

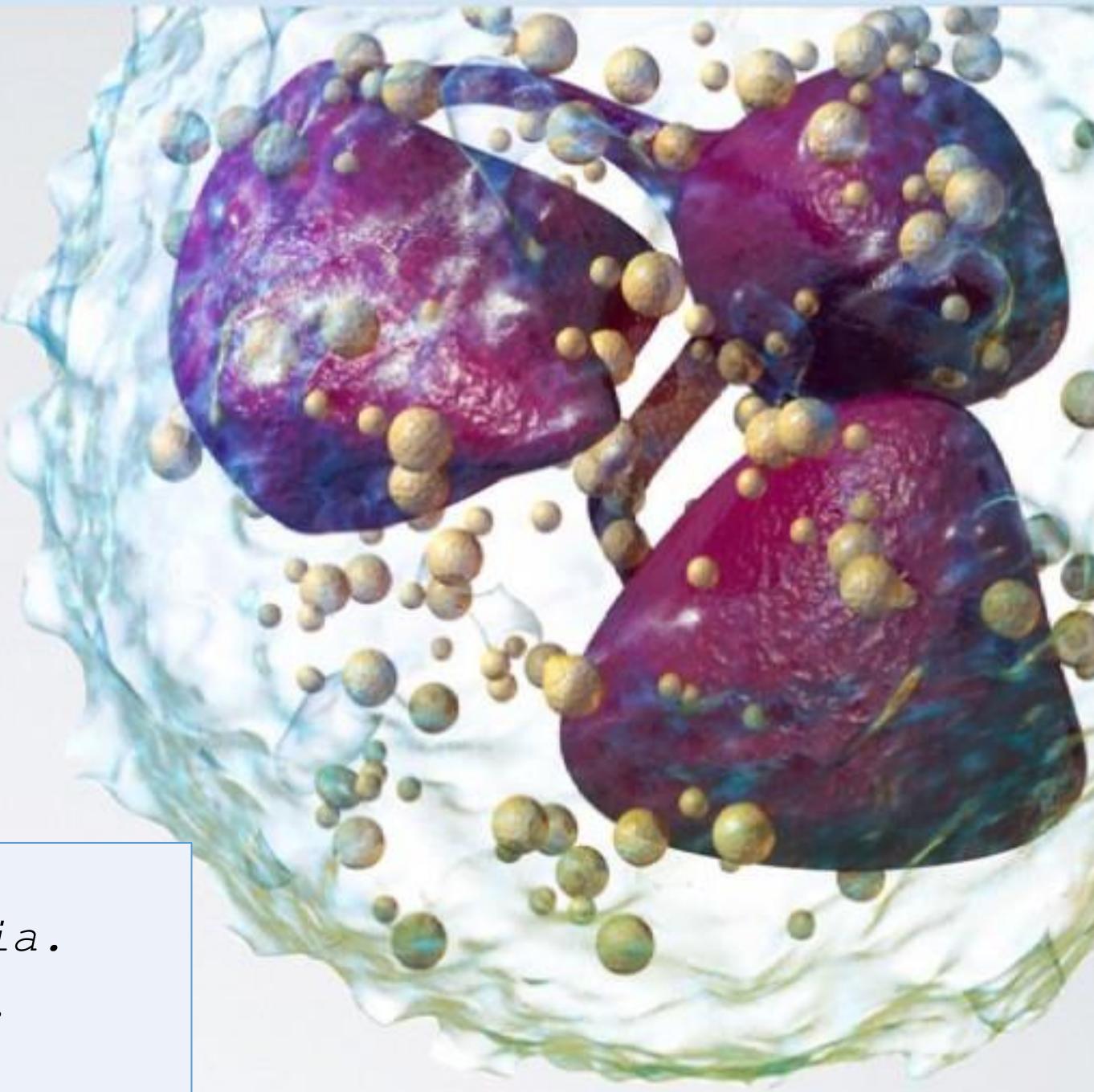
FIEBRE EN PACIENTE NEUTROPÉNICO

Carmen Montes Fernández.

L.E.A. Hematología y Hemoterapia.

Complejo asistencial de Zamora.

Zamora, 12 de Junio de 2024.



- ✓ 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 inmunopresor.
- 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, antipálúdicos, 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°C ó > de 38°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.**

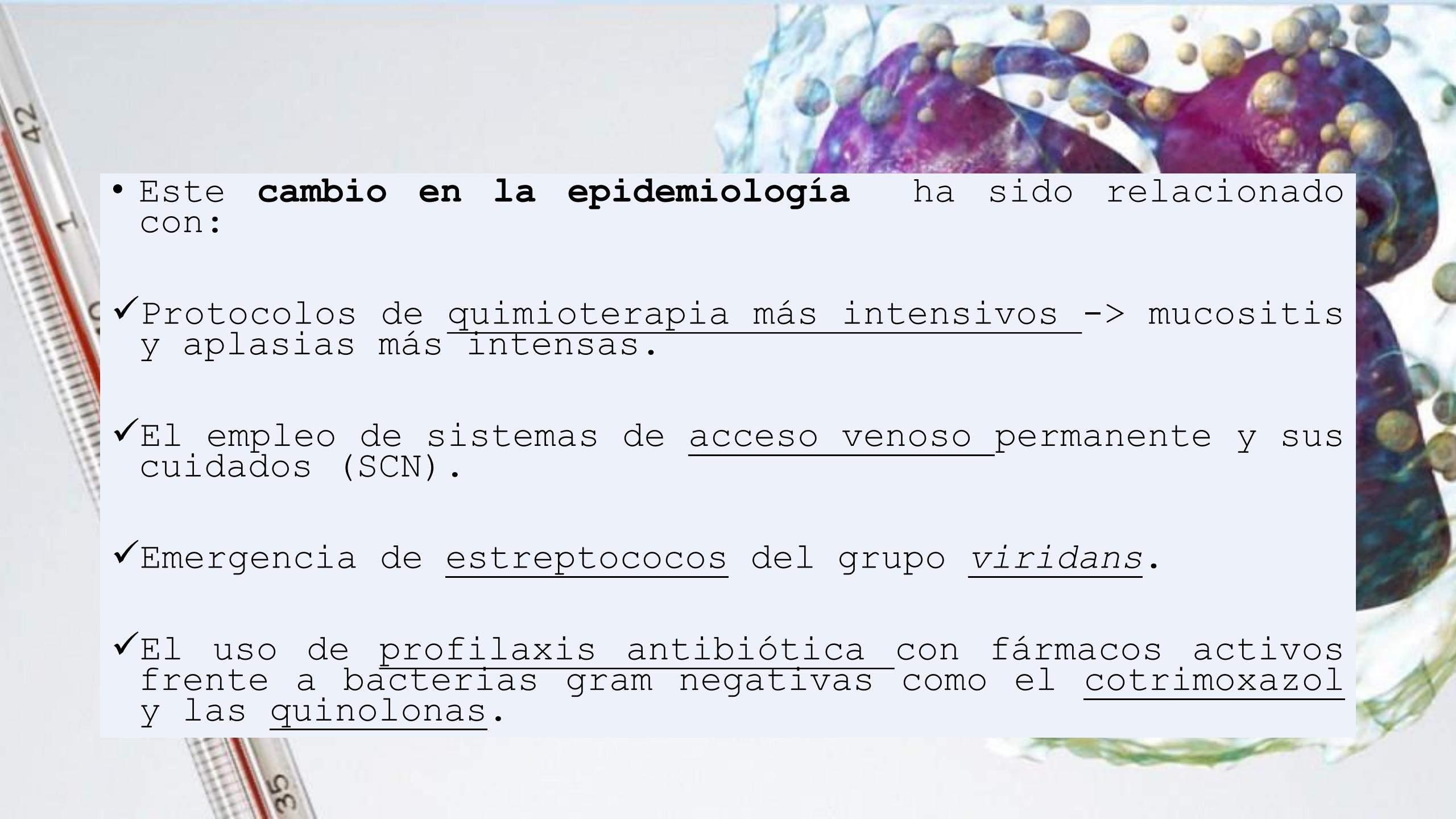
... en neutropenias de **duración** superior a 7 días.

Epidemiología

42

- ✓ 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**.



