

NEUTROPENIA FEBRIL





AUTORES

Campins Rosselló, Antonio. Facultativo especialista de área de Medicina Interna.

REVISORES

Rojo Molinero, Estrella. Facultativa especialista de área de Microbiología.
Novo García, Andrés. Facultativo especialista de área de Hematología y Hemoterapia.
Perelló Martorell, Antònia. Facultativa especialista de área de Oncología.

Además, el procedimiento fue revisado por los asistentes de la reunión del 17 de marzo de la Comisión de Infección Hospitalaria, profilaxis y Política Antibiótica:

- **Aretio Pousa, Ana.** Facultativa especialista de área de Farmacia.
- **Dueñas Morales, Joaquín.** Facultativo especialista de área de Pediatría.
- **Gacias Gilet, M. Magdalena.** Enfermera supervisora de Medicina Preventiva.
- **Guiu Martí, Alexandra M.** Facultativa especialista de área de Urgencias.
- **Hidalgo Pardo, Olga.** Facultativa especialista de área y Jefa de Servicio de Medicina Preventiva.
- **Martín Pena, Luisa.** Facultativa especialista de área de Medicina Interna y presidenta de la Comisión de Infección Hospitalaria, profilaxis y Política Antibiótica.
- **Mas Morey, Maria del Mar.** Facultativa especialista de área de Obstetricia y Ginecología.
- **Moreno Rojas, Antonio.** Subdirector médico.
- **Ochogavia Seguí, Aina.** Facultativa especialista de área de Cirugía General y Digestiva.
- **Oliver Palomo, Antonio.** Facultativo especialista de área y Coordinador del Servicio de Microbiología.
- **Palou Rotger, Alexandre.** Facultativo especialista de área de Neumología.
- **Riera Jaume, Melchor.** Facultativo especialista de área y Jefe de Sección de Medicina Interna.
- **Torres Juan, Marta.** Técnica de Función Administrativa de la Unidad de Calidad.
- **Torres Pedros, Vicente.** Facultativo especialista de área de Anestesia y Reanimación.

APROBACIÓN

Martín Pena, Luisa. Facultativa especialista de área de Medicina Interna y presidenta de la Comisión de Infección Hospitalaria, profilaxis y Política Antibiótica.

Revisión interna

Torres Juan, Marta. Técnica de Función Administrativa de la Unidad de Calidad.



MODIFICACIONES

VERSIÓN	FECHA	DESCRIPCIÓN
01	15/02/2016	Primera edición.
02	17/03/2021	Actualización de la información y revisión de todo el documento.



Tabla de contenido

1.	Introducción.....	6
2.	Objetivos	6
3.	Alcance.....	6
4.	Definición	7
5.	Patogenia.....	7
	Escala MASCC.....	7
	Escala CISNE.....	8
	Escala ECOG.....	8
6.	Microbiología.....	9
7.	Diagnóstico:.....	11
8.	Tratamiento	12
9.	Anexo. Bacteriemias secundarias a neutropenia febril (etiología).....	18
10.	Bibliografía y webgrafía.....	20



1. Introducción

La neutropenia febril es una complicación frecuente en los pacientes con neoplasia hematológica o de órgano sólido que reciben tratamiento con quimioterapia (incidencia de 8-10 casos por cada 100 pacientes en tratamiento con quimioterapia). Se asocia a una elevada morbimortalidad (mortalidad global 10%), condicionada por varios factores: edad, patología de base, presencia de mucositis y profilaxis antibiótica previa.

La elevada incidencia de las infecciones por bacterias multirresistentes en este tipo de pacientes compromete de forma grave su pronóstico, y convierte la adecuada elección del tratamiento empírico en un factor fundamental para la evolución favorable.

La guía para la actuación en neutropenia febril del Hospital de Son Espases se desarrolló en 2016.

2. Objetivos

El objetivo principal de este documento es proporcionar una guía de neutropenia febril del Hospital Universitari Son Espases.

3. Alcance

3.1 Ámbito de aplicación y profesionales implicados

Personal facultativo de HUSE.

3.2 Población diana

Pacientes con neutropenia que desarrollan fiebre.



4. Definición

Neutropenia: descenso del número absoluto de neutrófilos:

Grado 1: 1500-2000 neutrófilos/mm³

Grado 2: 1000-1500 neutrófilos/mm³

Grado 3: 500-1000 neutrófilos/mm³

Grado 4: < 500 neutrófilos/mm³

Neutropenia febril: paciente con neutropenia que presenta fiebre >38.3°C. A considerar que aquellos pacientes de edad avanzada o tratamiento con esteroides pueden no presentar fiebre, y las manifestaciones de un proceso infeccioso, pueden ser la hipotermia, o la hipotensión aislada, o el deterioro generalizado.

