

NEUTROPENIA FEBRIL: MANEJO PRÁCTICO



**DRA M.CARMEN FLORES ARENAS
HEMATOLOGA - HBCASE**



DEFINICIONES

- FIEBRE

- Una sola toma de temperatura oral > 38.3 C
- Estado febril de >38 C por lo menos durante 1 hora.

- NEUTROPENIA

- RAN <500 o <1000 pero con descenso previsible a <500 en las siguientes 24 - 48h.




DEFINICIONES

- Recuento absoluto de neutrófilos(RAN)

$$\frac{\text{Rcto total de leucocitos} \times \% \text{ de neutrofilos}}{100}$$

- Neutropenia leve : 1500 - 1000
- Neutropenia moderada : 1000 - 500
- Neutropenia severa : <500.



- 
- Urgencia médica
 - Riesgo potencial a shock séptico y muerte
 - Inicio precoz de antibioticoterapia

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

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,⁸ Jo-Anne H. Young,⁷ and John R. Wingard⁹

¹Department of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska; ²Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York; ³Department of Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York; ⁴Vaccine and Infectious Disease Division, Fred Hutchinson Cancer Research, Seattle, Washington; ⁵Division of Infectious Diseases, City of Hope National Medical Center, Duarte, California; ⁶Department of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas; ⁷Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; ⁸Division of Hematology/Oncology, University of Florida, Gainesville, Florida; and ⁹Departments of Medical Microbiology and Internal Medicine, the University of Manitoba, and Infection Control Services, Cancer Care Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada



ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA DE LA FIEBRE

- Fiebre durante la neutropenia inducida por QT:
 - 10-50% tumores sólidos
 - > 80% pacientes con neoplasias hematológicas
- La mayoría **no tienen etiología infecciosa documentada**.
 - 20-30 % de episodios febriles tienen infección documentada
 - Sitios más comunes: tracto intestinal, pulmón y piel.



- Bacteriemia 10-25% → neutropenia muy prolongada y profunda (< 100 neutrófilos/mm³)
- Hongos: **rara vez son causa de fiebre al inicio de la neutropenia** y suelen aparecer **tras una semana de neutropenia y tto con ATB empiricos**
 - Candida: Primariamente infecciones superficiales, sin embargo la mucositis producida por la QT puede favorecer el paso a torrente sanguíneo y producir infecciones profundas.
 - Aspergillus, produce más frecuentemente infección grave, típicamente después de 2 semanas de neutropenia.



- TODO paciente con fiebre y neutropenia debe
- recibir tratamiento antibiótico empírico **urgentemente (< 2h)**
- **Mortalidad** en neutropenia febril es **75% si se retrasa** el tratamiento antibiotico.
- 50% de pacientes neutropénicos sin foco infeccioso aparente tienen una infección establecida o oculta, por lo tanto responderan a tto ATB empírico.
 - Gérmenes:
 - Gram positivos, gram negativos
 - Anaerobios: infrecuente
 - Micosis profundas.
 - Localizacion:
 - Pulmonar
 - Tracto digestivo
 - Piel: Cateter venoso o lesión en piel.



Table 1. Common Bacterial Pathogens in Neutropenic Patients

Common gram-positive pathogens

Coagulase-negative staphylococci ★

Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains

Enterococcus species, including vancomycin-resistant strains

Viridans group streptococci

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Common gram-negative pathogens

