

TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL (NF)

INDICACIÓN	ETIOLOGÍA	DURACIÓN	1ª LÍNEA	ALTERNATIVA	PAUTA
BAJO RIESGO (A) <u>MANEJO AMBULATORIO</u> (A1)	Virus Cocos G(+)	7 días Si a las 72h persiste fiebre o hemocultivos (+): INGRESO	AMOXI-CLAVULÁNICO (1)	Alergia a β-lactámicos: substituir por LEVOFLOXACINO (2)	(1) 875 mg/125 vo c/8h (2) 500 mg vo c/24h
BAJO RIESGO (A) <u>MANEJO HOSPITALARIO</u> (A2)	Bacterias G(-) (más raro) Polimicrobianas	7 días Reevaluar 72h para cambiar o desescalar antibiótico (A3)	CEFTRIAXONA (3)	Alergia a β-lactámicos: substituir por LEVOFLOXACINO (2)	(3) 2 g iv c/24h, después 1 g iv c/24h
RIESGO ALTO (B) <u>SIN colonización</u> previa por bacterias multirresistentes BMR (B1)	Cocos G(+) Bacterias G(-)	Guiada por criterios clínicos (Guías ECIL 4): <ul style="list-style-type: none">Afebril y estable durante ≥ 3 días, sin documentación microbiológica y descenso PCT : Suspendir antibiótico (aunque persista neutropenia)Resto de casos: ver (B2)	Monoterapia: IMIPENEM (4) + TEICOPLANINA (5) si sospecha de bacteriemia relacionada con CVC, BRCVC (B3)	Si alergia a β-lactámicos: AMIKACINA (6) + TEICOPLANINA (5) En paciente con riesgo de crisis comiciales: MEROPENEM (7)	(4) 500 mg iv c/6h (5) 6 mg/Kg iv c/12h las primeras 3 dosis y después 6 mg/Kg c/24h (6) 15 mg/kg iv c/24h (7) 1g iv c/8h
RIESGO ALTO (B) <u>CON colonización</u> previa por bacterias multirresistentes BMR o uso de Carbapenems en últimos 30 días	SAMR EVR BLEE EPC		Terapia combinada: IMIPENEM (4) + Si SAMR: VANCOMICINA (8) Si EVR: LINEZOLID (9) Si BLEE/EPC: AMIKACINA (6) + TEICOPLANINA (5) si sospecha de BRCVC (B3)		(8) 1g iv c/12 h (9) 600 mg iv c/12h
TIFLITIS (enterocolitis neutropénica)	<i>Clostridium septicum</i> <i>P. aeruginosa</i>		METRONIDAZOL (10) + IMIPENEM (4)		(10) 500 mg iv c/8h

SOSPECHA DE INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA (C) Ver figura de abajo	Neumonía: <i>Aspergillus spp</i> Foco abdominal: <i>Candida spp</i> Rinosinusal: <i>Mucor</i>		ANFOTERICINA B LIPOSOMAL (11)	VORICONAZOL (12) CASPOFUNGINA (13)	(11) 3 mg/kg/d iv; 5mg/kg/d iv si <i>Mucor</i> (12) 6 mg/kg/12h iv primer día, seguido de 4 mg/kg/12h iv (13) 70 mg iv primer día y después 50 mg iv/d

Basado en 3 pilares: 1) definición del riesgo; 2) identificación de pacientes subsidiarios de tratamiento ambulatorio; y 3) suspensión precoz de antibióticos en pacientes de alto riesgo.

*NEUTROPENIA FEBRIL (NF)

- $T^a \geq 38^\circ\text{C}$ mantenida durante 1 hora, en pacientes con neutropenia severa ($<500/\mu\text{l}$) o neutropenia $< 1000/\mu\text{l}$ si se espera nadir ($<500/\mu\text{l}$).
- Es una **URGENCIA MEDICA** por lo que debemos iniciar rápidamente (PRIMERA HORA TRAS LLEGADA A URGENCIAS) antibioterapia empírica previa extracción de hemocultivos (vía periférica y catéter central). Sólo en 30% pacientes se identifica un foco infeccioso.
- **EVALUACIÓN:** especial atención a la presencia de mucositis, palpación de senos paranasales, lesiones cutáneas y zonas de inserción de catéteres. No olvidar nunca zona perineal y perianal. Solicitar pruebas analíticas (hemograma, bioquímica con reactantes de fase aguda, **procalcitonina PCT***, coagulación), cultivo de orina y sangre y pruebas de imagen dirigidas a descartar foco infeccioso.
 *PCT $> 0,5$ ng/ml se considera anormal y sugestivo de sepsis; ayuda al diagnóstico diferencial de las infecciones de origen no bacteriano y su monitorización parece útil en el seguimiento de la eficacia de la antibioterapia.

(A) RIESGO BAJO: En pacientes que desarrollan fiebre de forma ambulatoria y que cumplan TODOS los siguientes criterios:

- Neutropenia severa ($<500/\mu\text{l}$) con duración prevista < 7 días.
- Índice MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) ≥ 21 puntos (se asocia con $< 5\%$ de complicaciones). Valora: afectación por la enfermedad - leve 5 puntos, moderado 3, no hipotensión 5, no EPOC 4, neoplasia sin infección fúngica previa 4, no deshidratación 3, régimen ambulatorio 3, edad < 60 años 2 puntos. <http://www.qxmd.com/calculate-online/hematology/febrile-neutropenia-mascc>.
- Estabilidad hemodinámica (HD).
- No comorbilidades (CICr >50 ml/min, Pruebas de función hepática < 3 los valores normales).
- No leucemia mieloide aguda (LMA).
- No neumonía en pruebas de imagen.
- No datos de infección grave de tejidos blandos.

