

FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

V1.

Noviembre 2019

INTRODUCCION

La neutropenia febril (NF) en el paciente oncológico es una complicación frecuente y potencialmente mortal. Se trata de una urgencia médica que requiere de una exhaustiva evaluación del paciente y de inicio temprano de terapia empírica antibiótica de amplio espectro.

DEFINICIONES

- **Fiebre:** temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ en una determinación o $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante una hora en dos determinaciones
- **Neutropenia:** recuento de neutrófilos (NT) $< 500/\text{mm}^3$ o cifra entre 500-1000/ mm^3 que se espera que descienda a $< 500/\text{mm}^3$ en las siguientes 48 horas (normalmente tras quimioterapia los últimos 10 días)
- **Neutropenia grave:** NT $< 500/\text{mm}^3$
- **Neutropenia profunda:** NT $< 100/\text{mm}^3$
- **Neutropenia prolongada:** cuando la neutropenia dura más de 7 días

ETIOLOGÍA

- Infecciosa:

- Es la causa más frecuente de fiebre en los pacientes oncológicos
- La bacteriemia es la forma más frecuente de infección documentada
- Microorganismos más frecuentemente aislados son:
 - Bacterias: flora bacteriana endógena de la piel, sobre todo en niños con catéteres (*S. aureus*, *S. epidermidis*) y del aparato digestivo (*S. viridans*, bacterias gram negativas como *Enterobacter*, *Klebsiella*, *E.coli* y *Pseudomona*)
 - Virus: herpes simple (estomatitis, encefalitis, infecciones diseminadas), varicela zóster (VVZ), citomegalovirus (neumonitis intersticial, infecciones reactivadas diseminadas), Epstein-Barr, herpes humano tipo 6 (encefalitis y neumonitis intersticial en niños trasplantados)
 - Hongos: *candida* y menos frecuentes *aspergillus*, *pneumocystis jirovecii*, *fusarium* y *zygomycetos*

La fiebre en el paciente neutropénico será considerada como infección hasta que no se demuestre lo contrario. El retraso en la administración de antibiótico empírico (>1h desde inicio de la fiebre) se asocia a mayor mortalidad.

- No infecciosa:

- El diagnóstico de fiebre de etiología no infecciosa es de exclusión, una vez descartadas todas las causas infecciosas posibles
 - Fiebre de origen tumoral: leucemias agudas, linfomas, neuroblastoma y sarcoma de Ewing principalmente
 - Fiebre de origen medicamentoso: citarabina, bleomicina, globulina anti timocítica (ATG)
 - Fiebre de origen transfusional: sobre todo transfusión de plasma y plaquetas

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

- Anamnesis

- Historia oncológica:

- Enfermedad de base: mayor riesgo de infección en leucemia mieloide aguda (LMA) y en pacientes receptores de trasplante hematopoyético (TPH)
- Fase de tratamiento: inducción o reinducción en leucemia linfoblástica aguda (LLA) mayor riesgo de infecciones
- Se encuentra en remisión/recaída
- Último tratamiento recibido:

- Nadir: la mayoría 7-10 días
- Ara-C a altas dosis (120gr/m^2): mayor riesgo de infección por Streptococcus del grupo viridans
- Último control analítico: cifra de neutrófilos
- Fármacos que está recibiendo:
 - Tratamiento inmunosupresor: **esteroides**, mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina
 - Profilaxis antibacteriana/antifúngica
 - G-CSF
- Dispositivos del paciente: catéter venoso central (CVC), válvula de derivación ventrículo peritoneal (VDVP). **Manipulación reciente del catéter**
- Infecciones previas o colonizaciones documentadas
- **Enfermedad actual:**
 - Fiebre: $T^a > 39^\circ\text{C}$ mayor probabilidad de bacteriemia
 - Sintomatología acompañante: síntomas que ayuden a localizar el foco. En los pacientes neutropénicos la pobre respuesta inflamatoria puede impedir la manifestación de signos y síntomas localizadores de la infección.
 - Dolor: puede ser el único o primer síntoma localizador de la infección.
- **Exploración clínica (EC):**
 - **Constantes vitales: FC, TA, Sat O2, T^a (se debe evitar la vía rectal)**
 - Exploración **exhaustiva** por aparatos. Se hará especial hincapié en:
 - Piel: zona de inserción del catéter venoso central y trayecto subcutáneo, zona periungueal
 - Cavidad oral: signos de mucositis, candidiasis o infección herpética
 - Abdomen: dolor, defensa muscular, masas, hepatomegalia o esplenomegalia
 - Área perianal: fisuras, abscesos, celulitis...
- **Pruebas complementarias:**
 - Hemograma
 - Bioquímica con función renal y hepática (transaminasas, albumina, bilirrubina), ionograma. Lactato, según se considere
 - PCR y PCT
 - Valorar coagulación
 - Hemocultivo central aerobio/anaerobio. La extracción se hará de todas las luces del catéter.

