

GUÍA DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL POSTQUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA CRISTINA

Comisión de Infección Hospitalaria, Profilaxis y Política antibiótica

Actualización enero 2022.

Todo paciente con cáncer (neoplasia de órgano sólido o neoplasia hematológica) que haya recibido quimioterapia en las 6 semanas previas y consulte por fiebre debe evaluarse como neutropenia febril y tratarse de forma inmediata aunque no se haya confirmado la neutropenia.

Criterios de neutropenia febril:

- **Fiebre:** $T^a \geq 38,3$ °C en una sola toma o > 38 °C durante más de una hora.
- **Neutropenia:** Recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ o $<$ de $1000/\text{mm}^3$ si se prevé que disminuya por debajo de $500/\text{mm}^3$ en las siguientes 24 - 48 horas. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos con neutropenia severa o profunda, definida como recuento de neutrófilos $\leq 100/\text{mm}^3$.

Etiología: La infección bacteriana ocurre en el 85 % de los casos. 60 % Gram positivos (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococos*), 30 % Gram negativos, < 5 % Anaerobios (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp*). Otros gérmenes, como Micobacterias, hongos y virus, son menos frecuentes.

Es necesario hacer una exploración exhaustiva a estos pacientes (incluyendo piel, cavidad oral, zona perineal...) y extraer análisis básicos incluyendo lactato, hemocultivos de sangre periférica + catéter central si fuera portador, además de otras muestras microbiológicas y pruebas de imagen según foco y sospecha clínica. Posteriormente hay que valorar el riesgo para decidir el ámbito de tratamiento y los antibióticos más adecuados.

Paciente de bajo riesgo	Paciente de alto riesgo
Neutrófilos $> 100/\text{mm}^3$ con duración esperada de la neutropenia < 7 días.	Neutrófilos $< 100/\text{mm}^3$ con duración esperada de la neutropenia > 7 días.
Ausencia de foco.	> 65 años.
Ausencia de comorbilidad (DM, insuficiencia renal, hepatopatía...).	Comorbilidad (DM, insuficiencia renal, hepatopatía, EPOC...).
Sin otras causas aparentes de inmunosupresión como el uso de esteroides	Inestabilidad clínica. Neumonía, infección asociada a catéter u otra infección grave.
Neoplasia controlada	Neoplasia en progresión.
Inicio de la fiebre en el ámbito extrahospitalario	Ingresado en el momento de inicio de la fiebre y la neutropenia.
MASCC ≥ 21 puntos	MASCC < 21 puntos.

Puntuación MASCC (Multisectorial Association for Supportive Care in Cancer)	
Parámetros clínicos	Puntuación
Sintomatología leve o inexistente	5
Ausencia de hipotensión (PAS > 90 mmHg).	5
Ausencia de EPOC	4
Tumor sólido o ausencia de infección fúngica previa	4
Ausencia de deshidratación	3
Comienzo de la fiebre en su domicilio	3
Sintomatología clínica moderada	3
Paciente < 60 años	2

Los puntos atribuidos a la sintomatología clínica no son acumulativos, por tanto, la puntuación teórica máxima es de 26 puntos.

Riesgo bajo ≥ 21 puntos
Riesgo alto < 21 puntos

Adaptada de Klasterky J et al.
J Clin Oncol 2000;18:3038-51

Hay que tener en cuenta que la escala MASCC infraestima el riesgo en pacientes aparentemente estables con neoplasia de órgano sólido. La SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) recomienda aplicar la escala CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) a los pacientes considerados de bajo riesgo y hacer manejo hospitalario para CISNE ≥ 3 .

Escala CISNE (Clinical Index of Stable Febrile NEutropenia)	
Características	Puntuación
ECOG ≥ 2 (encamado $< 50\%$ del día, no es capaz de trabajar pero sí de cuidarse a sí mismo)	2
Hiperglucemia por estrés (≥ 121 mg/dL o ≥ 250 mg/dL en diabéticos o con toma de esteroides)	2
EPOC	1
Enfermedad cardiovascular	1
Mucositis grado ≥ 2 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero es posible comer/tragar)	1
Monocitos $< 200/\mu\text{L}$	1
Interpretación:	
0 puntos = bajo riesgo	
1 – 2 puntos = riesgo intermedio	
≥ 3 puntos = alto riesgo	

Idealmente debe iniciarse antibioterapia intravenosa en la primera hora y realizar una estratificación del riesgo una vez se obtengan los resultados de las pruebas complementarias.

