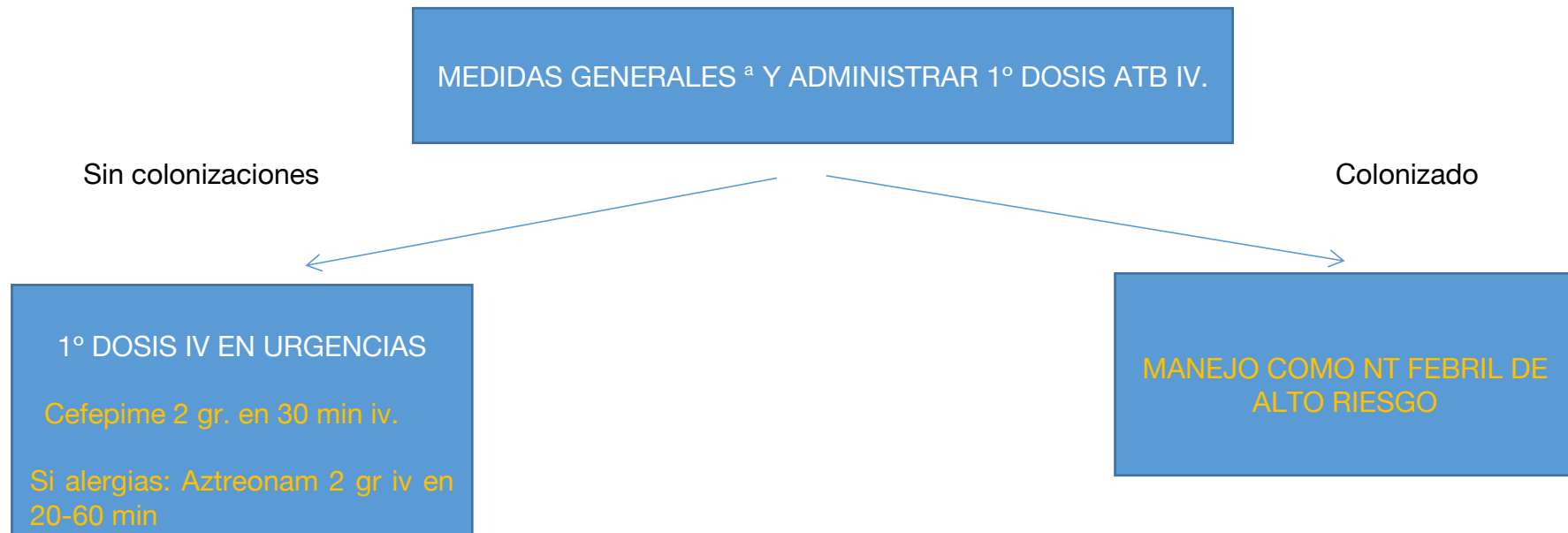


CAPÍTULO: NEUTROPENIA FEBRIL EN EL PACIENTE ADULTO

GUÍA ANTIMICROBIANA HUPM 2024

1. NTF DE BAJO RIESGO DE COMPLICACIONES (Escala MASCC \geq 21 puntos y/o CISNE score $<$ 3 y/o cumplir todos los criterios*)



^a Medidas generales:

- Paciente onco-hematológico con fiebre: prioridad en triaje/consulta, urgencia médica.
- Buscar focalidad infecciosa
- No demorar antitérmico/control de síntomas
- Solicitar hemocultivos de venopunción y de cada luz del catéter rotulando el origen en los frascos
- Solicitar Rx de tórax, sistemático de orina y urocultivo, y si es posible, exudados nasal y rectal de vigilancia de multirresistencias con resultado en horas si disponibilidad por Microbiología.
- Una vez sacados los cultivos, administrar 1º dosis de antibiótico (la toma de muestras no debe demorar la administración de antibioterapia precoz en la 1º hora desde la aparición de la fiebre)
- Administrar la 1º dosis de antibioterapia intravenosa en urgencias y observar estabilidad/respuesta durante 4h antes de proceder al alta con manejo ambulatorio oral en los pacientes de bajo riesgo con neutropenia febril (en los colonizados por gérmenes con resistencias aunque estén estables, a la espera de resultados, obliga a ingreso)
- Notificar al servicio/médico responsable de guardia para reevaluación clínica y analítica en 48-72h

CONTINUAR CON TRATAMIENTO
AMBULATORIO ORAL SI ESTABILIDAD

Ciprofloxacino 750 mg/12h
+
Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg /8h
durante 7 días

Alergia betalactámicos

Ciprofloxacino 750 mg/12h
+
Clindamicina 600 mg/6h

si tolera
cefalosporinas

Ciprofloxacino 750 mg/12h
+
Cefixima 400 mg/24h (ó 200 mg/12h)
ó
Cefuroxima 500 mg/12h

*Deben **cumplirse todos** los siguientes para considerarse neutropenia febril de **Bajo Riesgo**:

- MASCC score ≥ 21 puntos
- CISNE score < 3
- Manejo ambulatorio en el momento de aparición de la fiebre
- Recuento absoluto de neutrófilos $> 100-500 \text{ mm}^3$, duración esperada de la neutropenia ≤ 7 días y ninguna o escasas comorbilidades sin evidencia significativa de insuficiencia renal o hepática.
- No foco clínico, ni repercusión sistémica, ni neurológica ni abdominal
- Rx tórax, perfil hepático y renal normales. $T^a < 39^\circ\text{C}$. Catéter no infectado. No quinolonas previas ni corticoides prolongados a dosis altas ($> 20 \text{ mg/día}$)
- Ausencia de ingreso hospitalario en los 3 meses previos
- Vivir a menos de 1 h del hospital o 48 Km, soporte familiar, acceso telefónico y transporte adecuado las 24 horas del día.
- Tolerancia vía oral
- Ausencia de criterios de alto riesgo
- No colonizaciones activas por gérmenes con mecanismos de resistencias o espectro antimicrobiano reducido.