Escherichia coli

Klebsiella species

Enterobacter species

Pseudomonas aeruginosa ★

Citrobacter species

Acinetobacter species

Stenotrophomonas maltophilia



Menos frecuentes

Bacterias gram positivas

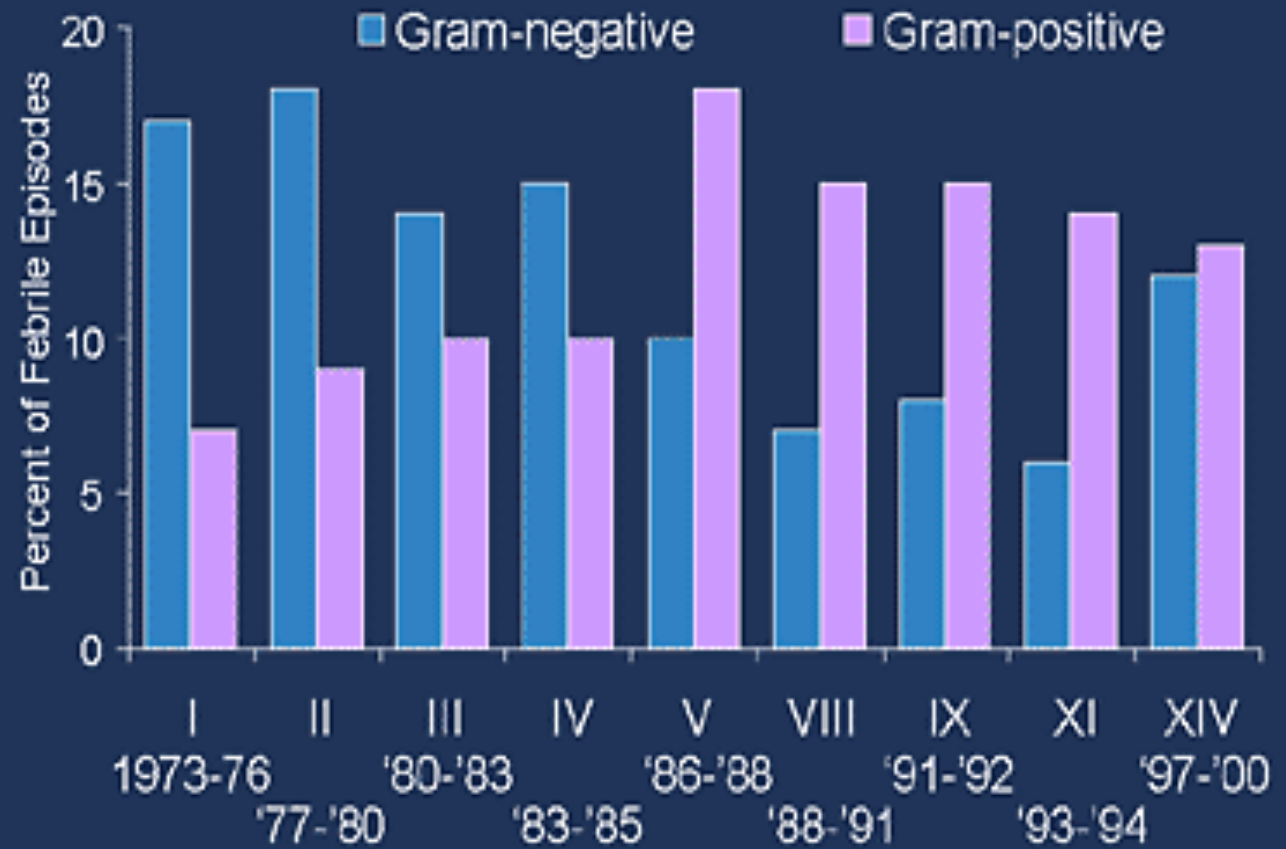
- Corynebact spp
- Enterococcus spp
- Streptoc pneumoniae
- Clostridium difficile
- Bacteroides spp


Bacterias gram negativas

- Enterobacter spp
- Acinetobacter spp
- Haemophilus influenza
- Fusobacterium spp
- Stenotrophomona maltophila



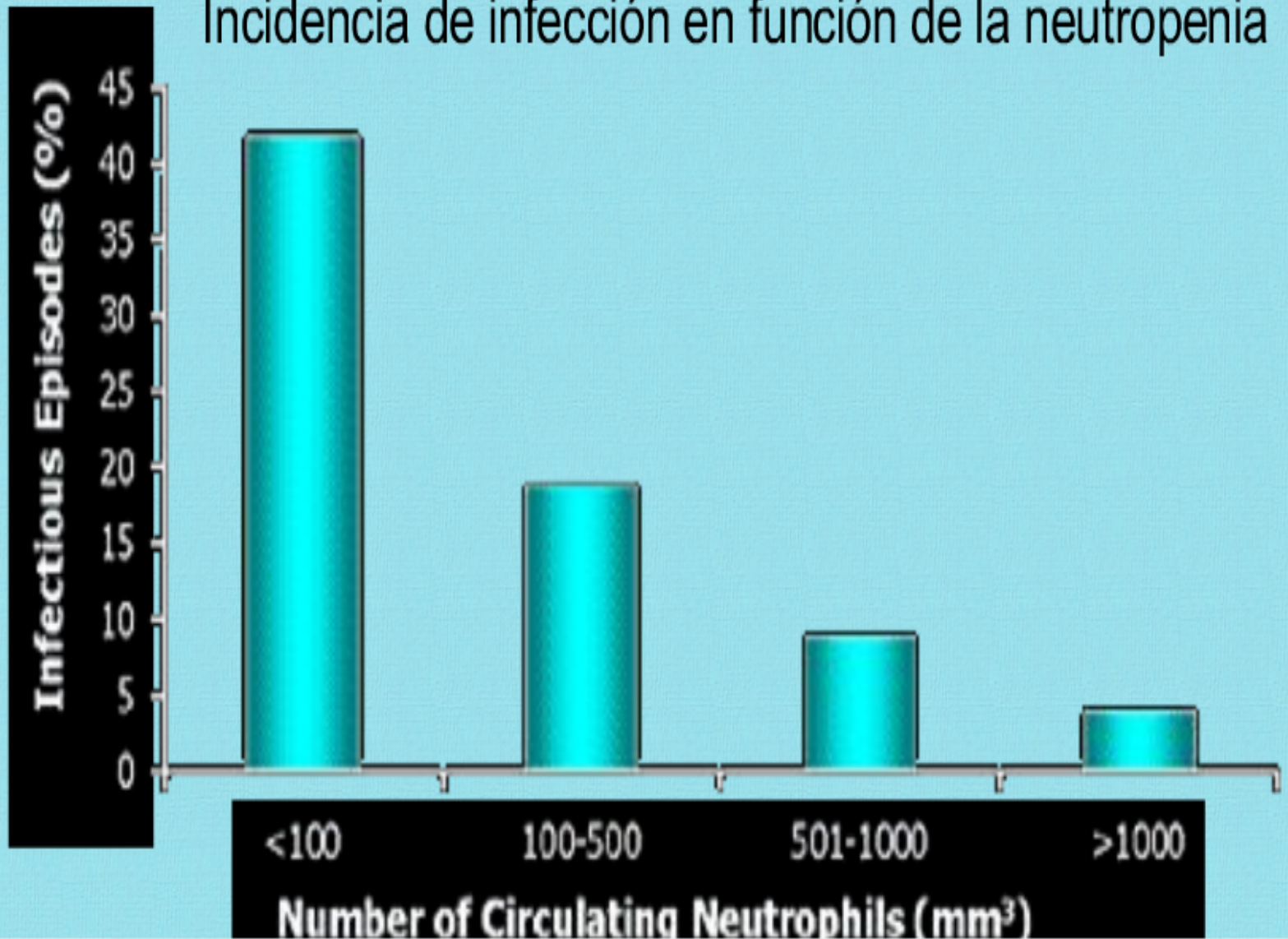
Single-Organism Bacteremias EORTC-IATG Trials



- 
- El aumento en la frecuencia de infección por gram positivos se ha atribuido a:
 - Empleo frecuente de ATB profilácticos con cobertura selectiva frente a bacterias gram negativas
 - Uso de catéteres intravenosos
 - Pautas intensivas de quimioterapia que provocan mucositis graves.



Incidencia de infección en función de la neutropenia



1. ¿Cuál es el papel del cálculo del riesgo de la neutropenia? ¿Qué es lo que diferencia las neutropenias febriles de alto o bajo riesgo?



- Evaluación del **riesgo de complicaciones** debe realizarse en el momento de la **aparición de la fiebre (A-II)**. Esta evaluación determina: **(A-II)**
 - **tipo de antibiótico empírico**
 - **Forma de administración** (oral vs intravenosa),
 - **Lugar de tratamiento** (hospitalizados vs ambulatorios),
 - **Duración de la terapia.**



ALTO RIESGO

- **Neutropenia prolongada** (>7 días de duración) **y profunda** (recuento absoluto de neutrófilos <100 células /mm³ después de la quimioterapia citotóxica)
- **Comorbilidades** incluyendo la hipotensión, la neumonía, nueva aparición del dolor abdominal, o cambios neurológicos.

BAJO RIESGO

- Neutropenia esperada < 7 días de duración.
- No comorbilidades importantes.



“Score de la Asociación Multinacional de Cuidados Paliativos en Cáncer” (MASCC) (B-I).

Tabla 2. MASCC Risk index. Sistema de puntuación	
Característica	Peso
Severidad de la enfermedad: leve o ausente	5
No hipotensión	5
No EPOC	4
Tumor sólido o Hemopatía sin Infección Fúngica Invasiva	4
No deshidratación	3
Severidad de la enfermedad: moderada	3
Ambulante	3
Edad < 60 años*	2

Severidad de la enfermedad valorada de 1 a 9 según la pregunta al ingreso ¿Cómo de enfermo está el paciente?: Nada 1-2, Leve 3-4, Moderado 5, severo 6-7, moribundo 8-9.

Máxima puntuación 26, pues la severidad de la enfermedad no es acumulativa.

