Hospital Universitario Príncipe de Asturias

MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL (JUNIO 2024)

NEUTROPENIA FEBRIL (NF)

Definición: Urgencia médica que supone una alta morbimortalidad caracterizada por una toma de Tª ≥38°C en pacientes con menos de 500 neutrófilos (N)/mm³ o dicha cifra esperada en las próximas 48 h. * En menos de un tercio de los casos se llega a identificar el microorganismo causante de la infección.

Características clínicas en pacientes con NF:

- La fiebre puede ser el único signo de infección
- La neutropenia reduce o elimina los signos de inflamación asociado a la infección lo que dificulta el diagnóstico.
- Los pacientes pueden tener infección sin fiebre, lo que puede retrasar el diagnóstico y tratamiento (en especial si recibe corticoterapia).

Anamnesis: Clínica infecciosa por aparatos y sistemas, sensación distérmica. Revisar profilaxis antimicrobiana, tratamientos antibióticos previos, infecciones o colonizaciones semanas previas, agudización de enfermedades de base y descartar causas de fiebre no infecciosa (farmacológica, embolismo pulmonar). Situación de neoplasia/enfermedad de base, pauta de quimioterapia y última administración.

Constantes vitales: vigilar signos de inestabilidad hemodinámica, control de diuresis. La inestabilidad hemodinámica contraindica el manejo ambulatorio.

EF sistemática: Examen físico completo, sin olvidar cavidad oral (mucositis, exudados, úlceras), piel y partes blandas (exantema, lesiones, celulitis, crepitación y punto de inserción de vías (eritema cerca, en el trayecto o puerta de entrada de un catéter)), zona perianal (abscesos, fístulas, celulitis). Atención en portadores de catéter venoso central (CVC), sonda vesical o prótesis ortopédicas.

Pruebas complementarias: Analítica completa (hemograma, bioquímica y coagulación con RFA (PCR, PCT y ácido láctico si sepsis)), Hemocultivos (2 venopunciones o 1 venopunción + 1 catéter venoso central), Radiografía de tórax, Sistemático de orina y urocultivo, Panel de virus respiratorios

*** En función del foco infeccioso: Estudio de heces (toxinas A y B C. difficile y coprocultivo si diarrea) +/- Cultivo (bacterias, virus y hongos) de esputo, exudado, lesión cutánea y punta de catéter +/- punción lumbar si signos meníngeos*

**** Valorar TC según situación clínica y resultados de pruebas previas.*

MANEJO:

Medidas generales:

- Antibioterapia precoz (Iniciar en la primera hora de su llegada a Urgencias siempre tras extracción de cultivos)
- Aislamiento inverso

REQUISITOS PARA EL MANEJO AMBULATORIO (sólo si neutropenia de bajo riesgo):

- Residencia cercana al hospital
- Apoyo socio-familiar adecuado y aceptación por parte de paciente y familiar de este manejo
- Adecuada tolerancia oral y adherencia al tratamiento
- Administrar primera dosis de antibioterapia en el hospital de forma intravenosa tras extracción de hemocultivos.
- No olvidar revisar resultados de cultivos extraídos

Hospital Universitario Príncipe de Asturias

MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL (JUNIO 2024)

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO:

BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
DEBE CUMPLIR TODOS LOS CRITERIOS	**SI CUMPLE UNO SE CONSIDERA DE ALTO RIESGO**
• Neutrófilos 100-500/mm3	• Neutropenia profunda (<100/mm3)
• Duración esperada de la neutropenia < 7 días	• Duración esperada de la neutropenia > 7 días
• Ausencia de comorbilidades o leves	• Inestabilidad hemodinámica o signos de disfunción orgánica (hipoxemia, oliguria, insuficiencia hepática…)
• Función hepática y renal conservadas	• Comorbilidades graves
• Puntuación MASCC≥21	• Neumonía radiológica
	• Infección grave de tejidos blandos, infección asociada a catéter
	• Mucositis G3-4, intolerancia a vía oral, diarrea G3-4
	• Puntuación MASCC<21 ó CISNE≥3 ó CISNE2 + factor de riesgo