(A1) MANEJO AMBULATORIO: considerar en pacientes con buena tolerancia oral, mucositis oral ausente/leve y soporte familiar 24 horas del día). **Observar al paciente durante al menos 4 horas antes del alta.** Reevaluar a las 48-72h; si persiste fiebre o cultivo (+), indicar hospitalización para tratamiento iv.

(A2) MANEJO HOSPITALARIO: en pacientes con mala tolerancia oral o con mucositis $\geq 2^\circ$ grado (con eritema y ulceraciones)

(A3) Si a las 72h no hay fiebre, los cultivos (-) y estabilidad hemodinámica desescalar y dar alta hospitalaria con antibiótico vo. Si a las 72h persiste fiebre cambiar a IMIPENEM (6).

(B) RIESGO ALTO: En pacientes que se cumpla UNO de los siguientes:

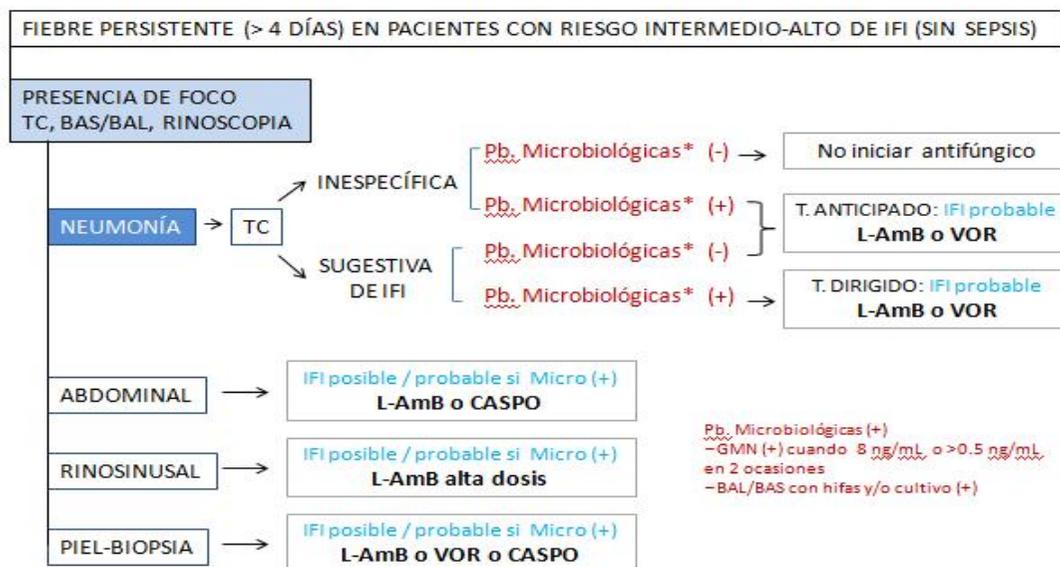
- Neutropenia severa prevista durante > 7 días
- MASCC <21
- Inestabilidad HD
- Comorbilidades (Cl Cr <50, PFH >3VN)
- Leucemia Mieloide Aguda
- Neumonía radiológica, infección grave de tejidos blandos o mucositis grado 3-4.

(B1) BMR: *S. aureus* meticilin-resistente (SAMR), *Enterococo* vancomicina resistente (EVR), enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado (BLEEs), Enterobacterias productoras de carbapemenasa (EPC) en los últimos 30 días. Se realizará monitorización de BLEE bisemanal en pacientes ingresados oncohematológicos de intermedio y alto riesgo.

(B2) Si cultivos (+) cambiar a antibioterapia dirigida. Si cultivos (-) y mala evolución añadir TEICOPLANINA (5) e investigar infección fúngica invasiva (IFI) e infección por CMV.

(B3) Sospecha clínica de BRCVC: hipotensión o shock séptico sin patógeno identificado, mucositis severa, celulitis, profilaxis con quinolonas o TMP/SMX y colonización por neumococo resistente a β -lactámicos o SAMR. Se recomienda TEICOPLANINA o DAPTOMICINA (6 mg/kg/día) según sensibilidades. En casos de infección del túnel, retirar catéter.

(C) Ver protocolo antifúngico del SHH (estrategia **PROA ANTIFÚNGICOS**):



Bibliografía

1. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016 Sep;27 (suppl 5):v111-v118.
2. Zakhour R, Chaftari AM, Raad II. Catheter-related infections in patients with haematological malignancies: novel preventive and therapeutic strategies. Lancet Infect Dis. 2016 Nov; 16 (11):e241-e250.
3. Miranda So, Shahid Husain, Yoshiko Nakamachi et al. Implementing antimicrobial stewardship-oriented guidelines using a change management approach: the example of febrile neutropenia. JAMS 2017; 1(1):38-48.
4. González Fariña V. Actualización en las Indicaciones de Procalcitonina. González Fariña V. 2014.
5. Averbuch D et al. ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica 2013; 98: 1826-35.

Autores: Virginia Cardos Gómez¹, Mónica Arroyo Yustos², Julio García Suárez¹. ¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. ² Servicio de Oncología Médica. Octubre 2018.

Aprobado por la Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos