

## 9. NEUTROPENIA FEBRIL

Ignacio Márquez Gómez<sup>1</sup>, Laura Rueda Carrasco<sup>1</sup>, Álvaro Montesa Pino<sup>2</sup>, Daniel Barrios Decoud<sup>3</sup>.

Servicios de Enfermedades infecciosas<sup>1</sup>, Servicio de Oncología Médica<sup>2</sup> y Servicio de Hematología<sup>3</sup>.

### 1. INTRODUCCIÓN

La Neutropenia Febril (NF) constituye una urgencia médica en los pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico debido a la importante morbimortalidad que conlleva, con tasas que se sitúan entre el 10-15%. A pesar de la reducción en las complicaciones infecciosas en estos pacientes en las últimas dos décadas, nos encontramos ante pacientes con alto riesgo infeccioso constituyendo una entidad de manejo multidisciplinar entre Oncología, Hematología y Enfermedades Infecciosas.

El retraso en el diagnóstico y el tratamiento empírico inadecuado se asocian a un incremento significativo de la mortalidad en estos pacientes por lo que la sospecha diagnóstica precoz y la instauración de antibioterapia adecuada se antojan fundamentales en el manejo de esta patología.

### 2. DEFINICIONES. ESTRATEGIA DE VALORACIÓN DEL RIESGO

Se define la Neutropenia Febril como el aumento de temperatura ( $38,3^{\circ}\text{C}$  o  $>38^{\circ}\text{C}$  mantenidos más de una hora) en paciente con cifra de neutrófilos absolutos  $<500/\text{mm}^3$  (o  $<1000/\text{mm}^3$  si se espera un descenso en siguientes 48h).

Así, la valoración inicial de un paciente con neutropenia febril debe incluir:

- Datos de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.
- Datos de sepsis grave.
- Focos primarios o secundarios de infección.

Atendiendo a los parámetros anteriores, los pacientes neutropénicos se clasifican:

ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
<ul style="list-style-type: none"><li>- Neutropenia <math>&lt; 100/\text{mm}^3</math> durante <math>&gt;7</math> días</li><li>- Inestabilidad hemodinámica</li><li>- Datos de sepsis grave</li><li>- Datos de disfunción orgánica</li><li>- Neoplasia hematológica</li><li>- Mucositis gastrointestinal que impide la deglución o produce diarrea severa.</li><li>- Intolerancia gastrointestinal</li><li>- Sospecha de infección del catéter</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Neutropenia <math>&lt;500/\text{mm}^3</math> durante <math>&lt;7</math> días</li><li>- Estabilidad hemodinámica</li><li>- Ausencia de datos de sepsis grave</li><li>- Ausencia de disfunción orgánica aguda</li></ul>
Disfunción orgánica aguda: <ul style="list-style-type: none"><li>- Alteración del nivel de consciencia.</li><li>- Insuficiencia hepática (transaminasas x 5).</li><li>- Insuficiencia renal (ClCr <math>&lt;30</math> ml/min).</li><li>- Infiltrado pulmonar, hipoxemia o enfermedad pulmonar previa.</li></ul>	

La escala más validada para predecir el riesgo de complicaciones infecciosas es la escala MASCC

Escala MASCC	
• Síntomas de enfermedad:	
- Asintomático	5
- Síntomas leves	5
- Síntomas moderados	3
• Tumor sólido o hematológico sin evidencia de infección fúngica	4
• Edad menor de 60 años	2
• Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
• Ausencia de deshidratación	3
• Ausencia de EPOC	4
• Ausencia de hipotensión	5

**MASCC  $\geq 21$** , se considera bajo riesgo infeccioso y podría recibir tratamiento ambulatorio.

**MASCC  $< 21$**  se considera de alto riesgo infeccioso que precisa ingreso y tratamiento parenteral.

Ante una escala **MASCC**  $\geq 21$ , se aconseja realizar la escala **CISNE** para comprobar que el paciente es verdaderamente de bajo riesgo.

Escala CISNE	
• Escala ECOG $\geq 2$ .	2
• Hiperglucemia inducida por stress	2
• EPOC	1
• Mucositis $\geq 2$ .	1
• Monocitos $< 200$ / microlitro.	1
	1

Si CISNE  $\geq 3$ , Alto Riesgo. El paciente precisa ingreso y tratamiento parenteral.