Índice MASCC (puntuación máxima: 26)

CARACTERÍSTICAS	PUNTUACIÓN
Carga de la enfermedad: sin o mínimos síntomas	5
Carga de la enfermedad: síntomas moderados	3
Carga de la enfermedad: síntomas severos	0
No hipotensión (sistólica>90mmHg)	5
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido/ enfermedad hematológica sin infección fúngica previa	4
No deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad<60 años	2

- **Alto riesgo (<21): Hospitalización + Antibioterapia IV**
- **Bajo riesgo (≥21): Manejo ambulatorio + Antibioterapia VO**

*** Individualizar: 8-10% de los pacientes de Bajo Riesgo pueden presentar complicaciones**

Índice CISNE (pacientes con tumores sólidos)

CARACTERÍSTICAS	PUNTUACIÓN
ECOG ≥2	2
EPOC	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis ≥2	1
Monocitos < 200/mm3	1
Hiperglucemia inducida por estrés	2

- **Riesgo bajo: 0 puntos**
- **Riesgo intermedio: 1-2 puntos**
- **Riesgo alto: ≥3 puntos**

Hospital Universitario Príncipe de Asturias

MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL (JUNIO 2024)

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

<table>
<tr><th>INDICACIÓN</th><th>ETIOLOGÍA</th><th>DURACIÓN/MANEJO</th><th>1ª LÍNEA</th><th>ALTERNATIVA</th><th>PAUTA</th></tr>
<tr><td>BAJO RIESGO:
MANEJO AMBULATORIO</td><td rowspan="2">Virus
Cocos G(+)
Bacterias G(-) (menos frecuente)
Polimicrobianas</td><td>5-7 días
Si a las 48-72h persiste fiebre o hemocultivos (+): REEVALUACIÓN Y CONSIDERAR INGRESO</td><td>AMOXI-CLAVULÁNICO (1)</td><td>*Alergia a β- lactámicos:
LEVOFLOXACINO (2)
CIPROFLOXACINO (3)</td><td>(1) 875/125mg vo/8h
(2) 500 mg vo/24h
(3) 750mg/12 h</td></tr>
<tr><td>BAJO RIESGO:
MANEJO HOSPITALARIO</td><td>Reevaluar a las 48-72h para cambiar
o desescalar antibiótico
* Suspender tras 72 horas de apirexia, resolución de los síntomas o signos de infección, hemocultivos negativos, estabilidad hemodinámica desde la presentación de la fiebre (independientemente de cifra de neutrófilos)
** Persiste fiebre → Cambiar a ATB de amplio espectro</td><td>CEFTRIAXONA (3)</td><td>Alergia a β- lactámicos:
LEVOFLOXACINO (2)</td><td>(3) 2 g iv/24h</td></tr>
<tr><td rowspan="2">RIESGO ALTO:
SIN colonización previa por bacterias multirresistentes BMR</td><td rowspan="3">Cocos G(+)
Bacterias G(-)</td><td rowspan="3">Mantener antibioterapia hasta afebril y estable durante ≥72 horas, sin documentación microbiológica y descenso PCT
* Se podrá suspender antibiótico, aunque persista neutropenia

Resto de casos:
- Si cultivos (+): Antibioterapia dirigida.
- Si cultivos (-) y mala evolución: Valorar añadir Vancomicina + Investigar IFI o infección por CMV</td><td>Monoterapia:
Paciente estable: CEFEPIME[1] (4)/ PIPERZACILINA-TAZOBACTAM (5) / CEFTAZIDIMA (6)

Alternativa:
MEROPENEM (7)/ IMIPENEM (8)</td><td>Si alergia a β- lactámicos:
AMIKACINA (11) o AZTREONAM (12)

* En paciente con riesgo de crisis comiciales: MEROPENEM (7)</td><td rowspan="2">(4) 2g iv/8h
(5) 4g iv/6h
(6) 2g iv/8h
(7) 1g iv/ 8 horas
(8) 500 mg iv/6h
(9) 1 g/12h (luego según niveles)
(10) 6 mg/Kg iv c/12h las primeras 3 dosis y después 6 mg/Kg c/24h
(11)20 mg/kg iv c/24h (luego según niveles)
(12) 2 g iv/ 8 h</td></tr>
<tr><td colspan="2">+/- VANCOMICINA(9)/ TEICOPLANINA (10) si sospecha de bacteriemia relacionada con CVC (BRCVC) (sospechar en pacientes sin otra focalidad)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">RIESGO ALTO:
CON colonización previa por bacterias multirresistentes BMR o uso de Carbapenems en
últimos 30 días</td><td rowspan="2">SAMR
EVR
BLEE
EPC

REVISAR AISLAMIENTOS Y RESULTADOS DE ANTIBIOGRAMA</td><td colspan="2">AÑADIR A MONOTERAPIA:
Si SAMR: VANCOMICINA (9)/ DAPTOMICINA (13)/ LINEZOLID (14)

Si EVR: LINEZOLID (14)

Si BLEE/ EPC: AMIKACINA (11)/
Rotar a MEROPENEM (7) o AZTREONAM/AVIBACTAM (15)
CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM (16)</td><td rowspan="2">(13) 10mg/kg/24h
(14) 600 mg iv/12h
(15) 2/0.67g/6h (durante 24 h, mantenimiento 1.5/05g/6h)
(16) 2g/1g/8 h</td></tr>
<tr><td colspan="2">+/- VANCOMICINA (9) si sospecha de BRCVC</td></tr>
<tr><td colspan="6">Si persiste fiebre a las 48 horas → Valorar añadir dosis única de Amikacina 1g
Si shock séptico → desde el inicio MEROPENEM (7) + VANCOMICINA (9) + AMIKACINA (11)

* Alergia a penicilina: Realizar estudio de Alergología a los pacientes con supuesta alergia a beta-lactámicos no estudiada tan pronto como sea posible. Tener en cuenta que la mayoría de los alérgicos a penicilina toleran el tratamiento con cefepime o meropenem.</td></tr>
</table>

BMR: Bacterias Multiresistentes. SARM: S. aureus meticilin-resistente. EVR: Enterococo vancomicina resistente. BLEEs: Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado. EPC: Enterobacterias productoras de carbapenemasas. BRCVC: Bacteriemia relacionada con catéter endovenoso central (Sospechar si: signos de infección local en el punto de inserción, a lo largo del recorrido CVC o criterios de sepsis). IFI: Infección fúngica invasora. 1: En cuanto al tratamiento en pacientes de alto riesgo, se ha demostrado que meropenem (antibiótico de mayor espectro) puede aumentar las bacterias resistentes, como las enterobacterias productoras de carbapenemasas, por lo que la mayoría de las guías recomiendan restringir su uso para prevenir el aumento de bacterias multirresistentes empleando en cambio Cefepime o Piperacilina-tazobactam que muestra una seguridad y eficacia similares. Si persistencia de fiebre, valorar modificar a carbapenems. 2. Debido a la alta incidencia en nuestro medio de bacterias resistentes a Teicoplanina, se recomienda el uso de Vancomicina (inicialmente 1g iv/12h y posteriormente ajustar dosis según niveles plasmáticos).

TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL CON FOCO CLÍNICO EVIDENTE

FOCO CLÍNICO	MICROORGANISMOS	TRATAMIENTO
Mucositis +/- esofagitis	*S. grupo viridans, S.aureus,* Gram (+) y (-) anaerobios, Virus herpes simple, *Candida spp*.	• Asegurar cobertura anaerobios (Metronidazol, Imipenem/Meropenem/Piperacilina-Tazobactam) • Si *S. grupo viridans* altamente resistentes a penicilinas frecuentes en el centro añadir: glucopéptido/daptomicina/linezolid • Si sospecha Virus Herpes Simple: iniciar aciclovir • Si sospecha infección por hongos iniciar antifúngicos: fluconazol, equinocandina, otros azoles.
TIFLITIS (enterocolitis neutropénica)	*Clostridium* spp., *Clostridium difficile*, BG (-) aerobios y anaerobios, *P. aeruginosa*	• Ciprofloxacino/ Piperacilina-Tazobactam/Meropenem/Imipenem • Vancomicina oral si sospecha *C. difficile* • Si antecedentes de BLEE o alta incidencia en el medio: añadir amikacina
Diarreas	*Clostridium* spp., *Clostridium difficile*, BG (-) (*Campylobacter spp., Salmonella spp*.), virus	• Vancomicina oral si sospecha *C. difficile* o disbacteriosis
Infiltrados pulmonares	*S.pneumoniae*, BGN, *S.grupo viridans*, anaerobios, virus respiratorios, *P.jiroveci*, CMV; *M.pneumoniae, C.pneumoniae, L.pneumoniae, Aspergillus, Nocardia,* micobacterias	• Si sospecha clínica de neumonía atípica: añadir levofloxacino/azitromicina • TMP-SMX si posibilidad *P.jiroveci* (linfopenia mantenida, patrón intersticial, en paciente con corticoides a altas dosis, temozolamida, inmunomoduladores…) en ausencia de profilaxis. • Si sospecha CMV: iniciar ganciclovir iv • Si sospecha SARM por colonización previa añadir vancomicina/linezolid • Oseltamivir si PCR Gripe positivo • Covid19: Iniciar según recomendaciones Remdesivir iv /Paxlovid vo (tras comprobar interacciones)
Infección asociada a CVC, PICC	SAMR, SCN, *S.aureus C.jeikeium, Bacillus spp.,* Gram-negativos *(Pseudomona sspp., S.maltophilia), Candida spp.*	• Añadir glicopéptido (vancomicina/daptomicina/teicoplanina). No usar linezolid por peor actividad intravascular. • Retirada de catéter y si no se puede sellar con ATB. • Si fiebre persistente → **Descartar endocarditis** • Equinocandina o fluconazol si sospecha de candidiasis
Celulitis	*SNC, SAMR, Streptococcus spp., C. jeikeium, Bacillus spp.*, Gram-negativos (*Pseudomonas spp., E.coli, K.pneumoniae*)	• Ampliar a SAMR: vancomicina/teicoplanina/daptomicina • En caso de infección necrotizante añadir clindamicina. • Si ectima gangrenoso o incidencia elevada de BLEEs o colonización conocida: añadir amikacina
Infección perianal/absceso	Gram Negativos, Gram Positivos, anaerobios	• Piperacilina/Tazobactam, imipenem o meropenem, especialmente si hay sospecha de absceso • Valorar tratamiento quirúrgico
Infección urinaria	Enterobacterias, *Enterococcus spp, P. aureginosa, Candida*	• Cubrir pseudomona con beta-lactámico activo. En casos de críticos, nosocomial, colonización o infección previa BGN-MR: añadir un segundo antibiótico activo • En pacientes críticos con SV permanente: Aminoglucósidos/glicopéptidos
Infección SNC y neuroquirúrgicas	*Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* y virus herpes simple	• Cefepima o meropenem (atraviesan BHE) + ampicilina + vancomicina/linezolid +/- aciclovir ***Si hay lesiones ocupantes de espacio: cubrir *Cryptococcus* spp., *Nocardia* spp., hongo filamentoso y *Toxoplasma* spp
SOSPECHA DE **INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA (IFI)**	Neumonía: *Aspergillus spp* Foco abdominal: *Candida spp* *Rinosinusal: Mucor*	• Sospechar si fiebre persistente tras 4 días de ATB o inestabilidad hemodinámica → Solicitar prueba de Imagen (TAC) • **Infección gastrointestinal → Anfotericina B liposomal** • **Infección pulmonar → VORICONAZOL**