5. Patogenia

5.1 Factores de riesgo de infección/ escalas de gravedad:

Los pacientes neutropénicos se catalogan en riesgo elevado o riesgo bajo de presentar un proceso infeccioso. Esta clasificación es muy importante para la gestión del proceso, para la elección del tratamiento antimicrobiano empírico, su vía de administración y el lugar de tratamiento (ingreso hospitalario o tratamiento ambulatorio).

Riesgo alto:

- + Neutropenia profunda (menos de 100 neutrófilos/mm³) durante más de 7 días
- + Inestabilidad clínica o hemodinámica
- + Mucositis
- + Síntomas gastrointestinales
- + Deterioro neurológico
- + Enfermedad pulmonar crónica, nuevos infiltrados pulmonares o hipoxemia
- + Fracaso hepático
- + Insuficiencia renal
- + Neoplasia hematológica

Riesgo bajo:

- + Neutropenia de menos de 7 días
- + Ausencia de comorbilidades
- + Tumor sólido
- + Estabilidad clínica y hemodinámica

Escalas de gravedad:

Escala MASCC

Ausencia de hipotensión	5 puntos
Ausencia de EPOC	4 puntos
Ausencia de deshidratación	3 puntos
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3 puntos
Edad inferior a 60 años	2 puntos
Tumor sólido o neoplasia hematológica sin infección fúngica	4 puntos
Ausencia de EPOC	4 puntos
Ausencia de deshidratación	3 puntos
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3 puntos
Edad inferior a 60 años	2 puntos



Tumor sólido o neoplasia hematológica sin infección fúngica	4 puntos
Síntomas	
Asintomático o sintomatología leve	5 puntos
Sintomatología moderada	3 puntos

Puntuación **igual o inferior a 21 puntos** identifica pacientes de alto riesgo.

Escala CISNE (pacientes con neoplasia órgano sólido)

ECOG>2	2 puntos
Hiperglicemia	2 puntos
EPOC	1 punto
Patología cardiovascular crónica	1 punto
Mucositis > grado 2	1 punto
Neutrófilos< 200/mm ³	1 punto

Puntuación **mayor de 3 puntos**, alto riesgo.

Escala ECOG

0	Asintomático. Totalmente activo
1	Restricción actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario
2	Ambulatorio y capaz de autocuidado. Incapaz para trabajar. Levantando mas del 50% del tiempo despierto.
3	Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillon más del 50% del tiempo despierto
4	Incapacidad total. Silla-cama el 100% del tiempo despierto
5	Muerto

En general, lo pacientes de alto riesgo (MASCC<21 puntos y/o CISNE>3) deben ser tratados en atención hospitalaria, con tratamiento parenteral.

También deben ser considerados de alto riesgo aquellos pacientes con: neutropenia <100 neutrófilos/mm³, duración mayor a 7 días o con comorbilidades significativas (hipotensión, neumonía, síntomas gastrointestinales o síntomas neurológicos).

Los pacientes de bajo riesgo pueden ser valorados y tratados de forma ambulatoria con tratamiento antimicrobiano por vía oral.

De todas maneras, existen unas situaciones que deben hacer recomendar el tratamiento hospitalario:

- + Cardiovascular:
 - Síncope/presíncope
 - HTA de difícil control
 - Hipotensión no conocida
 - Insuficiencia cardiaca
 - Arritmias de novo
 - Derrame pericárdico.
- + Hematológico:
 - plaquetas <10.000
 - Anemia Hb<7 o Ht<21%
 - Trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar
 - Neutropenia severa <100 neutrófilos/mm³
- + Gastrointestinal:
 - Intolerancia oral
 - Diarrea aguda



- Sangrado digestivo
- Dolor abdominal
- Ascitis
- + Hepático:
 - GOT/AST > 5 veces valor normal
 - Bilirrubina total > 2
- + Infeccioso:
 - Presencia de un foco claro de infección (síntomas de neumonía, celulitis, infección intrabdominal)
 - Alergias a tratamiento antimicrobiano oral
 - Sepsis severa
 - Infección de dispositivo intravascular
 - Toma de antibióticos en las 72 horas previas a la aparición de la fiebre
- + Neurológico:
 - Alteración del nivel de consciencia
 - Convulsiones
 - Sospecha infección del sistema nervioso central
 - Sospecha afectación medular
 - Aparición o empeoramiento de focalidad neurológica
- + Respiratorio:
 - Taquipnea o hipopnea
 - Hipoxemia, hipercapnia
 - Neumotórax, derrame pleural, lesiones cavitadas pulmonares.
- + Renal:
 - Deterioro de función renal
 - Aclaramiento < 30 ml/min
 - Oliguria, hematuria macroscópica, obstrucción de la vía urinaria o nefrolitiasis, Deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas, acidosis o alcalosis.

6. Microbiología

Durante el **periodo 2011-2014**, se produjeron en HUSE 262 bacteriemias en el contexto de neutropenia febril. De ellas, el 85% fueron monomicrobianas.

Un 57% de ellas fueron causadas por bacilos gramnegativos (BGNs), siendo *Escherichia coli* (24%, n=64), *Pseudomonas aeruginosa* (21%, n= 56) los más frecuentemente aislados.

El 40% de las bacteriemias fueron debidas a cocos gram positivos, entre ellos: *estafilococos coagulasa negativos* (SCNs)(24%), *Enterococcus spp.* (9.2%) y *Staphylococcus aureus* (7.2%).

Un 1.7% fueron debidas a *Candida spp.*

Los aislamientos de microorganismo multirresistentes fueron:

+ *E. coli* productor de betalactamasa de espectro extendido (BLEE)/Multirresistente un 17%, del total de bacteriemias por *E. coli* (n=64)

+ *P. aeruginosa* un 32% multirresistentes, del total de bacteriemias por *P. aeruginosa* (n= 56)

+ *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA) un 21%, del total de bacteriemias por *S. Aureus* (n= 19).

Durante el **periodo 2015-2019**, se produjeron 353 bacteriemias en pacientes oncohematológicos, con algún grado de neutropenia (14 grado 1; 23 grado 2; 34 grado 3; 281 grado 4).

De las 281 bacteriemias en pacientes con neutropenia grado 4, 210 fueron con un recuento de neutrófilos menor a 100 cels/mm³ (neutropenia severa).

Se identificaron 446 microorganismos.

El 77% de las bacteriemias fueron monomicrobianas.



En general un 43% (n=195) fueron causadas por BGNs; y un 56% (n=247) por bacterias gram positivas; fueron debidas a *Candida* spp. en un 0.9% (n=4)

Etiología bacteriemias en pacientes oncohematológicos y neutropenia febril; según grado de neutropenia (**consulte el anexo**):

Grado 1 (1500-2000 neutrófilos/ml) (total 14 bacteriemias)
+ SCNs (42%)
+ *S. aureus* (28%)
+ *Candida* spp. (14%)
+ *E. coli* (7%)
+ *Klebsiella* spp. (7%)
+ *P. aeruginosa* (7%).
Un 14 % de las bacteriemias fueron polimicrobianas.

Grado 2 (1000-1500 neutrófilos/ml), total 23 bacteriemias:
+ SCNs (34%)
+ *E. coli* (26%)
+ *S. aureus* (8%)
+ *Klebsiella* spp. (8%)
+ *P. aeruginosa* (8%)
+ *Stenotrophomonas maltophilia* (8%);
Un 17% de las bacteriemias fueron polimicrobianas.

Grado 3 (500-1000 neutrófilos/ml), total 34 bacteriemias:
+ SCNs (47%)
+ *P. aeruginosa* (17%)
+ *E. coli* (11%)
+ *Klebsiella* spp. (5%)
+ *S. aureus* (5%)
+ *Clostridium/bacteroides* spp. (5%)
+ *S. maltophilia* (2%)
Un 26% de las bacteriemias fueron polimicrobianas.

Grado 4, neutropenia menor de 500 neutrófilos/ml, total 281 bacteriemias:
+ SCNs 118 (42%), principalmente *S. epidermidis* (n= 76); *S. haemolyticus* (n=23); *S. hominis* (n=13).
+ *P. Aeruginosa* 50 (18%); el 42% de las cuales eran multirresistentes
+ *S. Aureus* 31 (11%), solo 3% MRSA
+ *Enterococcus* spp. 20 (7%)
+ *Klebsiella* spp. 19 (6%), de las cuales 15% eran multirresistentes.
+ *Streptococcus* spp. 17 (6%)
+ *E. coli* 15 (5%).
+ *S. maltophilia* 9 (3%).
+ *Enterobacter* spp. 8 (2.8%)
+ *Bacteroides/clostridium/bacillus* 5 (1.74%)
+ *Serratia marcescens* 4 (1.4%)
+ *Acinetobacter* spp. 3 (1%)
+ *Proteus* spp. 3 (1%)
+ *Citrobacter* spp. 3 (1%)
+ *Candida* spp. 1 (0.3)
Un 24% de las bacteriemias fueron polimicrobianas.

Se registraron en este periodo (2015-2019) 210 bacteriemias en pacientes oncohematológicos, con un recuento de neutrófilos por debajo de 100 neutrófilos/ml (Neutropenia severa); en ellos:
+ SCNs n=74 (35%); de los cuales: *S. epidermidis* n= 48 (3 multirresistentes); *S. haemolyticus* n= 13; *S. hominis* n= 11; *S. capitis* n=2.



- + *P. aeruginosa* N=40 (19%), de las cuales 17 (42%) fueron multirresistentes.
 - + *E. coli* n=34 (16%), de las cuales 8 (23%) fueron cepas BLEE+.
 - + *S. aureus* n=25 (12%); solo un MRSA
 - + *Klebsiella* spp. n=16 (7.6%).
 - + *Streptococcus* spp. n=13 (6%).
 - + *Enterobacter cloacae* n=10 (4.7%), de las cuales 3 fueron multirresistentes.
 - + *S. maltophilia* n= 7 (3.3%).
 - + *Enterococcus* spp. n=5 (2.3%)
 - + *Citrobacter koserii* n=3 (1%)
 - + *Bacteroides/clostridium* spp. n=3 (1%)
 - + *Acinetobacter* spp. n=2 (0.7%)
 - + *Proteus* spp. n=2 (0.7%).
 - + *Candida* spp. n=1 (0.3%)
- Un 22% de las bacteriemias fueron polimicrobianas.

7. Diagnóstico:

Anamnesis: es importante el conocimiento de: procesos infecciosos previos (con especial atención a los aislamientos de microorganismos multirresistentes), duración y grado de la neutropenia, tipo de quimioterapia administrada, tratamiento previo con esteroides y antibióticos profilácticos.

Examen físico: los signos inflamatorios pueden ser sutiles en los paciente neutropénicos. Se debe determinar, si es posible, el foco de la infección. Es importante la exploración de la piel y de las mucosas (identificación y grado de mucositis), y del área perineal. Se deben revisar los dispositivos endovasculares, determinar el grado de consciencia y el estado hidratación.

Exploraciones complementarias:

- + Analítica: hemograma, coagulación, bioquímica, láctico y sedimento urinario
 - + Uso de biomarcadores: no se recomienda el uso de biomarcadores (procalcitonina, proteína C reactiva, Interleucina 6 y presepsina) para la decisión del inicio, ni la duración del tratamiento antimicrobiano.
 - Una elevación de proteína C reactiva (> 20-30 mg/dl) se asocia a una mayor mortalidad.
 - + Petición de antígeno de galactomanano si procede: pacientes sin profilaxis antifúngica frente a hongos filamentosos.
- En caso de galactomanano positivo se recomienda realizar TC torácico.

Estudios microbiológicos:

- + Extracción de, al menos, dos hemocultivos (preferiblemente tres). Deben ser extraídos a través de los catéteres centrales, en caso de ser posible, y de vías periféricas.
- Solicitar hemocultivos específicos de "bacteriemia catéter" en los que se indica extracción de HC por vía central y vía periférica al mismo tiempo con envío inmediato al laboratorio para valoración del tiempo diferencial de crecimiento.
- + En caso de presencia de deposiciones diarreicas, test para la detección de toxina de *Clostridium difficile*.
- + En caso de sintomatología respiratoria pueden realizarse test de detección de antígenos urinarios de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila*.
- + Técnicas moleculares de diagnóstico de gripe en épocas de epidemia.
- + Otras muestras para cultivo, según la clínica.
- + Deben valorarse estudio para descartar infección fúngica en aquellos pacientes con neutropenia febril, en los cuales persiste la fiebre tras 4-7 días de tratamiento antibiótico, la duración esperada de la neutropenia es superior a 7 días y en aquellos casos con clínica sugestiva de infección fúngica. Los hemocultivos son la técnica de elección en sospecha de infección por *Candida* spp.



Se recomienda la realización de galactomanano en suero, en pacientes sin profilaxis antifúngica previa, para descartar infección por hongos filamentosos.

Pruebas de imagen:

+ Radiografía simple de tórax/abdomen.

+ TAC tóraco-abdominal, en caso de: galactomanano positivo o persistencia de fiebre tras 7 días de tratamiento antibacteriano de amplio espectro.

8. Tratamiento

Pese a las recomendaciones de que los pacientes sean tratados de manera ambulatoria, según la escala de riesgo MASCC, hay que tener en cuenta que hasta en un 11% de los pacientes clasificados como de bajo riesgo (MASCC > 21) presentan complicaciones.

Se recomienda el tratamiento intrahospitalario en aquellos pacientes de alto riesgo (MASCC < 21 puntos o CISNE > 3), en pacientes con neutropenia < 100 neutrófilos/mm³, duración mayor a 7 días o con comorbilidades significativas (hipotensión, neumonía, síntomas gastrointestinales o síntomas neurológicos).

La neutropenia febril se considera una urgencia médica, con una alta mortalidad, que debe ser tratada rápidamente con antibióticos de amplio espectro (si es posible en la primera hora).

En un 30% de los casos, los resultados de los hemocultivos son positivos.

La epidemiología local y los patrones de resistencia deben ser considerados al elegir el tratamiento antibiótico empírico inicial.

8.1. Tratamiento antibiótico

El tratamiento antimicrobiano empírico debe ser:

+ En caso de no existir focalidad clínica:

Estrategias de escalada/desescalada.

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.

A) Escalada: Aplicable a pacientes estables clínicamente, presentación clínica no complicada y ausencia de factores de riesgo de multirresistencias o prevalencia local baja de multirresistencias.