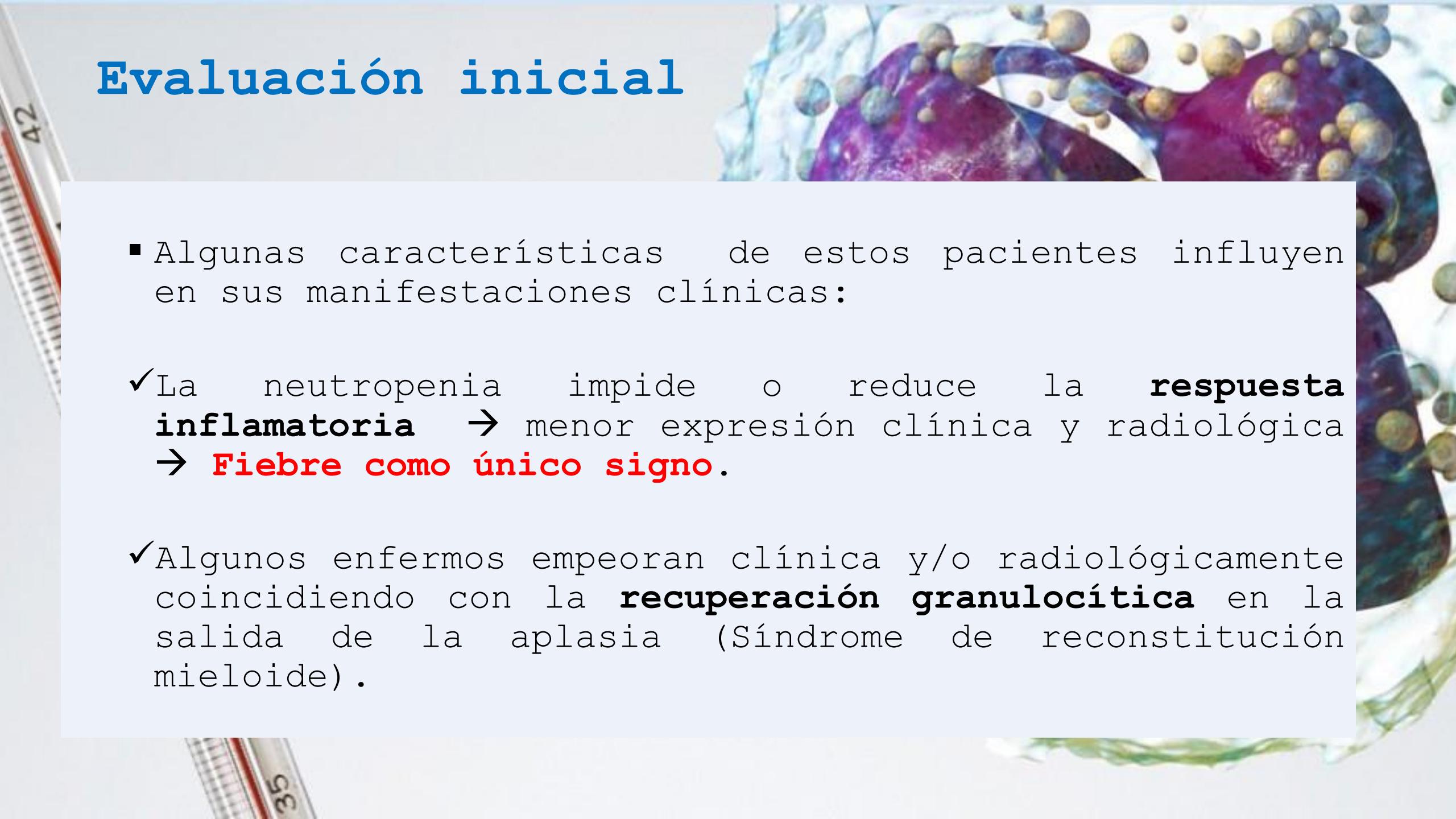
- Este **cambio en la epidemiología** ha sido relacionado con:
 - ✓ Protocolos de quimioterapia más intensivos -> mucositis y aplasias más intensas.
 - ✓ El empleo de sistemas de acceso venoso permanente y sus cuidados (SCN).
 - ✓ Emergencia de estreptococos del grupo viridans.
 - ✓ El uso de profilaxis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

- 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**.

	Bacterias	Virus	Hongos
Frecuentes	<i>S. Coagulasa negativo.</i> <i>S. aureus.</i> <i>S. viridans.</i> <i>E. coli, Enterobacter, Klebsiella, 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, Bacillus, Acinetobacter, S. maltiphila, Burkholderia cepacia.</i>	Adenovirus. Parvovirus B19.	<i>Trichosporon.</i> <i>Scedosporium.</i> <i>Altemaria.</i> <i>Malassezis furfur.</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, comorbilidades, 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

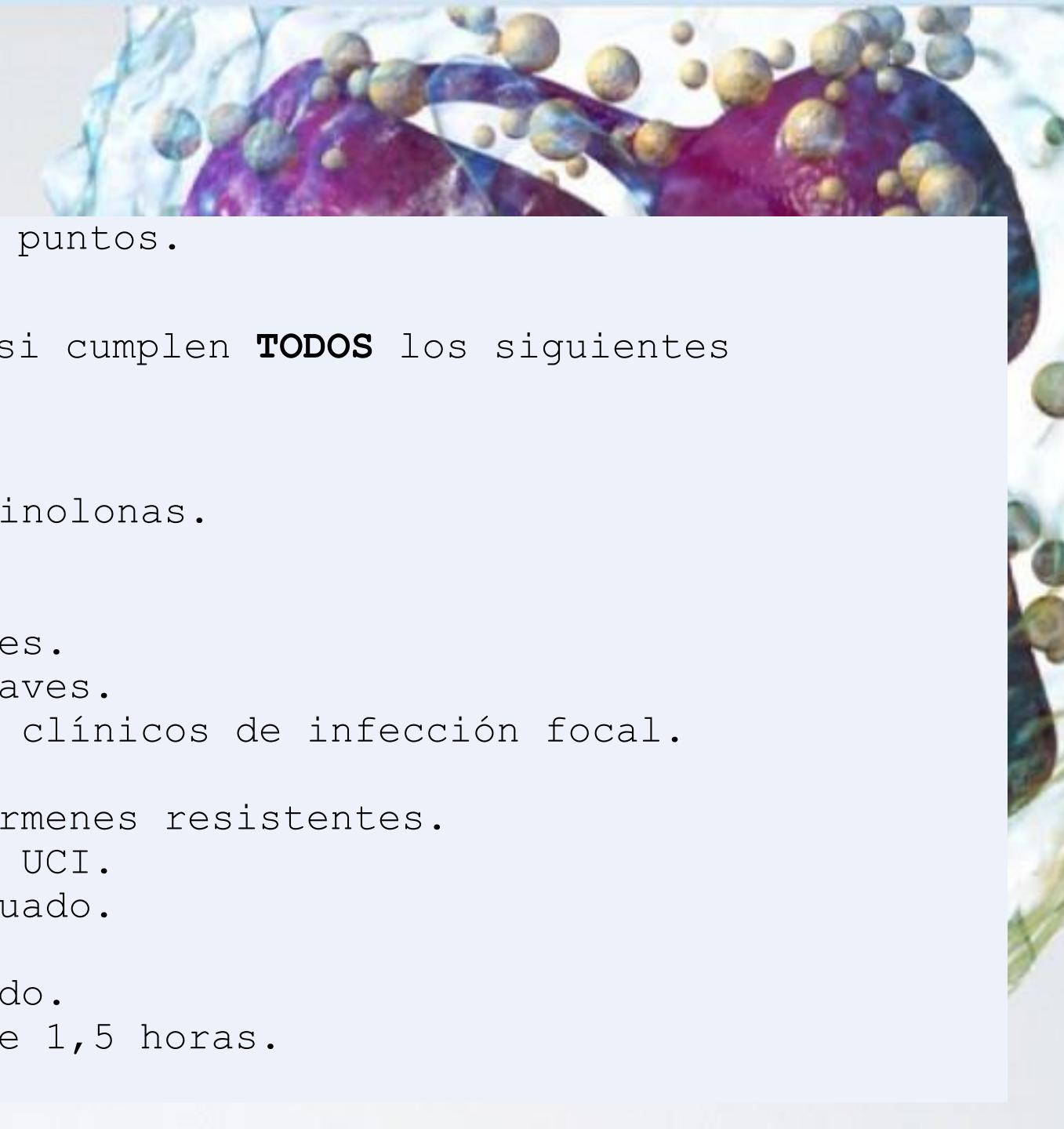
En la **primera hora** desde la valoración del paciente, hay que realizar una evaluación del riesgo de complicaciones:

- 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)

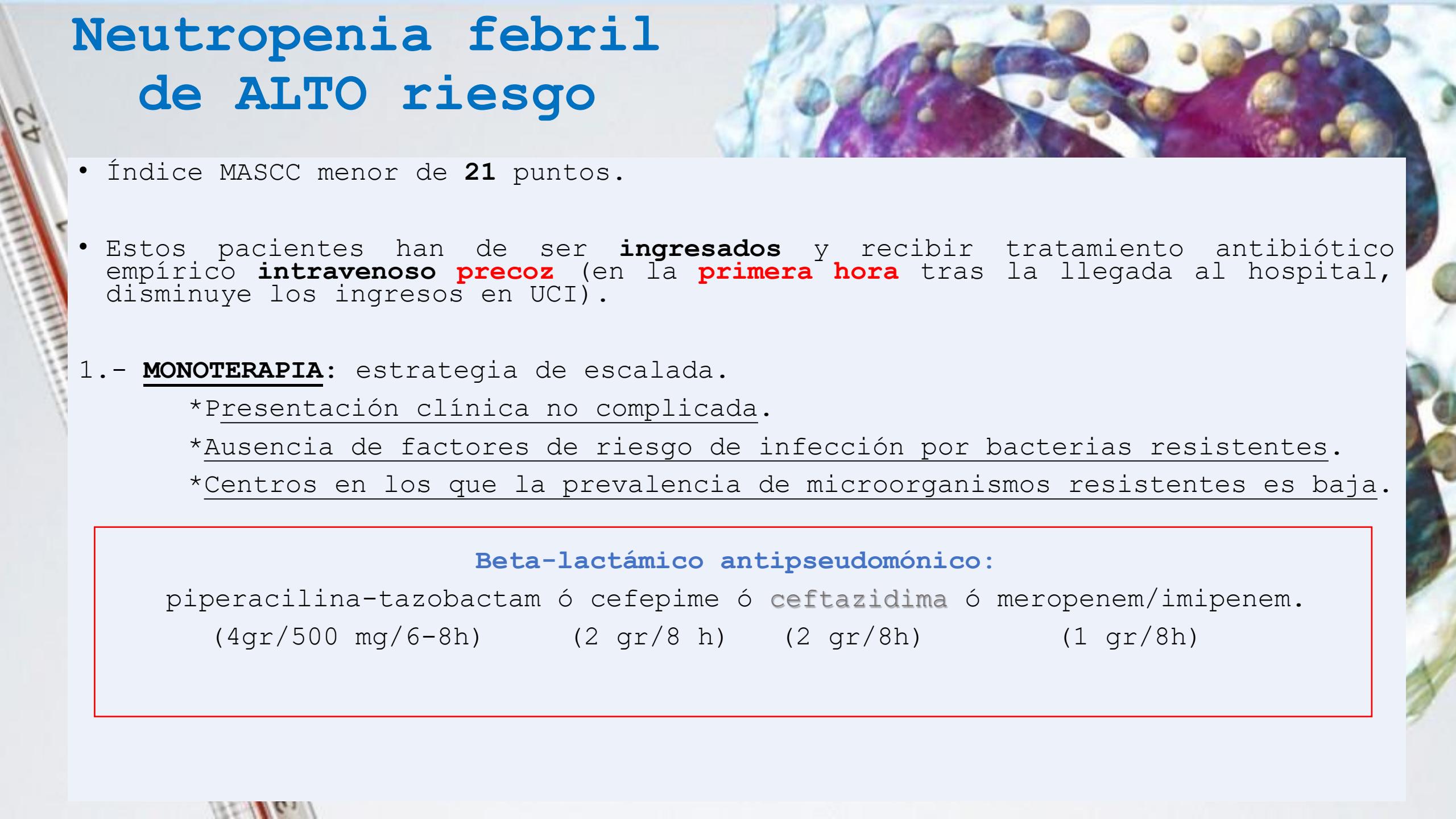
+

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.*

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).
- 1.- **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 β -lactámico frente a otro:

- ✓ Piperacilina-tazobactam presenta buena actividad **anaerobicida**, 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 carbapenemas).

2.- **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)

○

Meropenem

- ✓ Actividad ampliada frente a bacilos gramnegativos resistentes a β -lactámicos.
- ✓ La continuación de aminoglicósidos debe de replantearse a los 3 días.

3.- 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 β -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.

4.- 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.

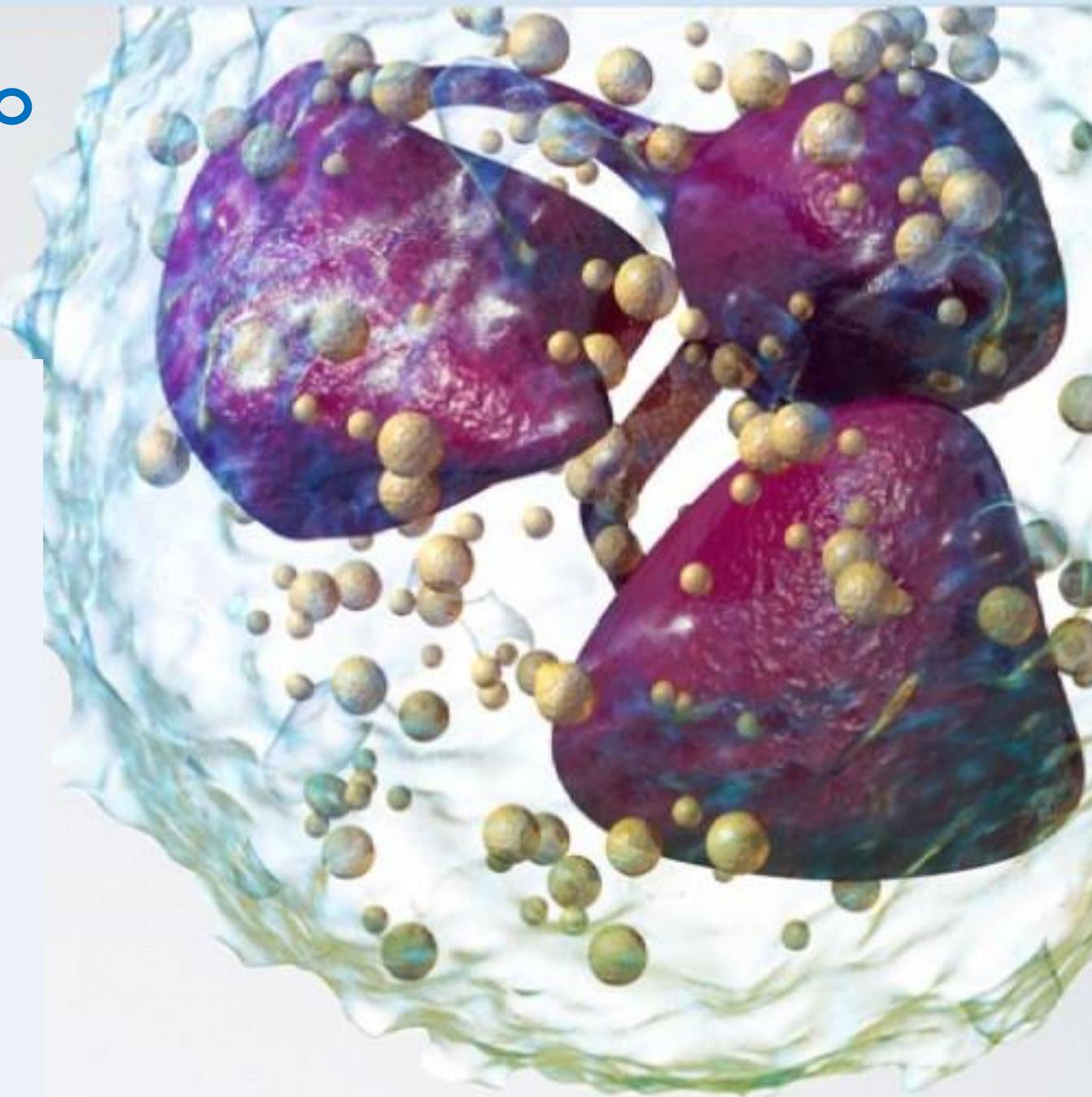
✓ Modificación de la terapia empírica inicial:

Si hay riesgo de infección por gérmenes resistentes:

- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) : vancomicina, linezolid y daptomicina (en ausencia de neumonía).
- Enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) : linezolid y daptomicina.
- Organismos productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) : carbapenémicos.
- *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) : polimixina, colistina y tigeciclina.