* No aplicable a pacientes menores de 16 años



- **Alto riesgo (MASCC <21) o por criterios clínicos**: ingresados inicialmente en el hospital para iniciar tratamiento antibiótico empírico **(B-I)**.
- **Bajo riesgo (MASCC > 21)**: Con cuidado algunos pacientes seleccionados pueden ser candidatos para la administración oral y/o ambulatorios de tratamiento antibiótico empírico **(B-I)**.



Manejo clínico y evaluación del paciente neutropénico con fiebre

- **Toma de constantes vitales**
 - Temperatura, PA, pulso
- Anamnesis
- Exploración física completa
- Exploraciones complementarios básicos
- Exploraciones complementarias específicas



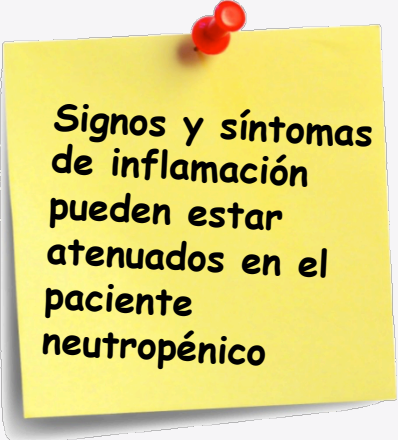
2. ¿Qué pruebas concretas y qué cultivos deben realizarse durante la evaluación inicial?



1. Deben incluir: **hemograma, niveles séricos de creatinina y urea en sangre, ionograma, función hepática (A-III).**


2. Hemocultivos:

- Toma recogida de forma simultánea de cada lumen de CVC, y 1 de vena periférica,
- Si no tiene CVC: 2 hemocultivos de venopunción por separado. **(A-III).**



Signos y síntomas de inflamación pueden estar atenuados en el paciente neutropénico





3. Toma de cultivos de otros sitios de sospecha de infecciones (A-III).

- Heces (toxina, bacteriológico, parásitos), orina, LCR, piel
- Respiratorio: esputo/BAAR/detección virus

4. Rx tórax en pacientes con signos o síntomas respiratorios (A-III).

- No hay suficientes datos para recomendar realizar marcadores de inflamación: PCR, PCT



Factores que favorecen infección en paciente neutropénico

1. Quimioterapia

Disminución del número de neutrófilos, alteración de quimiotaxis y fagocitosis

2. Ruptura de barreras cutáneo – mucosas

Quimio – radioterapia, cirugía, catéteres, invasión tumoral.




3. En pacientes con neutropenia febril, ¿que tratamiento antibiótico empírico es el apropiado y donde deben realizarlo?



Hospitalización - ATB antibiótico empírico intravenoso: (A-I). AR

- Recomendamos un **B-lactámico antipseudomona en monoterapia**: cefepime, un carbapenem como meropenem, o piperacilina-tazobactam
- Otros antimicrobianos (aminoglucósidos, quinolonas, y/o vancomicina) pueden ser añadidos a la pauta inicial para el manejo de las complicaciones o si la sospecha de resistencia a los antimicrobianos **(B-III)**.

- 
- 57% gram +
 - 34% gram -
 - 9% polimicrob

Gram - → ↑ mort



ALTO RIESGO

- Vancomicina (u otros agentes activos contra aerobios gram- o cocos grampositivos) **no se recomiendan como una parte estándar de la régimen inicial para la neutropenia febril (AI)**.
- Indicaciones clínicas específicas, incluyendo:

Si añadimos vancomicina o otro agente anti G+ → se retirará en 2-3 días si no hay evidencia del microorganismo



Table 4. Indications for Addition of Antibiotics Active Against Gram-Positive Organisms to the Empirical Regimen for Fever and Neutropenia

- ◆ Hemodynamic instability or other evidence of severe sepsis
- ◆ Pneumonia documented radiographically
- ◆ Positive blood culture for gram-positive bacteria, before final identification and susceptibility testing is available
- ◆ Clinically suspected serious catheter-related infection (eg, chills or rigors with infusion through catheter and cellulitis around the catheter entry/exit site)
- ◆ Skin or soft-tissue infection at any site
- ◆ Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococcus, or penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (see text)
- ◆ Severe mucositis, if fluoroquinolone prophylaxis has been given and ceftazidime is employed as empirical therapy



3. En terapia empírica inicial: pacientes en **riesgo de infección por los siguientes microorganismos resistentes (B-III)**. AR

- Factores de riesgo incluyen
 - Infección previa o colonización por los microorganismos
 - Tratamiento en un hospital con altos índices de endemicidad.
- Los microorganismos incluyen:
 1. MRSA: adición temprana de la **vancomicina, linezolid o daptomicina (BIII)**.
 2. VRE: adición temprana de **linezolid o daptomicina (B-III)**.
 3. BLEE: uso temprano de un **carbapenem (B-III)**.
 4. KPC: uso temprano de **colistina, tigeciclina (C-III)**.



4. Alergia a Penicilina: AR

La mayoría tolera las cefalosporinas, pero si historia de hipersensibilidad de tipo urticaria y broncoespasmo (A-II):

**Ciprofloxacino más clindamicina o
Vancomicina más aztreonam**

5. Pacientes **neutropénicos afebriles** que tiene **nuevos signos o síntomas sugestivos de infección**, deben ser evaluados y tratados como **pacientes de alto riesgo (B-III)**.



6. Los pacientes de bajo riesgo

- Se recomienda **Ciprofloxacino + amoxicilina/clavulánico oral empírico (A-I)**.
- Otros regímenes orales, no están tan bien estudiados, pero son de uso general **(B-III)**.
levofloxacino
ciprofloxacino en monoterapia, o
ciprofloxacina más clindamicina,

Si profilaxis con fluoroquinolonas :

NO deben recibir tratamiento oral empírico con una fluoroquinolona (A-III).



BAJO RIESGO

- Fiebre persistente o si los signos/síntomas de infección empeoran → Reingreso o continuación del régimen hospitalario (A-III).
- Factores que predicen reingreso:
 - > 70 años.
 - Mucositis grado 2 o >
 - Mal estado general
 - < 100 neutrof/mm³

Si se decide manejo ambulatorio:

- Acceso a cuidados médicos 24 h los 7 días a la semana.
 - Hospital: < 1 hora



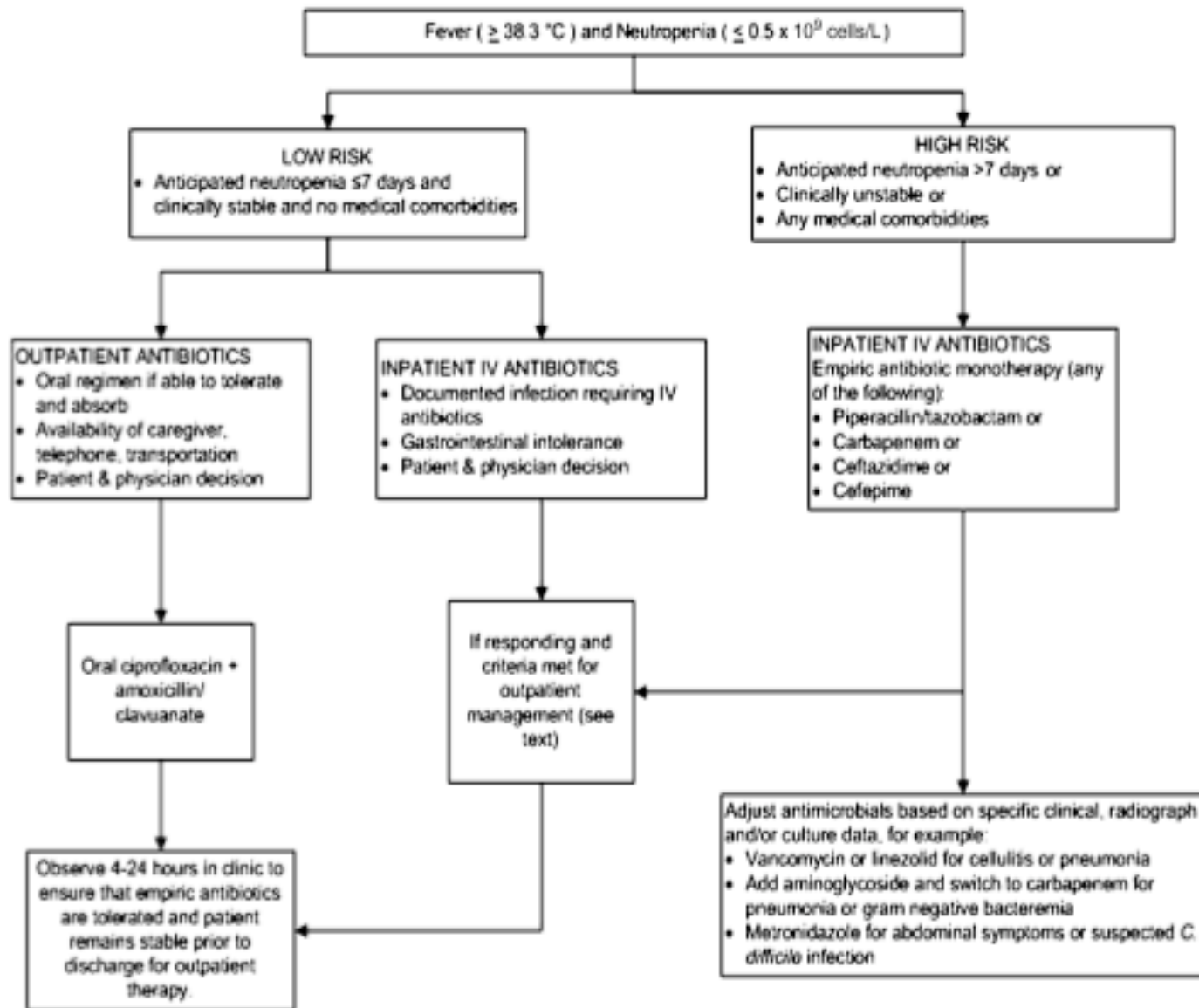


Figure 1. Initial management of fever and neutropenia. *Limited data to support recommendation. ANC, absolute neutrophil count; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

NEUTROPENIA FEBRIL : Algoritmo de tratamiento y profilaxis



PROFILAXIS (pacientes alto riesgo ÚNICAMENTE)

<100 N/microL más de 7 días

Levofloxacino

Antifúngicos

Aciclovir

Cotrimoxazol



4. ¿Cómo y cuándo modificar la terapia antimicrobiana en el transcurso de la neutropenia febril?



1. Las modificaciones **deben guiarse por los datos clínicos y microbiológicos (A-II)**.

2. La **fiebre persistente e inexplicable en un paciente estable, rara vez requiere de un cambio empírico** en el régimen antibiótico inicial.

- Vancomicina añadida empíricamente por fiebre persistencia o reaparición → no evidencia de ventaja.