- Iniciar tratamiento con Beta lactámico con actividad antipseudomónica en monoterapia:
Piperacilina tazobactam 4g/6-8h EV
- En caso de deterioro clínico o sospecha de multirresistencias:
Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + amikacina 20 mg/kg/24h EV o
Meropenem 1g/6-8h EV
- Alergia a beta lactámicos:
Aztreonam 1-2g/8-12h + vancomicina 15-20 mg/día EV o
Aztreonam 1-2g/8-12h + (Teicoplanina 6 mg/kg tres dosis a intervalos de 12h; a partir de la cuarta dosis 6 mg/kg/24h) o
Tigeciclina (dosis inicial de carga 100mg posteriormente 50mg/12h) + amikacina 20 mg/kg/24h

B) Des-escalada: Aplicable a pacientes inestables, presentación clínica complicada y presencia de factores de riesgo de multirresistencias o prevalencia alta en el medio local de multirresistencias.

Iniciar tratamiento con:

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + amikacina 20 mg/kg/24h EV o

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + ciprofloxacino 400mg/12h EV o



Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + levofloxacino 500mg/24h EV

En aquellos pacientes con neutropenia esperada superior a 10 días, quimioterapia de inducción/consolidación de leucemia aguda, tratamiento con alemtuzumab o trasplante alogénico:

Meropenem 1g /6-8h

En caso de riesgo elevado de BGNs no fermentadores MDR, combinación de Beta-lactámico con mayor actividad (datos del centro) más amikacina (20 mg/kg/24h/EV) o colistina (dosis inicial de 9 Millones de unidades de colistimetato, equivalentes a 300 mg de colistina base; posteriormente en caso e función renal normal, a partir de las 12/24 horas, 4.5 MU cada 12 horas).

En caso de inestabilidad hemodinámica o riesgo de infección por MRSA se debe asociar antibióticos con actividad frente a gram positivos resistentes a beta lactámicos:

Vancomicina 15-20 mg/día o

Teicoplanina (6 mg/kg tres dosis a intervalos de 12h; a partir de la cuarta dosis 6 mg/kg/24h) o

Daptomicina 6-10 mg/Kg/día o

Linezolid 600mg/12h

Alergia a beta lactámicos:

Aztreonam 1-2g/8-12h + vancomicina 15-20 mg/kg/día EV o

Tigeciclina (dosis inicial 100 mg; posteriormente 50 mg/12h)+ amikacina 20 mg/kg/24h EV

En caso de haberse identificado el foco de infección:

ORL: (mucositis o esofagitis)

En formas moderadas no es necesaria la cobertura de microorganismos anaerobios, pudiendo utilizar:

Ceftazidima 1-2 g/8-12h EV

En casos de mucositis severa, la cobertura debe incluir microorganismos anaerobios:

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h EV o

Meropenem 1g/6-8h EV

Considerar el uso de antiviral y/o antifúngicos en caso de sospecha de esofagitis en pacientes que no estén tomando previamente profilaxis antiviral y/o antifúngica.

Tiflitis/infección perianal:

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h EV o

Meropenem 1g/6-8h EV

Considerar cobertura para *C. difficile* en caso de sospecha

Piel y partes blandas:

Beta lactámico con actividad antipseudomónica:

Asociar cobertura frente a MRSA en caso de colonización previa:

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + vancomicina (15-20 mg/día) EV o

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + teicoplanina (6 mg/kg tres dosis a intervalos de 12h; a partir de la cuarta dosis 6 mg/kg/24h) EV

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + daptomicina 6-10 mgs/Kg/día EV

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + linezolid 600 mg/12h EV

Si infección necrotizante añadir clindamicina 300-600 mg/8h EV

Infección de dispositivo intravascular:

Asociación de beta lactámico con actividad antipseudomónica junto con cobertura frente a cocos gram positivos resistentes:



Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + vancomicina (15-20 mg/día) EV o
Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + teicoplanina (6 mg/kg tres dosis a intervalos de 12h; a partir de la cuarta dosis 6 mg/kg/24h) EV
Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + daptomicina 6-10 mgs/Kg/día EV

Considerar la retirada del dispositivo intravascular.

Neumonía:

Beta lactámico con actividad antipseudomónica:

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h EV

En caso de sospecha neumonía atípica:

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h EV + claritromicina 500mg/12h o

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h EV + levofloxacin 500mg/24h

En pacientes con neumonía nosocomial, colonización/infección previa por microorganismos multirresistentes o en situación crítica, añadir un segundo antimicrobiano:

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + amikacina 20 mg/kg/24h EV o

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + vancomicina (15-20 mg/día) EV o

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + teicoplanina (6 mg/kg tres dosis a intervalos de 12h; a partir de la cuarta dosis 6 mg/kg/24h) EV

Todo ello en función de la epidemiología del centro.

Colonización o infección previa por MRSA, añadir vancomicina o teicoplanina o linezolid (

Durante época de gripe, considerar tratamiento empírico con oseltamivir (75 mg/12h durante 5 días).