Tratamiento empírico según foco clínico

- ✓ Mucositis.
- ✓ Enterocolitis neutropénica.
- ✓ Infección perianal.
- ✓ Piel y tejidos blandos.
- ✓ Catéter intravascular.
- ✓ Senos paranasales.
- ✓ Neumonía.
- ✓ Infección del tracto urinario.
- ✓ SNC.



Mucositis

ENTIDAD	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	COMENTARIOS
- Mucositis leve.	- Cefepime. (no es imprescindible cubrir anaerobios).	Considerar tratamiento antiviral o antifúngico inicial si el paciente no recibe profilaxis y presenta lesiones o síntomas compatibles con esofagitis .
- Mucositis moderada-severa.	- Piperacilina-tazobactam; imipenem o meropenem. (cubrir anaerobios).	

Enterocolitis neutropénica

ENTIDAD	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	COMENTARIOS
<ul style="list-style-type: none">- Enterocolitis neutropénica (tiflitis)	<ul style="list-style-type: none">- Piperacilina-tazobactam; imipenem o meropenem. (cobertura GP, GN y anaerobios)	Considerar asociar tratamiento frente a Clostridium difficile si existe alta sospecha.



Infección penianal

ENTIDAD	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	COMENTARIOS
- Infección perianal.	- Piperacilina-tazobactam; imipenem o meropenem.	<ul style="list-style-type: none">- Considerar asociar tratamiento frente a enterococos resistentes a ampicilina (glucopéptidos).- Contraindicado el tacto rectal.- Valorar tratamiento quirúrgico en pacientes con infección perianal necrotizante o sin respuesta a antibioterapia.

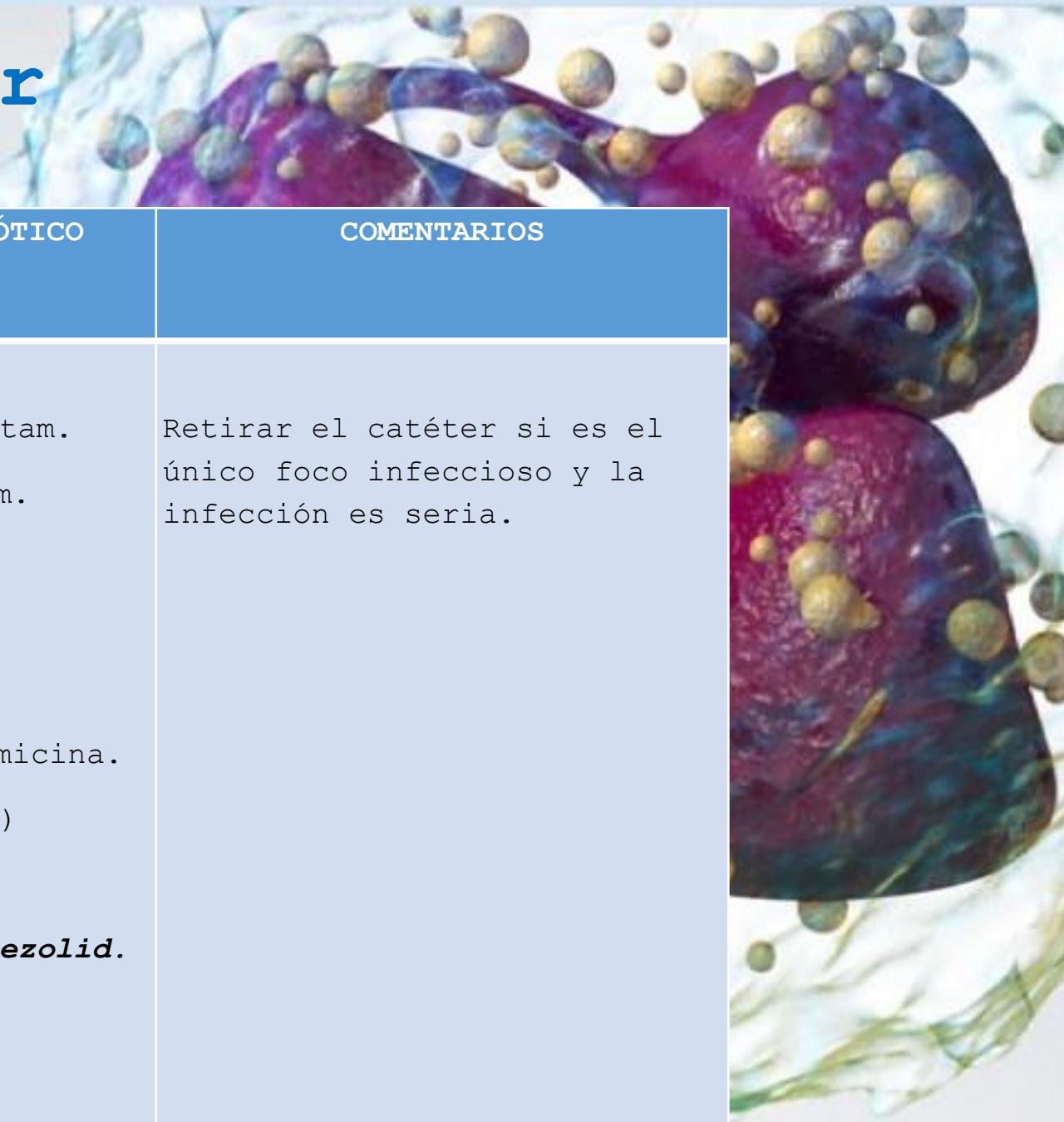
Piel y tejidos blandos

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



Catéter intravascular

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



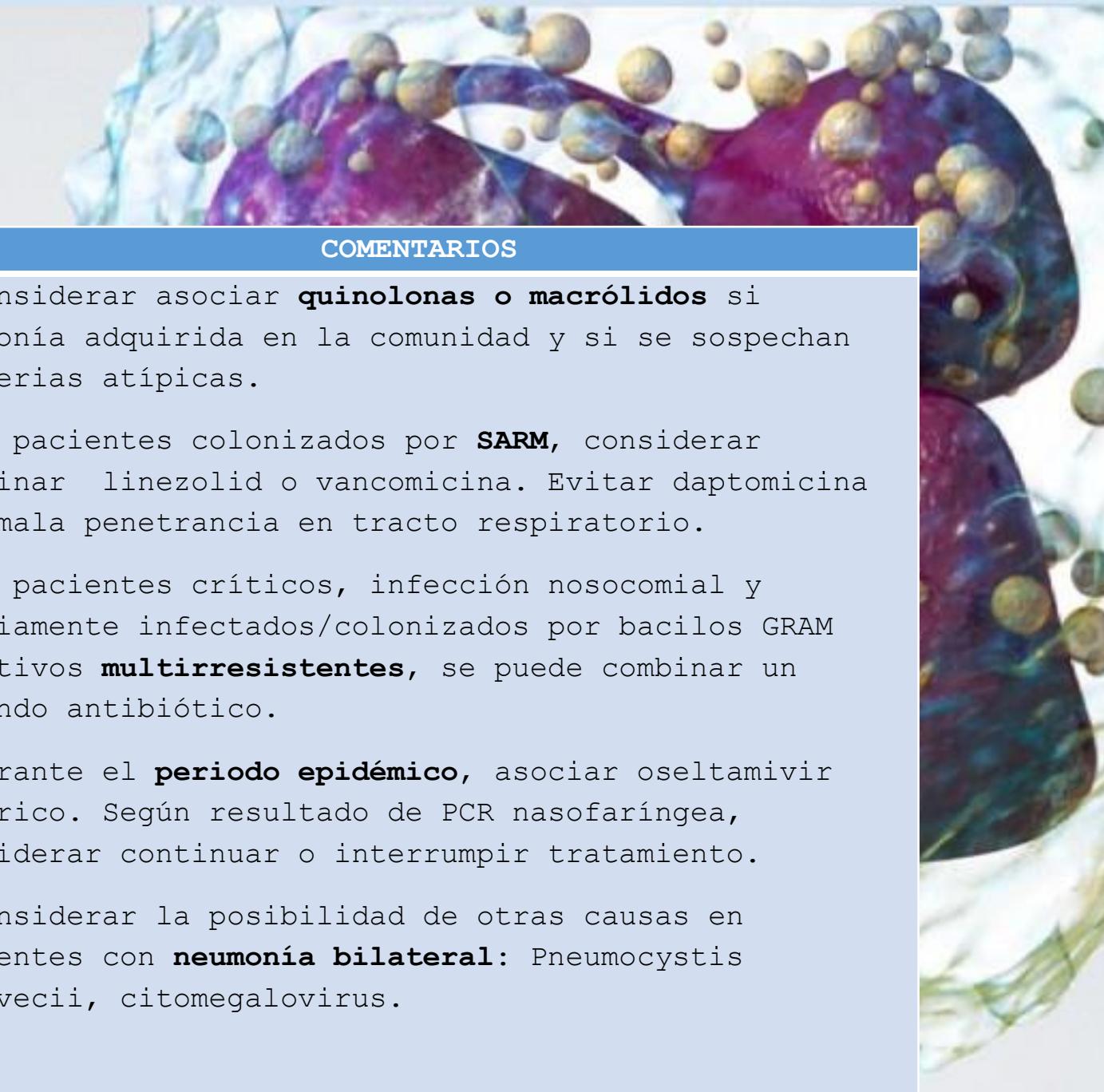
Senos paranasales

ENTIDAD	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	COMENTARIOS
- Senos paranasales	<ul style="list-style-type: none">- Cefepime.- Piperacilina-tazobactam.- Imipenem o meropenem.	En pacientes de riesgo (neutropenia prolongada, corticoterapia), si hay sospecha de infección fungica , asociar tratamiento frente a Aspergillus y Mucorales.



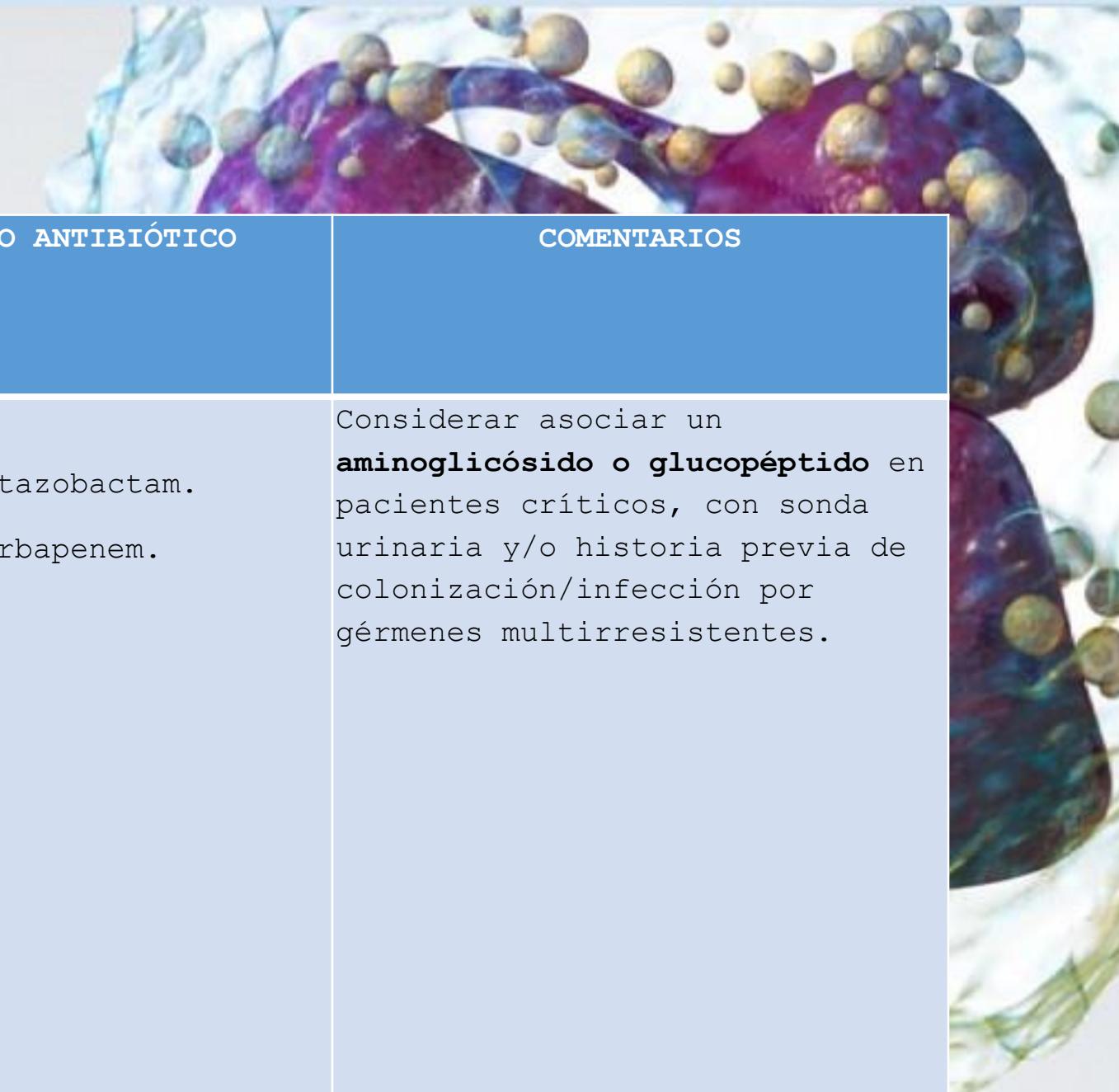
Neumonía

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



Tracto urinario

ENTIDAD	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	COMENTARIOS
- Infección del tracto urinario.	<ul style="list-style-type: none">- Cefepime.- Piperacilina-tazobactam.- Imipenem o carbapenem.	Considerar asociar un aminoglicósido o glucopéptido en pacientes críticos, con sonda urinaria y/o historia previa de colonización/infección por gérmenes multirresistentes.



Sistema Nervioso Central

ENTIDAD	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	COMENTARIOS
> Meningitis aguda.	<ul style="list-style-type: none">- Cefepime o meropenem (ambos buena penetración en LCR)+ Ampicilina (para cubrir <i>Listeria monocytogenes</i>)	En pacientes de riesgo o con lesiones ocupantes de espacio, considerar otras causas (Criptococo, <i>Listeria</i> , <i>Nocardia</i> , Hongos filamentosos y <i>Mycobacterium tuberculosis</i>).
> Meningoencefalitis.	+ Aciclovir	