- Sedimento y urocultivo: solo si es posible por micción espontánea; **no** se debe realizar sondaje. **No retrasar el inicio de la antibioterapia**
- Radiografía tórax: si clínica respiratoria o exploración compatible con infección respiratoria
- PCR de virus respiratorios en muestra nasofaríngea en época epidémica
- Coprocultivo, test rápido de rotavirus y detección de toxina de *C. difficile* si diarrea
- Si existen signos o síntomas de infección localizada se realizarán las pruebas complementarias adecuadas para cada caso (ecografía abdominal, TAC craneal/senos, punción lumbar, cultivo/biopsia de lesiones cutáneas, BAL, coprocultivo, toxina de *C. difficile*, etc...)

Es muy importante la obtención rápida de los cultivos para no demorar el inicio de la antibioterapia.

ESTRATIFICACIÓN

Los pacientes neutropénicos son un grupo heterogéneo con distinto riesgo de desarrollar infecciones graves. Se pueden categorizar en diferentes grupos de riesgo con el objetivo de identificar a aquellos pacientes con un riesgo muy bajo de presentar una infección grave que podrían beneficiarse de una menor duración del tratamiento, evitando ingresos hospitalarios prolongados mejorando así la calidad de vida de estos niños. Hasta la fecha, no existe una escala de gravedad aceptada universalmente. Algunos puntos en los que coinciden múltiples expertos son:

- **ALTO RIESGO: al menos 1 de los siguientes.**
 - Factores relacionados con paciente:
 - Paciente ingresado al inicio de la fiebre
 - < 12 meses
 - Pacientes con Sd. De Down
 - Enfermedad de base:
 - TPH
 - LMA
 - LLA en tratamiento (salvo en fase de mantenimiento)
 - LLA en recaída
 - Linfoma de Burkitt
 - Enfermedad maligna en progresión/recaída con afectación de MO
 - Neuroblastoma estadio 4
 - Quimioterapia en los últimos 7 días
 - Factores sociales:
 - Domicilio a >1 h del centro hospitalario
 - Dificultad para cumplir el tratamiento y observación en domicilio
 - Comorbilidades, hallazgos en EC y hallazgos en PPCC:
 - Vómitos y dolor abdominal
 - Alteración de conciencia

- Hipotensión, taquipnea o hipoxemia < 94%
 - Mucositis grados III-IV
 - Infección local significativa
 - Laboratorio:
 - Neutropenia grave y prolongada (< 500/mm³; > 7-10 días)
 - Monocitos totales < 100/mm³
 - Plaquetas < 50.000
 - PCR >90 mg/L
 - Insuficiencia hepática (transaminasas x 5)
 - Insuficiencia renal (Cl Cr <30ml/min)
 - Nuevo infiltrado pulmonar en radiografía
- **Bajo Riesgo**
 - Aquel paciente que NO cumple ningún criterio de alto riesgo

TRATAMIENTO

La neutropenia febril en el paciente oncológico es una **urgencia**. Todo paciente oncológico con fiebre se evaluará de **forma preferente** y **se le tomarán las constantes vitales inmediatamente**. El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse lo antes posible (**< 1 hora tras la llegada al hospital, en el servicio de recepción del paciente**)

Paciente estable:

- **Alto riesgo:** la **monoterapia** con un antibiótico de amplio espectro (incluida acción anti-pseudomona) es de elección debido a su eficacia, perfil de seguridad y menor tasa de resistencias frente a la combinación de varios antibióticos. De acuerdo con el perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas en infecciones hospitalarias y adquiridas en la comunidad en el HCUV (año 2018) se establece como antibiótico de primera elección:
 - Cefepime: 150 mg/Kg/día (dosis máxima 2gr /dosis) cada 8 horas.
 - Otros:
 - β-lactámico anti-Pseudomonas: Piperacilina-tazobactam.
 - En >6m: 100 mg/Kg/dosis, cada 6 horas (máx. 4 gr/dosis).
 - En <6m: 80 mg/kg/dosis cada 6 horas.
 - Meropenem: 60 mg/Kg/día, cada 8 horas (120 mg/Kg/día si sospecha de meningitis). El uso excesivo de meropenem puede aumentar las bacterias resistentes, por lo que la mayoría de las guías recomiendan restringir su uso. **Indicado en pacientes inestables/graves o paciente con antecedente de infección/colonización por bacterias multirresistentes (enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado – BLEE- o gram-negativos resistentes).**

- Añadir glucopéptido, Teicoplanina (como primera elección) 10 mg/kg/dosis cada 12 horas, las tres primeras dosis, luego cada 24 h (máx. 400 mg/dosis) o vancomicina 40-60 mg/Kg/día (ver tabla-2), cada 6-8 horas si:
 - Inestabilidad hemodinámica o evidencia de sepsis (en este caso de primera elección será Vancomicina)
 - Neumonía documentada
 - Hemocultivo: bacteria gram positiva, incluso antes de identificación definitiva
 - Sospecha clínica de infección relacionada con catéter
 - Infección de la piel o tejidos blandos de cualquier localización
 - Colonización con *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *S. pneumoniae* resistente a penicilina
 - Mucositis grave (grados III-IV)
- Añadir Amikacina (dosis: 15-20 mg/Kg cada 24 horas, máx. 1500 mg/día) si:
 - Paciente clínicamente grave/inestable
 - Historia previa de infección/colonización por microorganismo resistente (BLEE, carbapenemasa, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, etc)
 - Valorar en caso de administración reciente de carbapenemes
- Valorar añadir Metronidazol si sospecha de infección intraabdominal o causada por anaerobios

Considerar siempre antecedentes de infección o colonización por bacterias resistentes (BLEE, carbapenemasa, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, etc) y el estado clínico del paciente (ej shock séptico) y ajustar antibioterapia en cada caso.

- **Bajo riesgo:**
 - Ingreso hospitalario durante un periodo de evaluación de 24 horas, donde se realizará una exploración exhaustiva, analítica, revisión de la situación del paciente y del entorno, administración del antibiótico oral (administrando las primeras dosis para objetivar una adecuada tolerancia y respuesta)
 - Ciprofloxacino (20-30 mg/Kg/día, cada 12 horas, máx. 750 mg/dosis) + amoxicilina-clavulánico (80-90 mg/Kg/día, cada 8 horas) vía oral.
 - Ciprofloxacino + clindamicina (20-30 mg/kg/día c/8 horas) en alérgicos a penicilina

Paciente inestable

La prioridad es la evaluación rápida de las funciones vitales y la instauración de **medidas de soporte** siguiendo el “ABC” incluyendo, en este caso, la administración rápida del antibiótico. En este grupo de pacientes, se iniciará cobertura empírica con:

- Meropenem: 120 mg/kg/día IV cada 8 h (máx. 2 gr/dosis) **y**
- Amikacina: 20 mg/kg/ día iv cada 24 h (máx. 1.5 gr/dosis) **y**
- Vancomicina 15 mg/kg/dosis IV cada 6 horas (máx. 1gr/dosis)

Otras medidas y aspectos a tener en cuenta:

- Medidas de aislamiento: habitación individual, uso de mascarilla
- Mantener tratamiento con TMP-SMX (Septrin®) y G-CSF (Neupogen®, Granocyte®) si los tenía previamente
- Suspender todo tratamiento quimioterápico hasta valoración por oncología
- En pacientes que estén en fase de descenso de corticoides o se hayan retirado recientemente, será necesario valorar la substitución a dosis de estrés, para evitar posible crisis de insuficiencia suprarrenal.

Servicio de Pediatría HCUV

SEGUIMIENTO

Modificaciones del tratamiento antibiótico empírico. Puntos clave

- No modificar el tratamiento antibiótico empírico solo por persistencia de la fiebre si el paciente está estable. Las modificaciones deben hacerse atendiendo al resultado de los cultivos obtenidos al inicio del episodio y la evolución clínica de los pacientes
- En cualquier caso, en los pacientes con **fiebre persistente** debe realizarse de forma continuada una **búsqueda etiológica de infección** con la toma repetida de cultivos (hemocultivo **solo** de PAC cada 24/48h)
- Retirar doble cobertura de gram negativo y/o glucopéptido (si se iniciaron) a las 48 horas, si no hay indicación específica microbiológica para continuar
- Si persiste fiebre y/o aparecen cambios clínicos/analíticos que sugieran progresión de la infección (inestabilidad hemodinámica, aumento significativo de parámetros Inflamatorios/infecciosos...): escalar y ampliar la cobertura para gram negativos, y gram positivos resistentes. Considerar anaerobios. Valorar riesgo de IFI y considerar antifúngico

Finalización del tratamiento antibiótico empírico:

- **Infección documentada:** la duración del tratamiento ajustado según antibiograma debe ser adecuada al sitio de infección y/o germen aislado, valorando desescalar si la evolución clínica es favorable, tras 48-72 horas sin otro aislamiento adicional. Debe mantenerse como mínimo hasta la recuperación de la neutropenia, prolongándose si fuera clínicamente necesario.
- **Infección no documentada**

En todos los casos, independientemente de la pauta antibiótica inicial es posible interrumpir el tratamiento si:

- Los **cultivos iniciales son negativos** (mínimo 48h), **paciente afebril 24horas y hay evidencia de recuperación medular** (> 100 neutrófilos absolutos en ascenso o 100 monocitos).
- En aquellos casos en los que la recuperación medular es tardía, se valorará suspender el tratamiento **tras completar 7-10 días**. Estos pacientes deben permanecer ingresados durante al menos 48-72 horas tras la suspensión del antibiótico y estos ser reiniciados de forma inmediata tras la toma de muestras para cultivo, en caso de reaparición de la fiebre o deterioro clínico. También es posible continuar el tratamiento, tras 7-10 días de antibioterapia intravenosa, con **ciprofloxacino oral** (30mg/kg/día en 2 dosis) hasta que haya datos de recuperación medular (> 100 neutrófilos absolutos en ascenso o 100 monocitos).

En pacientes de **bajo riesgo** se puede suspender el tratamiento antibiótico a las 72 h de su inicio si los cultivos son negativos, paciente afebril 24 horas, independientemente de la recuperación medular, siempre y cuando se asegure un apropiado seguimiento.

Pacientes con ALTO riesgo de infección fúngica

- Se consideran pacientes con alto riesgo de presentar una infección fúngica todos los siguientes:
 - LMA
 - LLA de alto riesgo, en recaída o refractaria
 - Síndrome hemofagocítico
 - Síndrome mielodisplásico
 - Anemia aplásica grave/ muy grave
 - Trasplante de progenitores hematopoyéticos
 - Neutropenia grave esperada de > 10 días
 - Tratamiento con altas dosis de corticoides
 - Nutrición parenteral prolongada

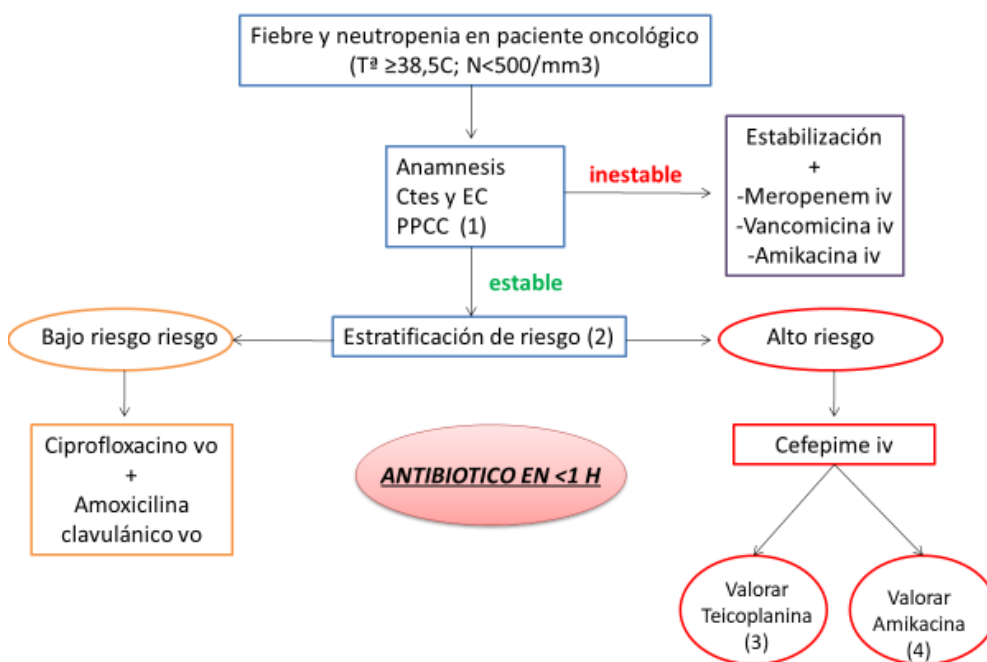
En todos ellos está indicada la realización de un cribado de infección fúngica y la administración de tratamiento antifúngico empírico en caso de fiebre y neutropenia persistentes durante 5 días sin respuesta a tratamiento antibiótico empírico o en caso de evolución clínica no favorable

- Pruebas complementarias:
 - Pruebas de imagen: Eco abdominal, TC tórax, valorar TC senos (> 2 años), o de aquellas localizaciones donde se sospeche infección fúngica
- Tratamiento:
 - ANFOTERICINA B Liposomal IV. Dosis 3 mg/Kg/día cada 24 horas, lento y diluido

En los pacientes de BAJO RIESGO no se iniciarán antifúngicos salvo alta sospecha de infección fúngica.

- En aquellos casos, en lo que se haya iniciado tratamiento **antifúngico empírico**, este se suspenderá:
 - Tras la recuperación de neutropenia y pruebas de imagen no sospechosas
 - En pacientes con neutropenia persistente, tras 10-14 días de tratamiento si la exploración clínica es normal y pruebas de imagen no sospechosas

ALGORITMO DE ABORDAJE DEL PACIENTE ONCOLÓGICO CON NF EN URGENCIAS



(1) Hemograma, valorar coagulación, bioquímica (función hepática, renal, iones, PCR, PCT), Hemocultivos de todas las luces del CVC (documentar correctamente procedencia del hemocultivo en frasco y petición). Sedimento y urocultivo (si es posible por micción espontánea); no se debe realizar sondaje. Radiografía tórax: si clínica respiratoria. PCR de virus respiratorios en muestra nasofaríngea en época epidémica.

(2) Ver Tabla 1 (página siguiente)

(3) -Neumonía documenta.

-Inestabilidad hemodinámica o evidencia de sepsis

-Hemocultivo: aislamiento de bacteria gram positiva.

-Sospecha clínica de infección relacionada con catéter.

-Infección de la piel o tejidos blandos de cualquier localización.

-Colonización con *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *S. pneumoniae* resistente a penicilina.

-Mucositis grave (grados III-IV)

(4) -Paciente clínicamente grave/inestable.

-Historia previa de infección/colonización por microorganismo resistente (BLEE, carbapenemasa, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, etc...)

**** Monitorización en observación (ctes cada media hora o según requiera el estado clínico del paciente)**

(5) -TABLA 1- Estratificación de riesgo

ALTO RIESGO: al menos 1 de los siguientes	BAJO RIESGO
<u>Factores relacionados con paciente:</u> ▪ Paciente ingresado al inicio de la fiebre. ▪ < 12 meses. ▪ Pacientes con Sd. De Down. ▪ Enfermedad de base: • TPH • LMA. • LLA en tratamiento (salvo en fase de mantenimiento). • LLA en recaída. • Linfoma de Burkitt. • Enfermedad maligna en progresión/recaída con afectación de MO. • Neuroblastoma estadio 4. ▪ Quimioterapia en los últimos 7 días. ▪ Factores sociales: • Domicilio a >1 h del centro hospitalario. • Dificultad para cumplir el tratamiento y observación en domicilio. <u>Comorbilidades, hallazgos en EC y hallazgos en PPCC:</u> • Vómitos y dolor abdominal. • Alteración de consciencia. • Hipotensión, taquipnea o hipoxemia < 94% • Mucositis grados III-IV • Infección local significativa • Laboratorio: ○ Neutropenia grave y prolongada (< 500/mm³; > 7-10 días) ○ Monocitos totales < 100/mm³ ○ Plaquetas < 50.000 ○ PCR >90 mg/L ○ Insuficiencia hepática (transaminasas x 5) ○ Insuficiencia renal (Cl Cr <30ml/min) • Nuevo infiltrado pulmonar en radiografía	Aquel paciente que NO cumple ningún criterio de alto riesgo.