En caso de afectación intersticial bilateral considerar otras etiologías, *Pneumocystis jirovecii* y/o *citomegalovirus*.

Senos paranasales:

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h EV

En pacientes de alto riesgo (neutropenia prolongada o uso de esteroides), considerar tratamiento con actividad frente a *Aspergillus* spp. o *mucorales*.

Infección tracto urinario:

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h EV

En caso de pacientes con inestabilidad hemodinámica, portadores de sondaje vesical previo o colonización/infección por microorganismos multiresistentes, valora añadir un segundo antimicrobiano:

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + amikacina 20 mg/kg/24h EV o

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + vancomicina (15-20 mg/día) EV o

Piperacilina tazobactam 4g/6-8h + teicoplanina (6 mg/kg tres dosis a intervalos de 12h; a partir de la cuarta dosis 6 mg/kg/24h) EV

Sistema nervioso central: (meningitis aguda)

Meropenem 2 g/8h + ampicilina 2 g/4h EV

En la tabla 1 se muestra un resumen y unas consideraciones específicas según el foco de infección.



	PAUTA RECOMENDADA	ALERGIA A BETA LACTÁMICOS	OTRAS CONSIDERACIONES
Catéter/endovascular	piperacilina tazobactam + vancomicina/teicoplanina /daptomicina	Aztreonam + vancomicina/teicoplanina /daptomicina	Retirada del catéter en caso de <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>Micobacterias de crecimiento rápido</i> . Duración 14 días tras la retirada del dispositivo y la negativización de los hemocultivos. Otras situaciones que hacen recomendable la retirada del catéter: Infección del trayecto subcutáneo (tunelitis) Infección de la zona del reservorio Trombosis séptica Inestabilidad hemodinámica Endocarditis Persistencia de hemocultivos positivos tras 72 horas de antibioterapia adecuada. Considerar la no retirada en casos de bacteriemia por SCN (tratamiento antibiótico sistémico +/- sellado de catéter)
ORL (mucositis/esofagitis)	Mucositis leve/moderada: ceftazidima Mucositis severa: piperacilina tazobactam o meropenem	Aztreonam + clindamicina	Considerar el uso de antiviral y/o antifúngicos en caso de sospecha de esofagitis en pacientes que no estén tomando previamente profilaxis antiviral y/o antifúngica
Neumonía	piperacilina tazobactam	Aztreonam.	En caso de sospecha neumonía atípica, combinar con el beta lactámico, macrólidos o quinolonas. Neumonía nosocomial, colonización/infección previa por microorganismos multirresistentes o en situación crítica, añadir un segundo antimicrobiano (aminoglicósido o glicopéptido), en función de la epidemiología del centro. Colonización o infección previa por MRSA: añadir vancomicina o linezolid. Durante época de gripe, considerar tratamiento empírico con oseltamivir. En caso de afectación intersticial bilateral considerar otras etiologías, <i>P. jirovecii</i> y/o <i>citomegalovirus</i> , <i>VRS</i> .



	PAUTA RECOMENDADA	ALERGIA A BETA LACTÁMICOS	OTRAS CONSIDERACIONES
Piel y partes blandas	piperacilina tazobactam	Aztreonam	Asociar cobertura frente a MRSA (glicopéptidos, daptomicina o linezolid) en caso de colonización previa Si infección necrotizante, añadir clindamicina Obtener muestras de las lesiones cutáneas sospechosas de ser el origen de la infección.
Enterocolitis (tiflitis)	Piperacilina tazobactam meropenem	Aztreonam más metronidazol	Considerar cobertura para <i>C. difficile</i> en caso de sospecha Contraindicada la realización de tacto rectal. Considerar drenaje quirúrgico en caso de existencia de absceso perianal.
Senos paranasales	Piperacilina tazobactam	Aztreonam	En pacientes de alto riesgo (neutropenia prolongada , uso de esteroides), considerar tratamiento con actividad frente a <i>Aspergillus spp.</i> o <i> mucorales</i> .
Infección tracto urinario	Piperacilina tazobactam	Aztreonam	Añadir un segundo antimicrobiano (aminoglicósido o glicopéptido) en pacientes con inestabilidad hemodinámica, portadores de sondaje vesical previo o colonización/infección por microorganismos multiresistentes.
SNC (meningitis aguda bacteriana)	Meropenem más ampicilina	Aztreonam más vancomicina	Beta lactámico con actividad frente a <i>S. pneumoniae</i> y <i>P. aeruginosa</i> , y con buena penetración en LCR (meropenem), más ampicilina para cubrir <i>L. monocytogenes</i> . Infección secundaria otitis/sinusitis añadir metronidazol.



8.2 Duración del tratamiento:

Sin diagnóstico etiológico: suspender tras al menos 72 horas de apirexia, en situación de estabilidad hemodinámica y desaparición de síntomas y signos de infección. Se considera adecuado mantener el tratamiento antibiótico hasta que el recuento de neutrófilos supere las 500 cels/ml.

Tras la suspensión del tratamiento el paciente debe mantenerse 24/48 horas bajo observación clínica, debiéndose reiniciar el tratamiento en caso de reaparición de la fiebre.

Con diagnóstico etiológico: mantener el tratamiento hasta la curación clínica y microbiológica de la infección, tras al menos 4 días de apirexia y 7 días de tratamiento antimicrobiano.

Valorar la posibilidad de completar tratamiento antibiótico en régimen de hospitalización a domicilio si la situación clínica del paciente lo permite.

8.3 Tratamiento antifúngico empírico

Deben recibir tratamiento antifúngico aquellos pacientes con neutropenia febril de alto riesgo que no han recibido profilaxis antifúngica previamente, si persiste la fiebre tras 4-5 días de tratamiento antibiótico.

Puede valorarse la realización de biomarcadores (galactomanano) para la decisión de iniciar tratamiento antifúngico.

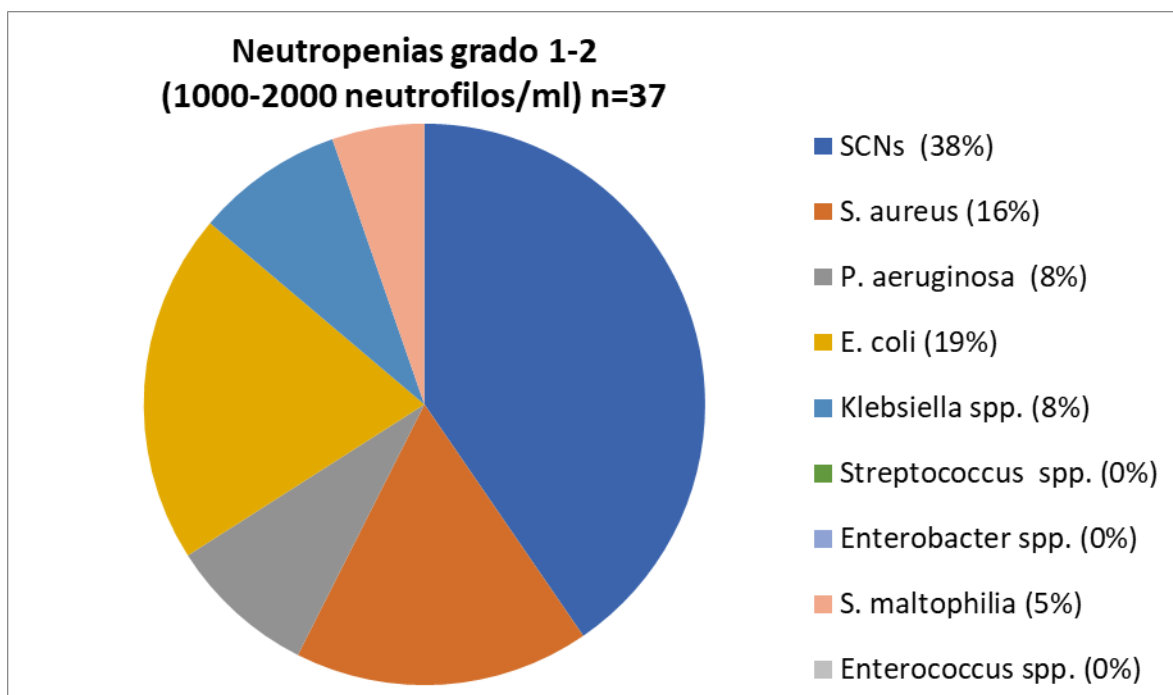
8.4 Profilaxis

Se realiza profilaxis antimicrobiana con levofloxacino (500-750 mg día) en pacientes con trasplante alogénico, trasplante autólogo, neutropenia esperada prolongada y quimioterapia de inducción/consolidación en Leucemia aguda.

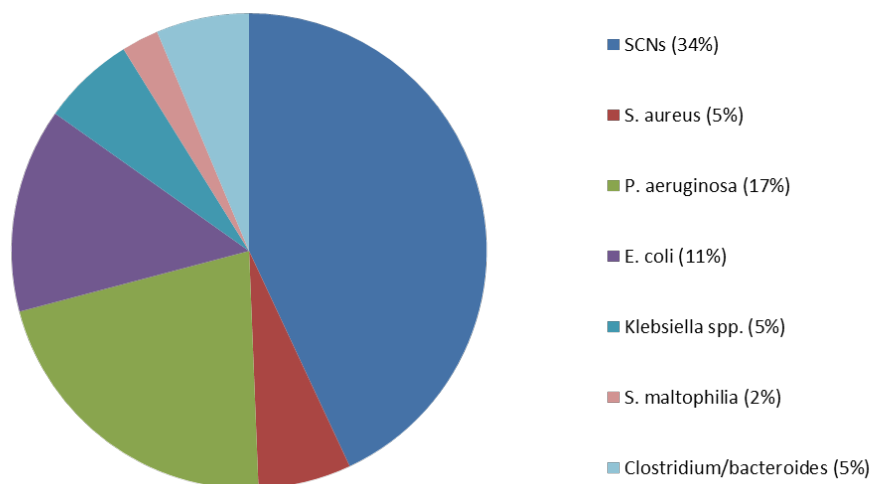
Se realiza profilaxis antifúngica (fluconazol 400 mg preferiblemente) en pacientes en tratamiento con quimioterapia de inducción/consolidación por leucemia aguda, en pacientes con esperada neutropenia prolongada (más de 7 días), en los cuales puede ser alternativa el uso de posaconazol o voriconazol. En pacientes con antecedente de infección fúngica invasora con pautas de tratamiento mielosupresor se puede realizar profilaxis con fármacos con actividad frente a *Aspergillus* spp. o mucorales.