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

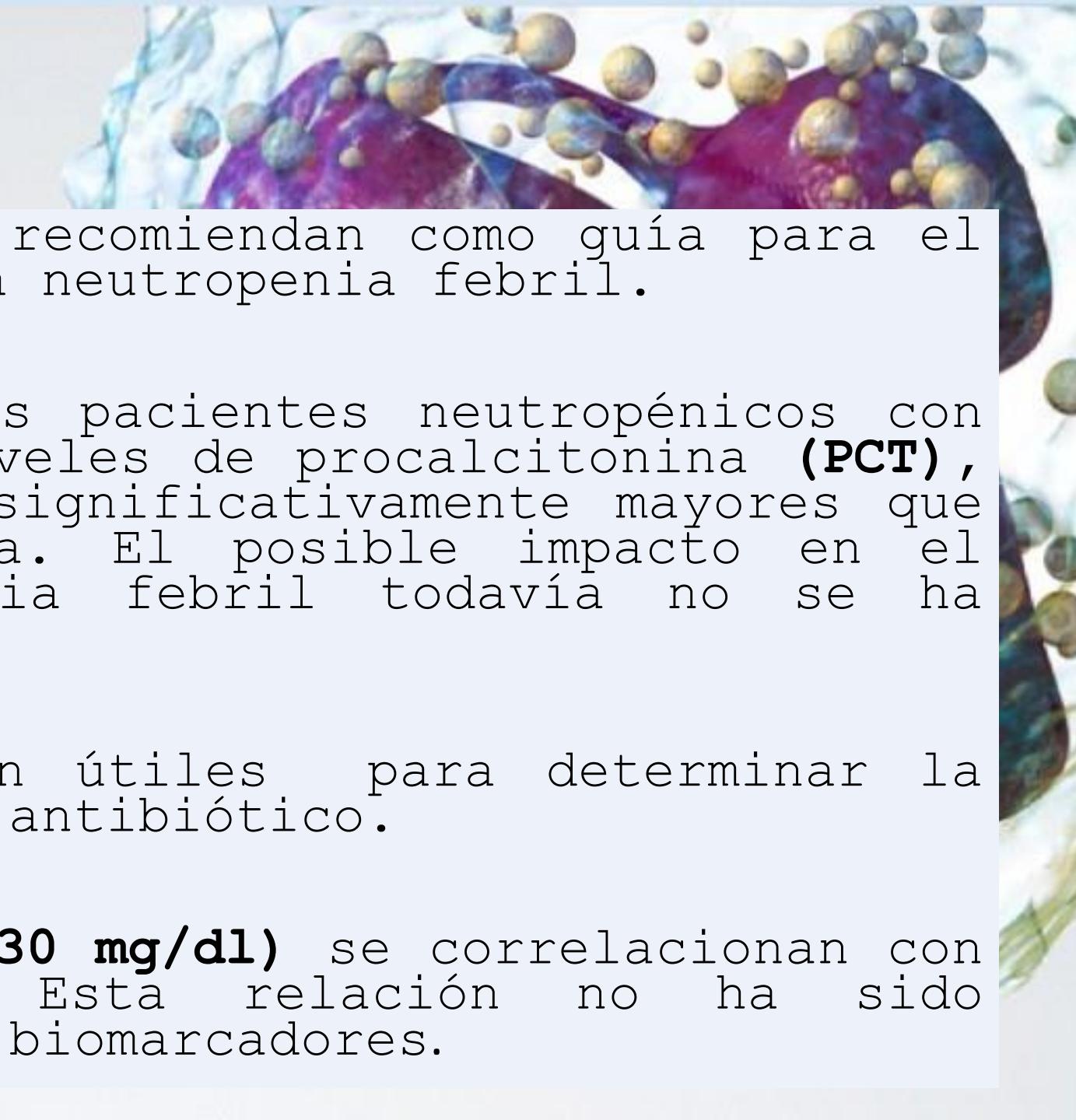


○ Neutropenia febril CON documentación microbiológica:

- 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 aquéllos 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.



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**.

- **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** (≤ 500 neutrófilos/ 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 ≥ 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.

Gérmenes resistentes

- Gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) :

- Paciente estable: pueden administrarse betalactámicos con betalactamasa (piperacilina-tazobactam) ó cefepime.
- Sepsis o shock séptico, infecciones con alto inóculo (neumonía o infección abdominal) causadas por cepas con CMI ≥ 4 mg/L: reservar **carbapenem**.
- Antibioterapia en **perfusión extendida**, mejora el pronóstico de infecciones graves.

- Cepas productoras de **betalactamasas Amp-C**:
 - Se prefiere cefepime o quinolonas.
 - También puede emplearse piperacilina-tazobactam si el inóculo no es alto y CMI <4 mg/L.
 - Los carbapenémicos se reservan para aquellos sin otras alternativas o situaciones de gravedad.
 - Antibioterapia en **perfusión extendida**.

-Enterobacterias productoras de **carbapenemasas (CPE)**:
(Klebsiella productora de carbapenemasa (KPC) y otras enterobacterias)

- Tratamiento combinado con al menos **dos fármacos activos** de la opción incluida en antibiograma (meropenem, colistina, tigeciclina, fosfomicina y aminoglucósidos).
- Si cepa con CIM de meropenem <16 mg/L, la combinación debe incluir **dosis altas de meropenem** (2 gr./8 h) en perfusión **extendida** (más de 3 horas).
- **Ceftazidima-avibactam** puede ser una alternativa en infecciones **severas** **por** **KPC** o enterobacterias productoras de **OXA-48**.

G-CSF (Granulocite colony stimulating factors)

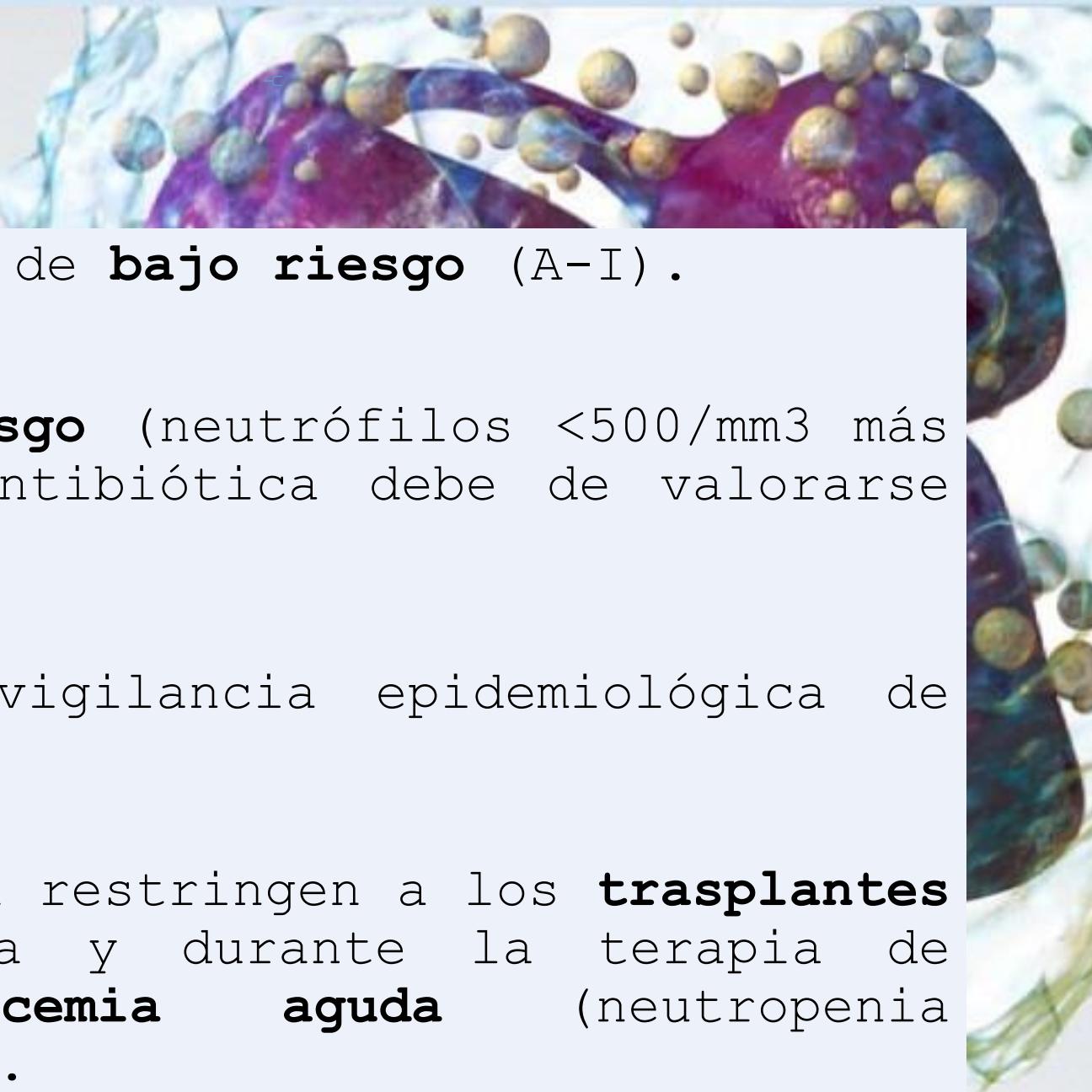
- ✓ Filgastrim o lenogastrim (5mcg/Kg/24 horas subcutáneo hasta resolución de la neutropenia) o pegfilgastrim (6 mg subcutáneo por cada ciclo QT) o cualquiera de los biosimilares disponibles, preferiblemente por vía subcutánea.
- ✓ Acorta en un solo día el tiempo de neutropenia y **NO** se ha **demostrado** impacto real en la supervivencia global o disminución de la incidencia de infecciones graves.
- ✓ **No** está indicado de forma rutinaria.
- ✓ Puede ser considerado en pacientes con alto riesgo de complicación.

¿Transfusión de granulocitos?

- ✓ **No** hay suficiente evidencia sobre su eficacia en estos pacientes.
- ✓ Deben ser administrados solo en el contexto de **ensayos clínicos**.