- Si fiebre > 3 días: reevaluar: nuevos cultivos, TAC



3. Infección **clínica y/o microbiológica documentada:** ATB apropiados para sitio y susceptibilidad de org. aislado **(A-I)**.

- Gram (-): B-lactámico o carbapenem + aminoglucosido o quinolonas.
 - Neumonía: B-lactámico o carbapenem + aminoglucosido o quinolona antipseudomona (+ vancomicina o linezolid si hipoxia o infiltrados intensos o sospecha de MARSA)
- Gram(+) +/- infección de tejido blando: añadir Vancomicina o linezolid o daptomicina
- Ulceras orales o esofagitis → VHS o candida → aciclovir +/- fluconazol
- Tiflitis (G-) P/TZ o Carbapenem o cefalosporina antipseudomona + metronidazol.



4. Si se inicio **vancomicina** u otra cobertura para gram-positivos: **detener luego de 2 días si no hay evidencia** de una infección por bacterias gram-positivas (A-II).


5. El paciente que permanece **hemodinámicamente inestable** a pesar de inicio de tratamiento con antibioticos estandar, deben **ampliar la cobertura para incluir gram-negativos resistentes, gram-positivos, anaeróbicas y hongos (A-III)**. (carbapenem, añadir aminoglucósido, fluconazol...)



6. Si iniciaron tratamiento IV u oral hospitalaria podrían simplificar su tratamiento cuando esten clínicamente estables **(A-I). BR**

- Cambio de tratamiento IV a oral si el paciente está **clínicamente estable, y la absorción gastrointestinal es adecuada (A-I)**.
- Aquellos que cumplen criterios de bajo riesgo pueden ser derivados **a la consulta externa** para recibir antibióticos por vía oral o IV, **en la medida en que el seguimiento diario esté asegurado**.
- Si fiebre persiste o reaparece dentro de las 48 h en pacientes ambulatorios, se recomienda reingreso, y gestión como para pacientes de alto riesgo **(A-III)**.



- 
7. Considerar cobertura **antifúngica** empírica de presentar **fiebre persistente después de 4-7 días** de un régimen antibacteriano de amplio espectro y sin haber identificado el origen (A-II) AR



5. ¿Cuánto tiempo debería ser mantenida la terapia antibiótica empírica?