1.- Tratamiento antibiótico empírico en la neutropenia febril de bajo riesgo:

- Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg cada 8 horas + Ciprofloxacino 750 mg/12 horas (o Levofloxacino 500 mg/24 horas).
- En alérgicos a Penicilina podemos cambiar Amoxicilina-clavulánico por Clindamicina 300 mg/6 horas o 600 mg/8 horas (si tolera las Cefalosporinas se podría usar Cefixima 400 mg/24 horas).
- En pacientes de bajo riesgo, con tolerancia oral, buen soporte domiciliario y proximidad al hospital, se podría hacer tratamiento ambulatorio tras primera dosis de antibiótico intravenoso y 12 - 24 horas de observación en urgencias o ingreso corto (24 - 48 horas) y revisión precoz en hospital de día (contactar con Oncología o Hematología al alta para planificar seguimiento).
- Se podría suspender el antibiótico tras 72 horas afebril y sin síntomas (duración en torno a 7 días) siempre que los cultivos sean negativos y se recupere la neutropenia.

2.- Tratamiento antibiótico empírico en la neutropenia febril de alto riesgo:

- Cefepime 2 g/8 horas. En tumor de órgano sólido o enfermedad hematológica de bajo riesgo (linfoma, mieloma, LLC) y si hay bajo riesgo de infección por bacterias resistentes.
- Piperacilina-tazobactam 4/0,5 g/6 horas en pacientes con riesgo de bacterias resistentes (ingreso en los últimos 3 meses, colonización por bacterias resistentes, tratamientos antibióticos en el último mes).
- En alérgicos a Penicilina: Aztreonam 2 g/8 horas iv + Vancomicina 20 mg/Kg/12 horas.
- Si hay datos de sepsis (hipotensión, disfunción orgánica) sin focalidad es preferible iniciar tratamiento con Meropenem 1 g/8 horas iv + Vancomicina 20 mg/Kg/12 horas \pm Amikacina 20 mg/Kg/día iv.
- En pacientes con sepsis alérgicos a penicilina: Aztreonam 2 g/8 horas iv + Vancomicina 20 mg/Kg/12 horas + Amikacina 20 mg/Kg/día.
- En pacientes con focalidad respiratoria (neumonía) se puede hacer tratamiento con Cefepime 2 g/8 horas + Levofloxacino 500 mg/12 horas iv.
 - Añadir Cotrimoxazol 5/25 mg/Kg/6 horas si presencia de infiltrado intersticial y ausencia de profilaxis frente al *Pneumocystis jirovecii*.
 - Con sospecha de Aspergilosis pulmonar añadir Voriconazol 6 mg/Kg/12 horas (dosis de carga) y seguir luego con 4 mg/Kg/12 horas.
- En caso de persistencia de la fiebre a los 4 - 7 días añadir tratamiento antifúngico para cobertura de *Candida spp.* Si alto riesgo de infección fúngica (neutropenia grave y prolongada, altas dosis de corticoides, trasplante alogénico) o deterioro clínico en las primeras 72 - 96 horas, valorar introducirlo antes.
 - Si no hay exposición previa a azoles se puede iniciar tratamiento con Fluconazol 800 mg el día 1 siguiendo luego con 400 mg/día.

- Si hay exposición previa azoles pautaríamos Caspofungina 70 mg el día 1 siguiendo con 50 mg/día (70 mg en > 80 Kg) o Anidulafungina (200 mg el día 1 siguiendo con 100 mg/día).
- Si hay antecedentes de colonización o infección por gérmenes multirresistentes (*Enterobacterias productoras de carbapenemasas*, *P. aeruginosa multirresistente...*) debe emplearse un régimen antibiótico inicial que garantice su adecuada cobertura.
- En pacientes con buena evolución clínica, desaparición de la fiebre y recuperación de la neutropenia se podrá realizar secuenciación oral basada en los aislamientos. Alternativamente y si la situación clínica lo permite puede completarse antibioterapia intravenosa en régimen de Hospitalización a Domicilio.
- La duración del tratamiento será como mínimo de 7 días y tendrá que estar al menos 3 días sin fiebre. Si existe foco definido para la fiebre la duración del tratamiento dependerá del foco (ej: 14 días en una bacteriemia...).

3.- Otras medidas además de los antibióticos:

- Factor estimulante de colonias (C-CSF): Filgrastim 5 mcg/Kg/24 horas sc hasta recuperación de la neutropenia y mejoría clínica. No ha demostrado impacto en la supervivencia pero sí en la duración de la hospitalización. Generalmente no es necesario en neutropenias de bajo riesgo que no precisen ingreso.
- Retirada de CVC cuando existe infección asociada. De no poder retirarse habrá que valorar sellado antibiótico.
- Tratamiento quirúrgico en absceso perineal e infecciones graves de piel y partes blandas, también en enterocolitis complicada (perforación, colección intraabdominal).
- Soporte hemodinámico (sueroterapia, drogas vasoactivas).
- En pacientes con neutropenia febril en tratamiento antibiótico no es necesario realizar aislamiento inverso salvo que se prevea una neutropenia profunda y prolongada (> 7 días).