### 3. DIAGNÓSTICO. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Fundamental la sospecha diagnóstica para lo cual deberemos realizar una anamnesis y exploración física detalladas con la intención de buscar el foco de infección. La exploración física debe ser minuciosa con especial atención a la región del catéter, cavidad oral y perianal.

Se solicitará, de forma sistemática, analítica completa con hemograma, hemostasia, bioquímica con perfil hepático y Proteína C reactiva y Rx tórax.

Así mismo se solicitarán otras pruebas radiológicas según focalidad y se extraerán hemocultivos diferenciales (de vía central si la portara y de vena periférica) y muestras microbiológicas de los posibles focos de infección. Es importante revisar la microbiología previa para adaptar el tratamiento empírico.

### 4. TRATAMIENTO EMPÍRICO

El tratamiento antibiótico se administrará tras extracción de las muestras microbiológicas correspondientes. No debemos olvidar que estamos ante una urgencia médica por lo que los resultados de las pruebas complementarias no deben retrasar el inicio de antibioterapia en casos de gravedad clínica o inestabilidad hemodinámica. Según la evaluación del riesgo:

#### 4.1 Paciente de bajo riesgo. Tratamiento ambulatorio.

Pacientes de bajo riesgo. Tratamiento ambulatorio	
Elección	Alergia a Betalactámicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicilina-clavulánico 2 g/125 mg/12h/vo + Ciprofloxacino 500 mg/12h/vo</li> <li>• Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8h/vo + Ciprofloxacino 500 mg/12h/vo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clindamicina 600 mg/8h/vo + Ciprofloxacino 500 mg/12h/vo</li> <li>• Moxifloxacino 400 mg/24h/vo</li> </ul>

Se debe reevaluar al paciente en 48 horas para comprobar evolución, resultados microbiológicos y ajustar antibioterapia según hallazgos si precisa.

#### 4.2 Paciente de alto riesgo. Tratamiento hospitalario.

##### a) Neutropenia febril sin foco

Pacientes de alto riesgo. Tratamiento hospitalario	
NEUTROPENIA FEBRIL SIN FOCO	
Elección	Alergia a Betalactámicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefepime 2 g/8h/iv + Amikacina 20 mg/Kg ó</li> <li>• Piperacilina -Tazobactam 4 g/8h/iv ó</li> <li>• Meropenem 1 g/8h/iv (PE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aztreonam 1 g/8h/iv + Amikacina 20 mg/kg/24h/iv + Tigeciclina 50 mg/24h/iv</li> </ul>
<b>Paciente inestable</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meropenem 1 g/8h/iv (PE) + Amikacina 20 mg/kg/24h/iv</li> </ul>	
(PE) Perfusión expandida si factores de BLEE*	

\***Criterios BLEE:** a) colonización/infección previa por BLEE b) **Ámbito asistencial:** Procedencia de centro socio-sanitario, ingreso últimos 6 meses. c) Comorbilidad: sepsis grave/shock séptico, trasplante renal, enfermedad hepática avanzada, inmunosupresión severa. d) Procedimientos invasivos: Intervención quirúrgica últimos 3 meses, SNG, endoscopia terapéutica, sondaje vesical. e) Tratamiento antibiótico previo (últimos tres meses): Cefalosporinas 3ª generación, quinolonas, carbapenémicos o b-lactámicos + inhibidor de beta-lactamasas.

Se administrará antibioterapia para **cobertura de gram positivos** si: Colonización previa por MRSA, mucositis severa, neumonía, sospecha de infección de catéter, infección de piel y partes blandas, sepsis grave/ shock séptico.

Si tras 72 horas no se aísla gram positivos en pruebas microbiológicas, se debe suspender la cobertura a gram positivos.

#### b) Neutropenia febril con foco.

Pacientes de alto riesgo. Tratamiento hospitalario			
NEUTROPENIA FEBRIL CON FOCO			
Foco	Etiología	Tratamiento	Comentarios
<b>Catéter/PICC</b>	<i>S. coagulasa negativo</i> <i>S. aureus</i> Gram negativos <i>Candida spp</i>	Vancomicina/Daptomicina + Cefepime	Considerar la retirada del catéter responsable
<b>Pulmonar</b>	<i>S. pneumoniae</i> Gram negativos <i>S. grupo viridans</i>	Cefepime + Levofloxacino	Considerar TAC Tórax y LBA
<b>Abdominal/perianal</b>	<i>Clostridium difficile</i> Gram negativos <i>Campylobacter spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>	Cefepime + Metronidazol ó Piperacilina/Tazobactam	Coprocultivo Toxina de <i>Cl difficile</i> Colonoscopia
<b>Piel y partes blandas</b>	<i>S. coagulasa negativo</i> <i>S. aureus</i> <i>Streptococcus spp</i>	Cefepime + cefazolina ó Cefepime + clindamicina	Si MRSA Cefepime + Linezolid

#### 4.3 Estrategias de escalada/descalada.

El incremento de infecciones producidas por bacterias multirresistentes en los últimos años ha provocado la implantación de estrategias basadas en la clínica y en los aislamientos microbiológicos.

- ✓ **Descalada:** Aplicable a pacientes estables clínicamente, presentación clínica no complicada y ausencia de factores de riesgo de multirresistencias o prevalencia local baja de multirresistencias.

Iniciar con Cefepime ó Piperacilina-Tazobactam + amikacina 20mg/Kg/24h. Si deterioro clínico o aislamiento de multirresistencias reevaluar o modificar a meropenem.

- ✓ **Escalada:** Aplicable a pacientes inestables, presentación clínica complicada y presencia de factores de riesgo de multirresistencias o prevalencia alta de multirresistencias.

Iniciar con meropenem o asociaciones de betalactámicos antipseudomónicos con aminoglucósidos, colistina, tigecilina según resultados microbiológicos previos y foco. Si estabilidad clínica y ausencia de multirresistencias: modificar a Cefepime ó Piperacilina-Tazobactam.

## 5. EVOLUCIÓN

A las 72 horas del inicio del tratamiento empírico, reevaluar según resultados microbiológicos para modificar el mismo y ajustar según hallazgos.

- Foco clínico de infección/ aislamiento microbiológico: tratamiento del foco clínico específico.
- Ausencia de foco clínico de infección/aislamiento microbiológico:
  - Estable clínicamente y apirético >72 horas: suspender antibioterapia.

2. Ausencia de estabilidad clínica o persistencia de fiebre >72 horas: mantener antibioterapia y continuar buscando foco infeccioso mediante solicitud de pruebas complementarias. Importante reexplorar al paciente con especial hincapié a catéter, mucosa oral/perianal y senos paranasales.

## 6. CONSIDERACIONES

Se deben recoger los aislamientos microbiológicos previos por gérmenes multirresistentes y realizar estudio de vigilancia epidemiológica (frotis rectal) para adecuar el tratamiento empírico según los hallazgos: Meropenem 1 g/8h/iv si presencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, Ceftazidima/Avibactam o Ceftolozano/Tazobactam si carbapenemasa, o vancomicina 1 g/12h/iv o daptomicina 6-10 mg/kg/24h/iv si aislamiento previo de *S. aureus* (Meticilin Resistente). Importante recoger datos de filiación (teléfono, dirección) para reevaluación a las 48 horas en los pacientes de bajo riesgo con tratamiento ambulatorio.

## 7. TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO

Se debe plantear en pacientes de alto riesgo en casos de neutropenia febril persistente de >4 días de duración pese a antibioterapia empírica prescrita.

- a) Inestable hemodinámicamente: añadir anfotericina B ó equinocandina.
- b) Estable hemodinámicamente. Según la presencia de foco clínico, distinguimos:
  - I. Ausencia de foco clínico: no iniciar tratamiento. Buscar foco infeccioso y reevaluar mediante pruebas complementarias.
  - II. Foco clínico presente:
    - i. SNC, senos paranasales, pulmón: Voriconazol/Isavuconazol/Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/24 h/iv.
    - ii. Abdominal: equinocandina /anfotericina B liposomal.

## 8. ALGORITMO DIAGNÓSTICO- TERAPÉUTICO