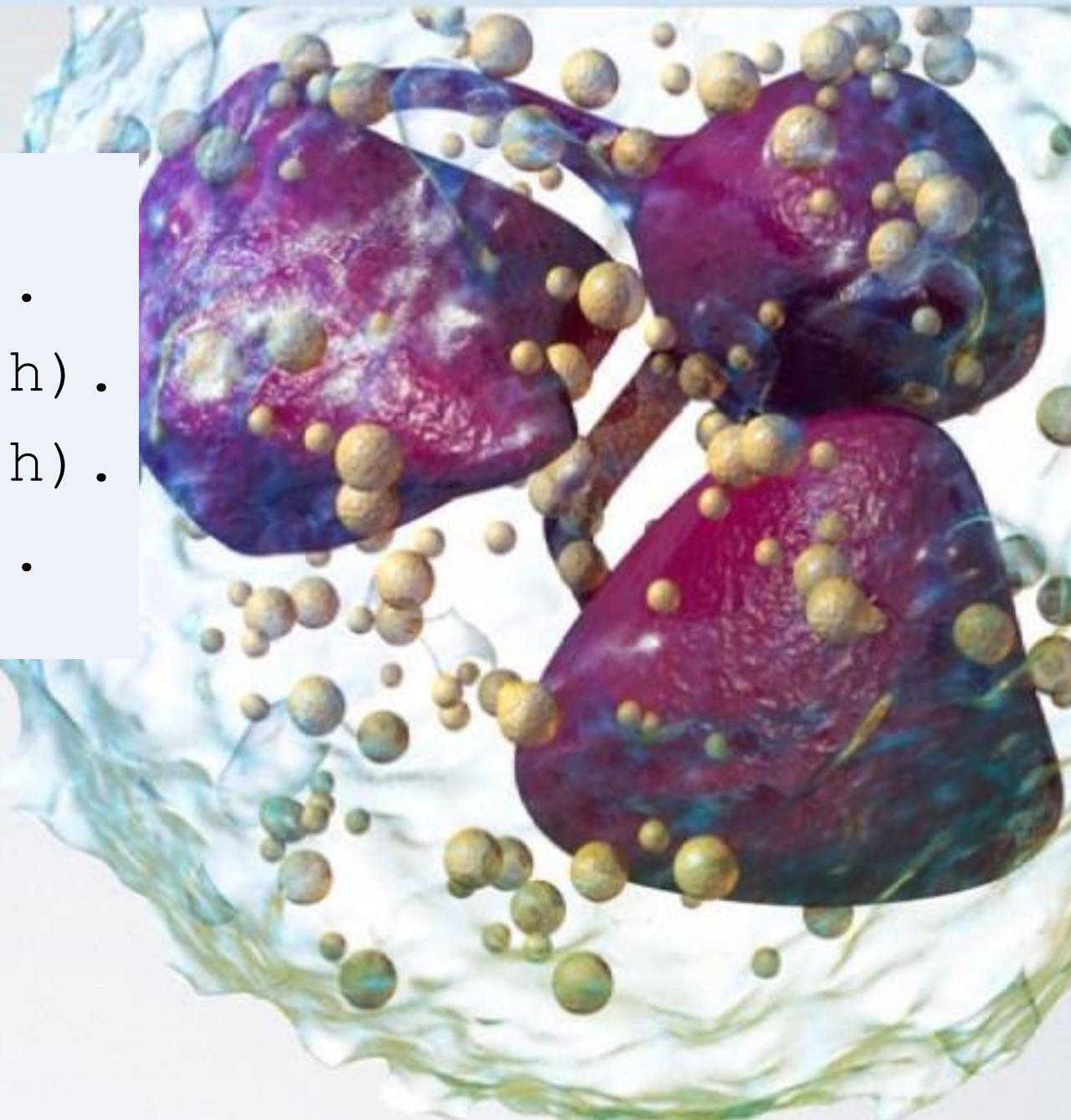
Profilaxis antibiótica

- ✓ **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:

- Levofloxacino (500 mg/día) .
- Ciprofloxacino (500 mg/12 h) .
- Ofloxacino (200-400 mg/12 h) .
- Norfloxacino (400 mg/12 h) .



✓ Otras recomendaciones para la prevención de infecciones en neutropenia:

- Profilaxis antifúngica con un triazol oral en pacientes con neutropenia profunda.
- Trimetropirim-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.

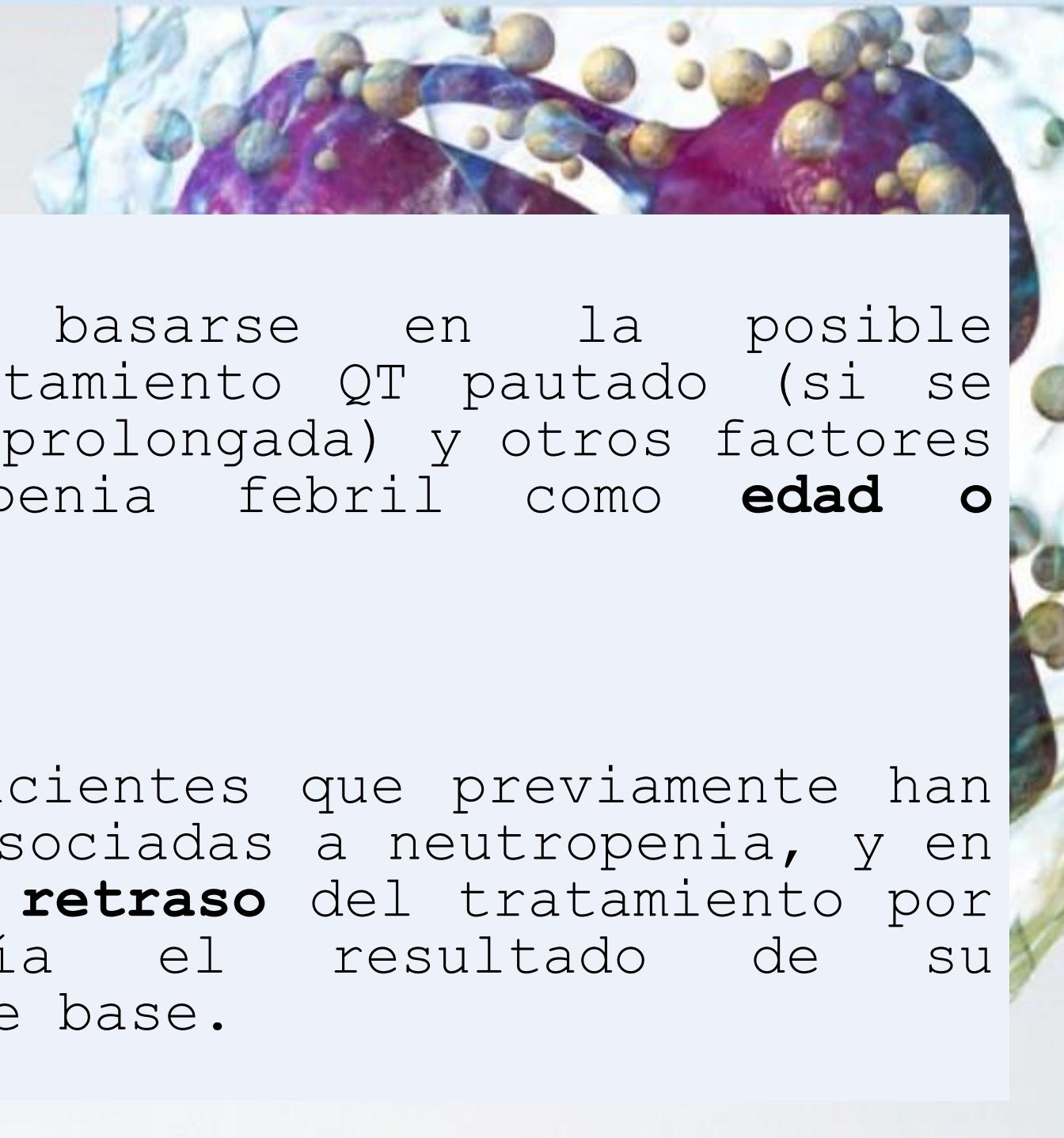
Profilaxis con G-CSF

- Profilaxis primaria:

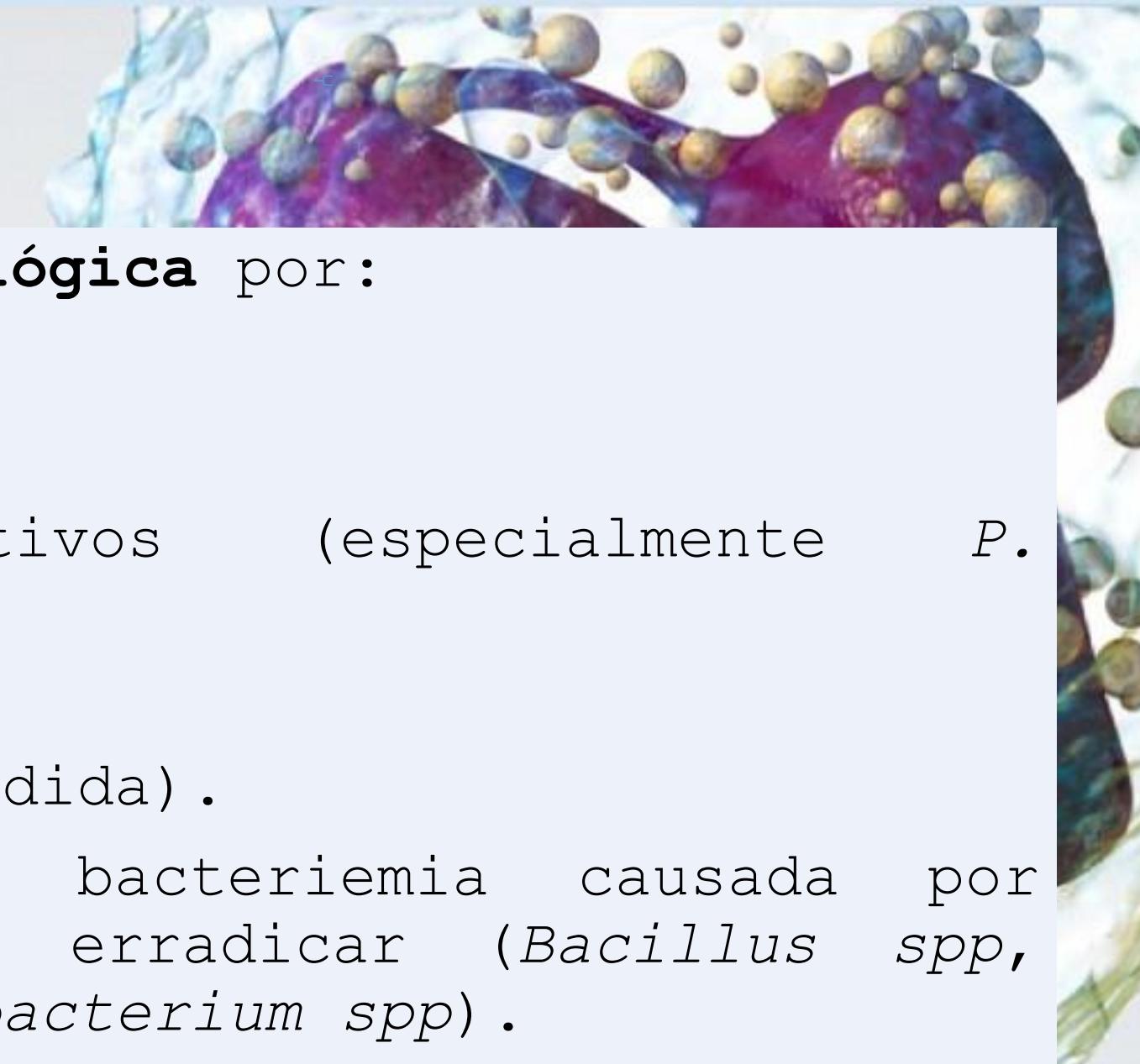
✓ Esta decisión debe basarse en la posible **mielotoxicidad** del tratamiento QT pautado (si se espera una neutropenia prolongada) y otros factores de riesgo de neutropenia febril como **edad** o **comorbilidades**.

- Profilaxis secundaria:

✓ Se aconseja para los pacientes que previamente han sufrido **complicaciones** asociadas a neutropenia, y en los que una **reducción o retraso** del tratamiento por citopenias comprometería el resultado de su tratamiento oncológico de base.



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*).

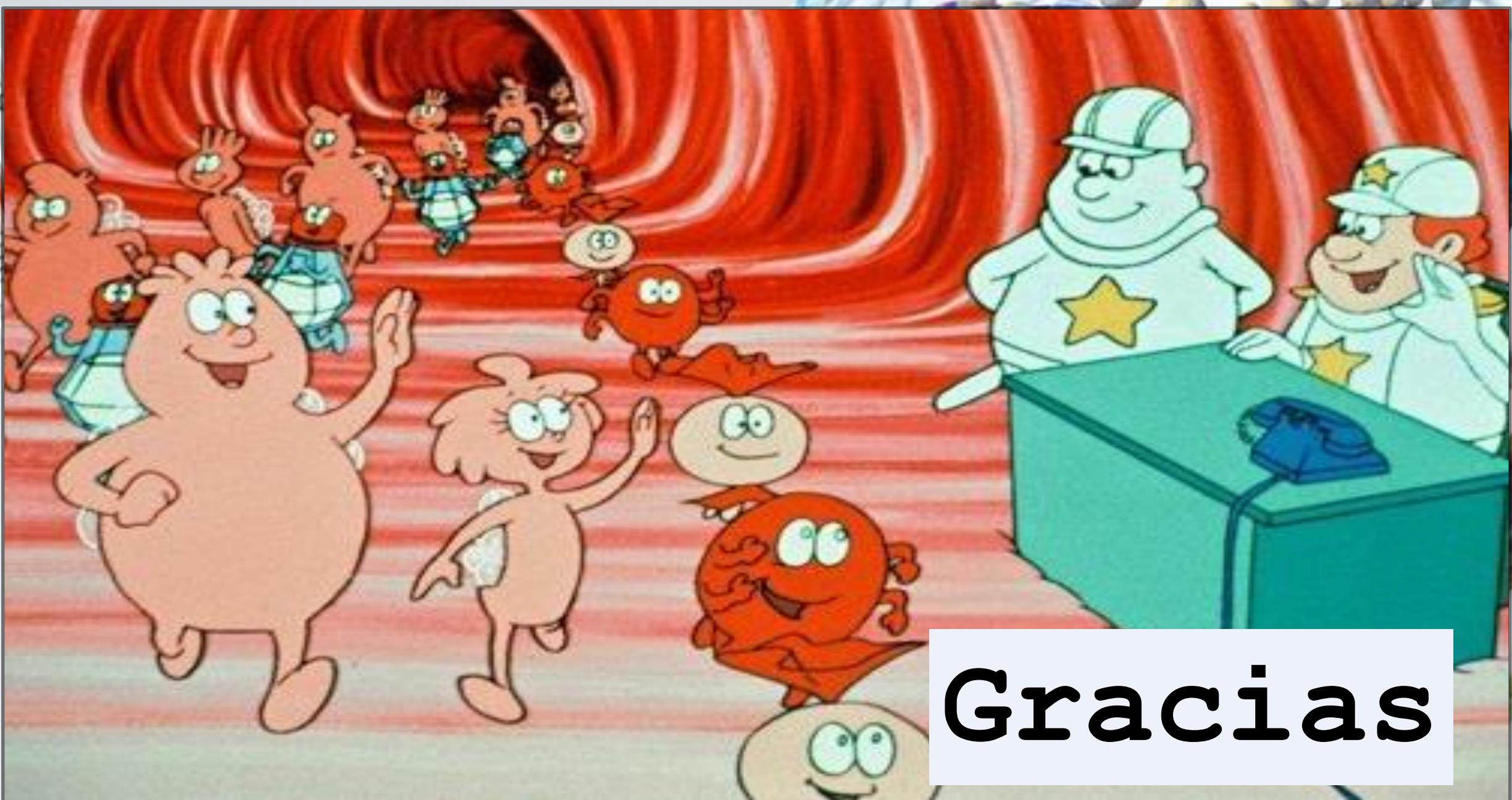
- ✓ **Signos locales** de infección en el punto de inserción (supuración).
- ✓ **Trombosis séptica.**
- ✓ **Endocarditis.**
- ✓ **Sepsis severa o shock séptico.**
- ✓ **Bacteriemia que persiste** después de 72 horas con la antibioterapia adecuada incluso por patógenos diferentes a los mencionados.
-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

❖Tratamiento antibiótico sin retirada y sellado del catéter:

Infección no complicada o la bacteriemia es causada por un germen distinto a los mencionados (estafilococo coagulasa negativo).

Bibliografía

- Alison G. Freifeld,¹ Eric J. Bow,⁹ Kent A. Sepkowitz,² Michael J. Boeckh,⁴ James I. Ito,⁵ Craig A. Mullen,³ Issam I. Raad,⁶ Kenneth V. Rolston,⁶ Jo-Anne H. Young,⁷ 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