Se recomienda el uso de factores estimulantes de colonias en aquellos pacientes con un elevado riesgo de presentar neutropenia febril (> 20%) tras el primer ciclo de quimioterapia.

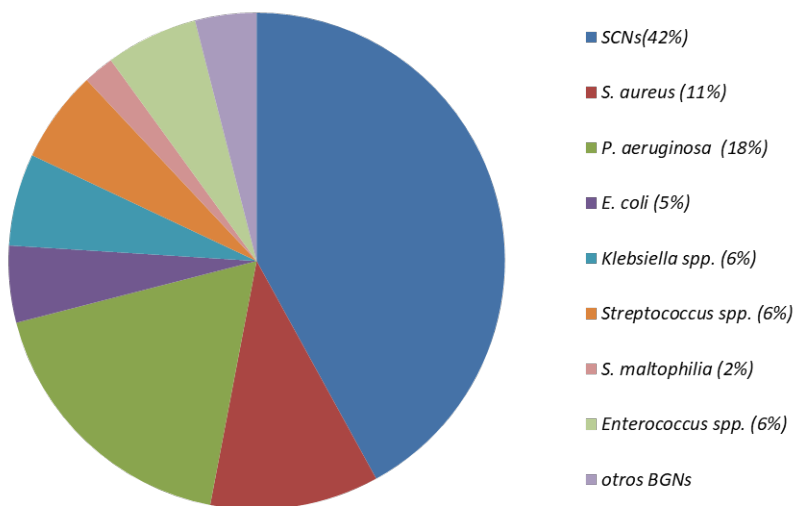
9. Anexo. Bacteriemias secundarias a neutropenia febril (etiología).



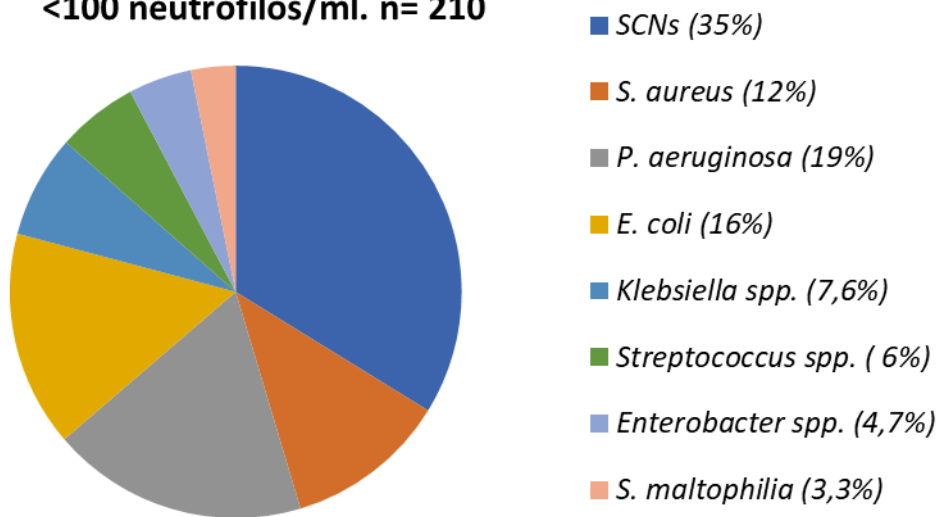
**Neutropenias grado 3
(500-1000 neutrofilos/ml) n=34**



**Neutropenias grado 4
 (<500 neutrofilos/ml) n=281**



**Neutropenia severa
 <100 neutrofilos/ml. n= 210**





10. Bibliografía y webgrafía

Gudiol C. et al. 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. 2020; 38(4):174–181.

Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, 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.

J Clin Oncol 36:1443-1453, 2018

Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al: Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update.

J Clin Oncol 36:3043-3054, 2018

Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients.

J Clin Oncol 18:3038-3051, 2000

A. Carmona-Bayonas et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018).

Clinical and Translational Oncology (2019) 21:75–86