1. Infección clínica o microbiológicamente documentadas: **estará dictada por el organismo en particular y el lugar de infección y continuará por lo menos hasta que el RAN > 500 células/mm³ o más si es clínicamente necesario (B-III).**
2. Si **fiebre de origen desconocido**, **continuar** con el régimen inicial **hasta** que haya señales claras de **recuperación hematológica**, (ANC > 500 células/mm³) **(B-II).**
3. Si el tratamiento antibiótico adecuado ha terminado, los signos y síntomas de infección se han resuelto, y persiste neutropénico **reanudar la profilaxis con fluoroquinolona por vía oral hasta la recuperación de la médula (C-III).**



- ✓ Descenso de la fiebre
- ✓ Mejoría de signos y síntomas
- ✓ Estabilidad hemodinámica

Sin foco

Con foco

RAN \geq 500/mm³

RAN < 500/mm³

Mantener hasta RAN \geq 500/mm³
Duración según foco

Suspender antibióticos,
tras 48 h afebril

Mantener hasta RAN \geq 500/mm³ o
Cumplir 7-14 días de tratamiento
Valorar cruce a pauta oral



6. ¿Cuándo hay que administrar profilaxis antibiótica? y ¿con que agentes?




1. La profilaxis con fluoroquinolonas debe ser considerada para pacientes de alto riesgo (B-I).

- Levofloxacin y ciprofloxacino han sido evaluados
- Se consideran más o menos equivalentes.
- Levofloxacin: situaciones con un aumento de riesgo para infección invasiva por estreptococos del grupo viridans relacionada con mucositis oral.
- Se recomienda una estrategia sistemática para la vigilancia del desarrollo de resistencias a las fluoroquinolonas de bacilos gram negativos (A-II).

2. No se recomienda la adición de un agente activo frente a gram-positivos en la profilaxis general (A-I).



- 
3. **La profilaxis antibacteriana no se recomienda para pacientes de bajo riesgo (A-III).**
 4. Cuando empezar y parar la profilaxis no está estudiada → iniciar después de la QT y parar con la recuperación de la neutropenia.



7. ¿Cuál es el papel de la terapia antifúngica empírica o preventiva? ¿Que terapia antifúngica se debe utilizar?



- Tto antifúngico empírico y estudio de IFI → **fiebre persistente** | antifúngicos por vía intravenosa debe ser considerado **(B-III)**. AR
- **Profilaxis:** Alternativa al tratamiento empírico en un subgrupo de pacientes de alto riesgo:
Fiebre después de 4-7 días con antibióticos de amplio espectro, **clínicamente estables, sin signos de afectación por hongos en senos o pulmón y serologías y cultivos negativos (B-II)**
 - Antifúngico basado en TAC, galactomananos...



- En pacientes de bajo riesgo, el riesgo de infección invasiva por hongos es baja, por lo que el **uso de tratamiento empírico con antifúngicos no está recomendado** (A-III)



8. ¿Cuándo hay que administrar profilaxis antifúngica, y con que agentes?



- Candida: **alto riesgo de candidiasis invasiva**: AR
 - receptores de alotrasplante
 - tratamiento de inducción para leucemia aguda **(A-I)**
- Aspergillus (Posaconazol):
Pacientes seleccionados: > 13 años, en tratamiento para **LMA/SMD** con alto riesgo de infección por aspergillus.
En el trasplante autólogo no ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, **se recomienda el uso de un antifúngico con pacientes con**
 - antecedentes de aspergilosis invasiva **(A-III)**,
 - neutropenia esperada prolongada de al menos 2 semanas **(C-III)**
 - neutropenia prolongada inmediatamente antes de TPH **(C-III)**.




- La profilaxis antifúngica **no esta recomendada** en pacientes cuya neutropenia esperada es < 7días (A-III). BR



9. ¿Cuál es el papel de la profilaxis antiviral?
¿Qué infecciones virales requieren tratamiento
antiviral?




- 
1. **VHS +** que van a ser sometidos a trasplante alogénico de progenitores o tratamiento de inducción para una leucemia → profilaxis antiviral con aciclovir **(A-II)**.
 2. Tratamiento **antiviral para VHS o VVZ** está únicamente indicado si existe una evidencia clínica o de laboratorio **para enfermedad activa (C-III)**.
 3. Pruebas para **virus respiratorios** (influenza parainfluenza, adenovirus, VRS...) y una **radiografía de tórax** están indicados para un paciente con clínica de infección respiratoria alta y/o tos.

4. **Vacunación anual para el virus influenza (virus inactivos) está recomendada en todos los pacientes en tratamiento oncológico (A-II).** El momento no está establecido, pero la respuesta serológica es mejor entre ciclos (>7 días después del último tratamiento) o > 2 semanas antes de iniciar quimioterapia.
5. La **infección por virus influenza debe de ser tratada con inhibidores de neuroaminidasa (Tamiflu®)** si la cepa es sensible **(A-II)**. Durante el periodo de gripe, los pacientes **neutropénicos con cuadro clínico compatible deben recibir tratamiento empíricamente (C-III).**
6. El tratamiento de las infecciones por **VRS** de forma rutinaria en los pacientes neutropénicos con clínica de infección de vías respiratorias altas **no está recomendado (B-III)**



10. ¿Cuál es el papel de los factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF o GM-CSF) en el manejo de la neutropenia febril?



- 
1. El uso profiláctico de CSFs debe ser considerado en pacientes cuyo **riesgo anticipado de fiebre y neutropenia es > 20%** (A-II)
 2. CSFs no están generalmente recomendados en el tratamiento de neutropenia febril (B-II).
 - Días de neutropenia, duración de la fiebre, días de ingreso → disminuyen ligeramente.
 - NO ESTÁ DEMOSTRADA LA MEJORÍA EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL



11. ¿Cómo se diagnostica una infección asociada a catéter (CLABSI)? ¿Como se maneja?



1. Un tiempo diferencial > 120 min en los cultivos tomados simultáneamente de CVC y periféricos sugieren CLABSI (A-II).

2. Retirada del catéter:

- S. Aureus, P. Aeruginosa, hongos o mycobacterias → retirada del catéter + tratamiento sistémico durante al menos 14 días **(A-II)**.
- infecciones del lugar de inserción o del tramo tunelizado
- trombosis séptica
- endocarditis
- sepsis con inestabilidad hemodinámica
- bacteriemia que persiste después de > 72 horas con tto adecuado **(A-II)**.



2. CLABSI por S. Coagulasa negativos, el catéter se puede mantener, utilizando tratamiento sistémico con o sin sellados.

3. El tratamiento prolongado (4-6 semanas) está recomendado en CLABSI complicados:

infección de tejido profundo,	presencia de
séptica (A-II), o	endocarditis, trombosis
fungemia después de 72h	persistencia de la bacteriemia o
de la retirada del catéter en un	paciente que ha recibido la
antibioterapia adecuada (A-II)	para S. Aureus, (C-III) para
para S. Aureus, (C-III) para	otros patógenos

4. **El lavado de manos, mantener la esterilidad y la asepsia con clorhexidina durante la colocación del CVC (A-I).**



12. ¿Qué precauciones ambientales se deben tomar con un paciente con neutropenia febril?



Prevención de la infección

Higiene

Aislamiento de pacientes neutropénicos

Descontaminación intestinal



Higiene

- La **higiene de manos es el método más eficaz de prevenir la transmisión de las infecciones en el hospital (A-II)**.
- Es la única medida considerada de obligado cumplimiento por su comprobada eficacia con la utilización de preferencia de antisépticos en solución alcohólica.



- Respecto a la dieta, se recomienda en lo posible evitar la ingesta de crudos, mariscos y embutidos.
 - Comida: dieta de neutropénico: no está demostrado que disminuyan el riesgo de infección.
 - Higiene corporal y dental: se recomienda ducha diaria durante la hospitalización. Si mucositis → enjuagues
 - Cultivos de control en el hospital y los equipos.
- Alentar a los trabajadores sanitarios a informar sobre sus enfermedades o exposiciones (A-II).



Unidades de aislamiento

OBJETIVO:

Evitar la adquisición de infecciones por gérmenes presentes en el ambiente que rodea a los pacientes:

- Post TPH deben ingresar en una habitación individual **(B-III)**.
- Post trasplante alogénico deben ingresar en habitaciones que posean > 12 intercambios de aire / h y filtración HEPA **(A-III)**.

HEPA (High Efficiency Particulate Arresting), son los más eficaces ya que retiene el 99.9 % de partículas >0.3 micras



- Plantas y las flores secas o frescas no están permitidas en las habitaciones de los pacientes hospitalizados con neutropenia (B-III).
- Uso de mascarillas, solo aconsejable para personas en contacto con el paciente. Si el propio paciente sale de la Unidad debe protegerse con mascarillas de alta eficacia (FFP3)
- Se recomienda igualmente el sellado de puertas y ventanas



Descontaminación intestinal

- Estreñimiento:
 - Causa de fiebre en neutropenia:
 - Traslocación bacteriana
- Antibioticoterapia



**¡Muchas gracias
por su
atención!**