-TABLA 2- Antibióticos

Antibiótico. Dosis	Comentarios
Piperazilina-Tazobactam: -En <6m: 80 mg/kg/dosis cada 6 horas. -En >6m: 100 mg/Kg/dosis, cada 6 horas -Dosis máxima 4 gr/dosis.	-Antibiótico de elección en la mayoría de los pacientes, exceptuando paciente grave/inestable o aislamiento previo de bacterias multirresistentes. -Ajustar dosis en insuficiencia renal. -Normalmente confiere adecuada cobertura frente a gram positivos incluido <i>streptococo viridans</i> .
Meropenem: -60 mg/Kg/día, cada 8 horas -120 mg/Kg/día si sospecha de meningitis, de infección por bacterias productoras de carbapenemasas o inestabilidad clínica -Dosis máxima: (2 gr/dosis)	-Ajustar dosis en insuficiencia renal. -El uso excesivo de puede aumentar las bacterias resistentes. Indicado en: -Pacientes inestables/graves. -Indicado si enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado o Gram-negativos resistentes.
Cefepime: -150 mg/Kg/día, cada 8 horas -Dosis máxima 2 gr/dosis.	-No administrar (neurotoxicidad) o ajustar dosis en insuficiencia renal.
Vancomicina: -Dosis habitual 40 mg/kg/d (dosis máxima: 500 mg /dosis) -Pacientes inestables /graves: 60 mg/kg/d (dosis máxima 1 gr/dosis)	-Ajustar dosis en insuficiencia renal -Vigilar niveles plasmáticos y asegurar adecuada hidratación.
Teicoplanina: -Teicoplanina 10 mg/kg/dosis cada 12horas, las tres primeras dosis, luego cada 24h -Dosis máxima: 400 mg/dosis	-Ajustar dosis en insuficiencia renal
Amikacina: - 15-20 mg/Kg cada 24 horas -Dosis máxima 1500 mg/día	-Ajustar dosis en insuficiencia renal
Ciprofloxacino: -20-30 mg/Kg/día, cada 12 horas -Dosis máxima: 750 mg/dosis.	
Amoxicilina-clavulánico: -80-90 mg/Kg/día, cada 8 horas vía oral.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Mikulska, M., Viscoli, C., Orasch, C., Livermore, D. M., Averbuch, D., Cordonnier, C., & Akova, M. (2014). Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *Journal of Infection*, 68(4), 321-331.
2. Barton, C. D., Waugh, L. K., Nielsen, M. J., & Paulus, S. (2015). Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *Journal of Infection*, 71, S27-S35.
3. Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A., ... & Wingard, J. R. (2011). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, 52(4), e56-e93.
4. Cabedo, M. M., Solá, S. R., Noguera-Julian, A., Ayala, M. U., Martinez, O. C., & Giralt, A. G. (2017). Assessment of anaerobic blood cultures in pediatric oncology patients. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 35(1), 33-36.
5. Lehrnbecher, T., Phillips, R., Alexander, S., Alvaro, F., Carlesse, F., Fisher, B., ... & Dupuis, L. L. (2012). Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology*, 30(35), 4427-4438.
6. Lehrnbecher, T., Robinson, P., Fisher, B., Alexander, S., Ammann, R. A., Beauchemin, M., ... & Elena, M. (2017). Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. American Society of Clinical Oncology.
7. Santolaya, M. E., Alvarez, A. M., Becker, A., Cofré, J., Enriquez, N., O'Ryan, M., ... & Varas, M. (2001). Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *Journal of clinical oncology*, 19(14), 3415-3421.
8. Alexander, S. W., Wade, K. C., Hibberd, P. L., & Parsons, S. K. (2002). Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 24(1), 38-42.
9. Horita, N., Shibata, Y., Watanabe, H., Namkoong, H., & Kaneko, T. (2017). Comparison of antipseudomonal β -lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(10), 723-729.

