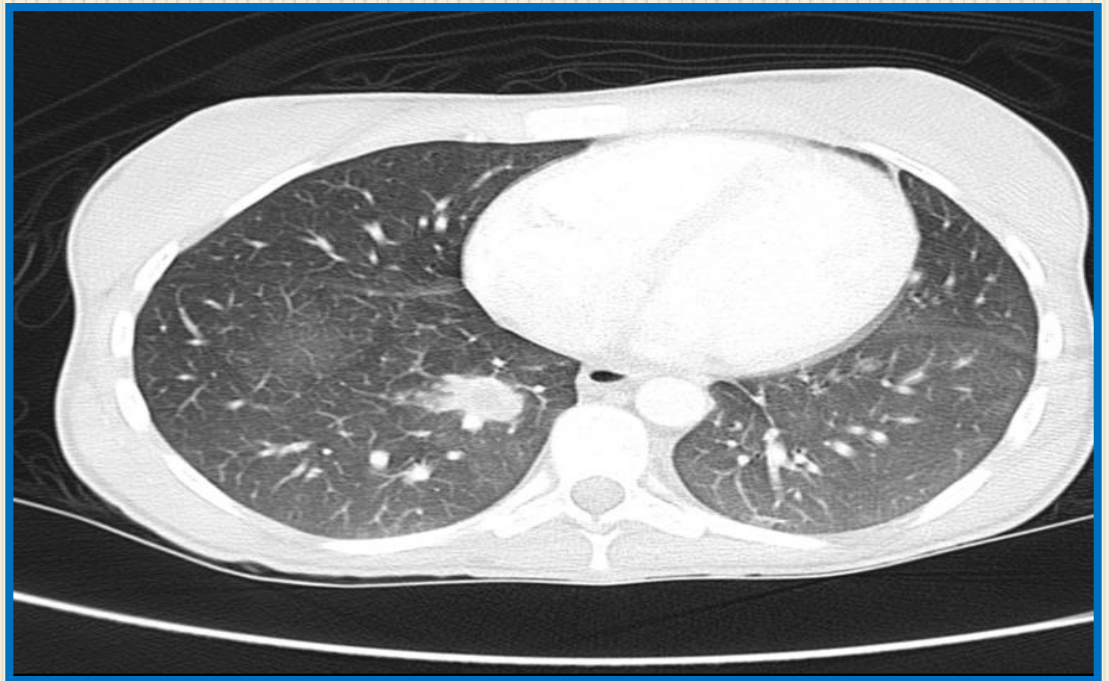
## RESULTADOS:

- Antígeno de galactomanano: **POSITIVO** (2,4), repetido.

- TAC T-A-P:

Lesión nodular parcialmente delimitada de 2,2 cm de diámetro rodeado por un halo de menor atenuación, localizada en segmento medial del LID.

- Ecocardiograma: normal.



1: Factores del huésped: neutropenia profunda y prolongada. Corticoides.

2: Criterio micológico: antígeno galactomanano +

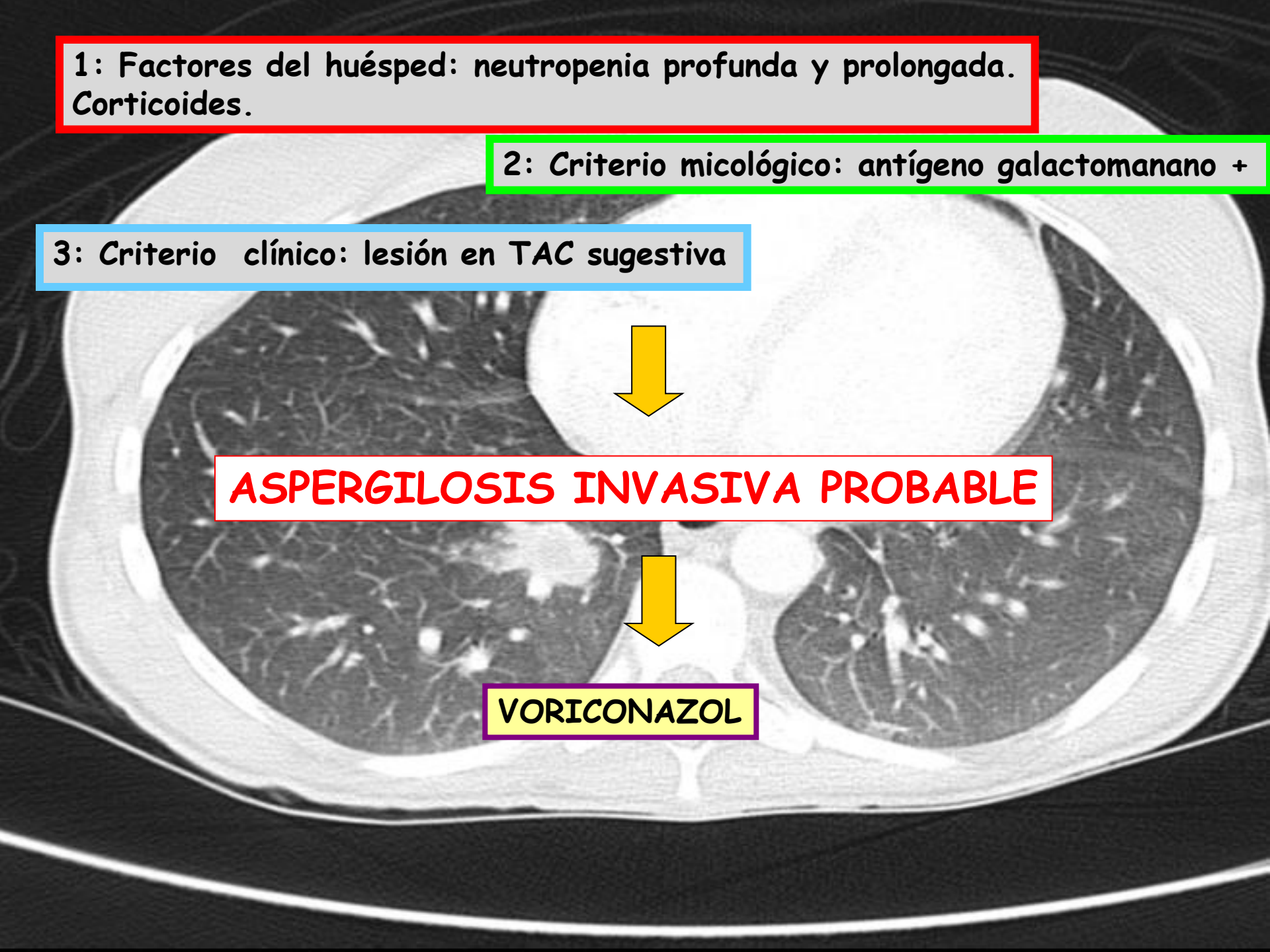
3: Criterio clínico: lesión en TAC sugestiva



**ASPERGILOSIS INVASIVA PROBABLE**

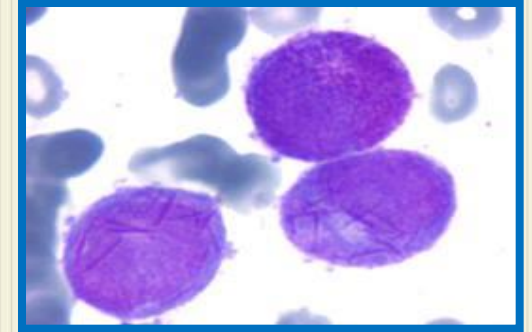


**VORICONAZOL**



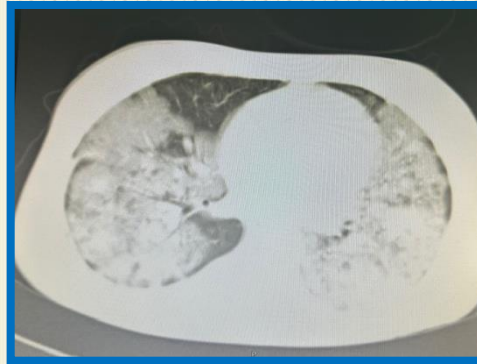
# DIAGNÓSTICOS

○ LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA.



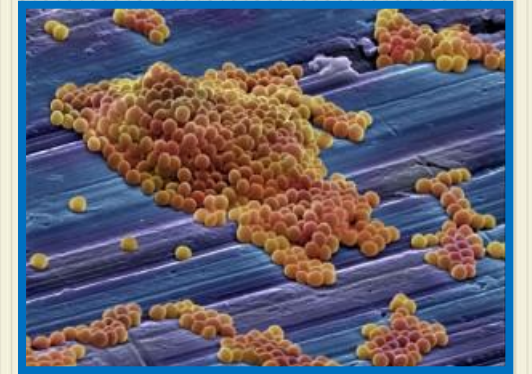
○ INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA:

*Síndrome de diferenciación  
+/- sobreinfección.*

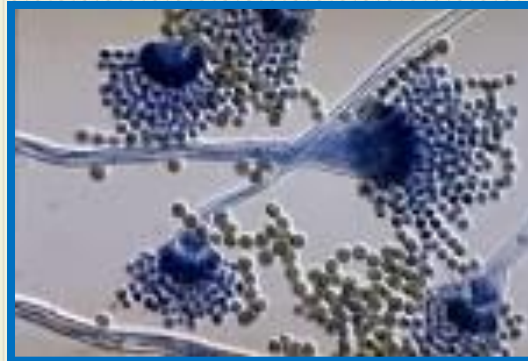


○ DISEMINACIÓN HEMATÓGENA DE S. AUREUS.

*Forúnculo genital → Abscesos musculares*



○ ASPERGILOSIS INVASIVA PROBABLE.





20.01.2013

- Mejoría clínica.
- Desaparición del síndrome febril.
- Previo al alta:
  - Control ecográfico de abscesos, mejoría radiológica.
  - TAC torácico: mejoría del nódulo pulmonar (0,5 cm).



# Bibliografía

- Alison G. Freifeld,<sup>1</sup> Eric J. Bow,<sup>9</sup> Kent A. Sepkowitz,<sup>2</sup> Michael J. Boeckh,<sup>4</sup> James I. Ito,<sup>5</sup> Craig A. Mullen,<sup>3</sup> Issam I. Raad,<sup>6</sup> Kenneth V. Rolston,<sup>6</sup> Jo-Anne H. Young,<sup>7</sup> and John R. Wingard. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2023.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J., ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.
- Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11.
- Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth Rolston, Lynne Strasfeld, and Christopher R. Flowers. Outpatient 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. Volume 36, Number 14. Mayo, 2018.
- Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Cantón R, Carratalà J, et al.. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019. March 26 pii: . doi: 10.1016/j.eimc.2019.01.013.
- Escrihuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Rev Esp Quimioter. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. 2019 Sep;32 Suppl 2(Suppl 2):55-58.



*Gracias*