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO:

- Sin aislamientos microbiológicos ni foco aparente: Paciente afebril durante 72 h, estable hemodinámicamente desde el inicio y asintomático desde el inicio de la antibioterapia → Suspender el tratamiento independientemente de la cifra de Neutrófilos.
- Con aislamientos o foco: Mantener antibiótico (desescalando y ajustando a resultados de antibiograma) hasta la resolución clínica y microbiológica del cuadro y hasta que el paciente haya permanecido al menos 72 horas afebril.

**En caso de persistencia de la fiebre, se deben valorar bacteriemia de brecha (adecuado tratamiento según aislamientos, que puede deberse a concentración inadecuada del ATB, incorrecto drenaje del foco de infección, a la presencia de endocarditis o infección endovascular, al desarrollo de resistencia al tratamiento antimicrobiano...) o etiología alternativa (cabe destacar la fúngica).

OTRAS CONSIDERACIONES:

Tratamiento con G-CSF: recomendado en pacientes con alto riesgo de complicaciones (neutrófilos <100/mm3) o si factores de riesgo (edad>65 años, inestabilidad clínica, infección diseminada…). Se recomienda no administrar en pacientes con Leucemia aguda mieloblástica o síndrome mielodisplásico (SMD).
Se debe revisar que no se haya administrado previamente G-CSF pegilado tras el último ciclo de quimioterapia.

Autores: María Menor Gómez, Marta Callejas Charavia, Patricia García Ramírez, Julio García Suárez

BIBLIOGRAFÍA

- Keck JM, Wingler MJB, Cretella DA, Vijayvargiya P, Wagner JL, Barber KE, Jhaveri TA, Stover KR. Approach to fever in patients with neutropenia: a review of diagnosis and management. Ther Adv Infect Dis. 2022 Nov 26;9:20499361221138346. doi: 10.1177/20499361221138346. PMID: 36451936; PMCID: PMC9703488.
- Contejean A, Abbara S, Chentouh R, Alviset S, Grignano E, Gastli N, Casetta A, Willems L, Canouï E, Charlier C, Pène F, Charpentier J, Reboul-Marty J, Batista R, Bouscary D, Kernéis S. Antimicrobial stewardship in high-risk febrile neutropenia patients. Antimicrob Resist Infect Control. 2022 Mar 26;11(1):52. doi: 10.1186/s13756-022-01084-0. PMID: 35346373; PMCID: PMC8961889.
- Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19, Actualización Septiembre 2023.
- Contejean A, Maillard A, Canouï E, Kernéis S, Fantin B, Bouscary D, Parize P, Garcia-Vidal C, Charlier C. Advances in antibacterial treatment of adults with high-risk febrile neutropenia. J Antimicrob Chemother. 2023 Sep 5;78(9):2109-2120. doi: 10.1093/jac/dkad166. Erratum in: J Antimicrob Chemother. 2023 Nov 6;78(11):2784. doi: 10.1093/jac/dkad304. PMID: 37259598.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1. 2021
- Gudiol, C. et al. (2020) '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', Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 38(4), pp. 174–181. doi:10.1016/j.eimc.2019.01.013.
- Randy A. Taplitz et al., 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. JCO 36, 1443-1453(2018). DOI:10.1200/JCO.2017.77.6211
- Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, Karthaus M, Link H, Mahlberg R, Neumann S, Ostermann H, Penack O, Ruhnke M, Sandherr M, Schiel X, Vehreschild JJ, Weissinger F, Maschmeyer G. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2017 Nov;96(11):1775-1792. doi: 10.1007/s00277-017-3098-3. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28856437; PMCID: PMC5645428.

Aprobado por el Comité de Infecciones y Política de Antibiòticos