MASC Score:

CARACTERÍSTICA	VALOR
Asintomático o leve	5
Moderado	3
No Hipotensión arterial	5
No EPOC	4
Tumor sólido o hemopatía sin infección fúngica invasora	4
No deshidratación	3
Ambulatorio	3
Edad < 60 años (no aplicable a menores de 16 años)	2

CISNE Score: <https://www.mdcalc.com/clinical-index-stable-febrile-neutropenia-cisne#why-use>

Características	Valor
ECOG ≥ 2	2
Hiperglucemia de estrés	2
EPOC	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis grado ≥ 2	1
Monocitos $< 200 \text{ mm}^3$	1

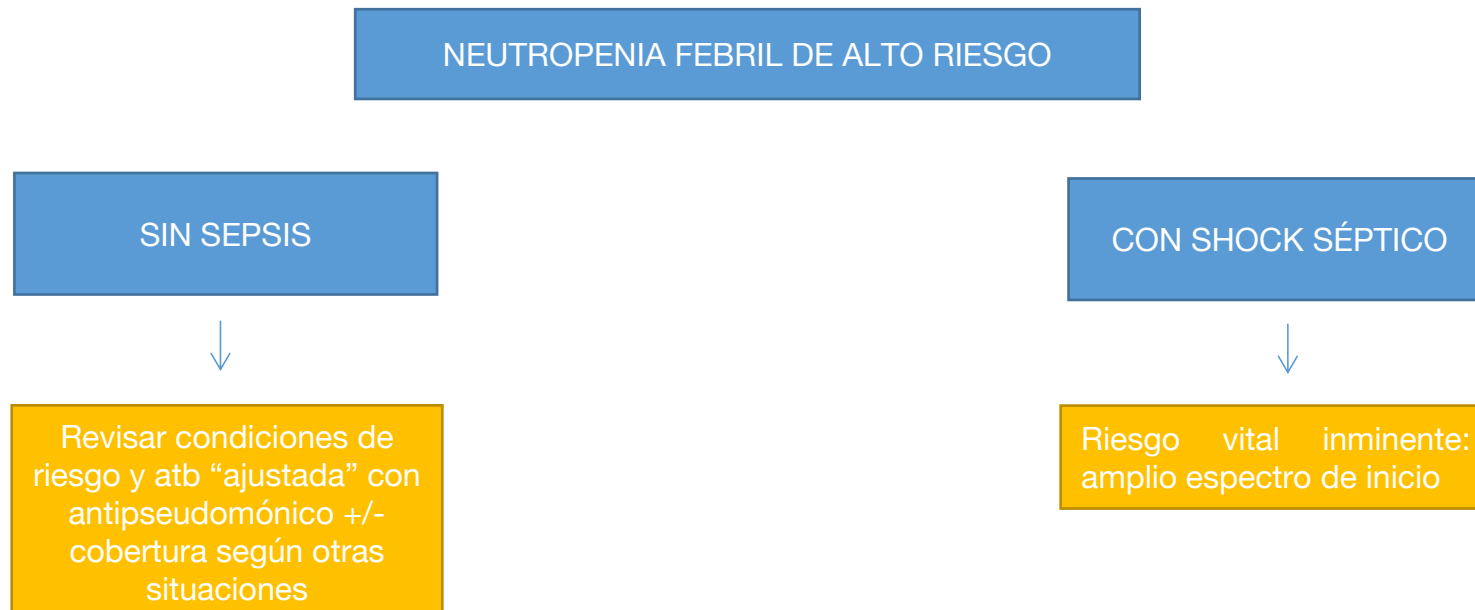
2. NEUTROPENIA FEBRIL CON ALTO RIESGO DE COMPLICACIONES (si presenta alguno de los siguientes)

- MASCC < 21 puntos y/o CISNE score ≥ 3
- Recuento absoluto de Neutrófilos < 100-500/mm³ o bien $\geq 100-500$ pero caída esperada por debajo de esa cifra con una duración prevista > 7-10 días y/o comorbilidades significativas (hipotensión, neumonía, síntomas gastrointestinales, neurológicos, lesiones cutáneas u otros criterios clínicos y/o bioquímicos de gravedad ^{b)})
- Presencia de foco séptico
- Trasplante alogénico con citopenias, EICH activo o inmunosupresores activos
- CAR-T cells Therapy reciente o con complicaciones activas
- Leucemias Agudas postquimioterapia reciente de inducción o consolidación
- Mucositis grado 3-4 de la OMS
- Probabilidad de implicación de **gérmenes resistentes**: ingreso en los últimos 3 meses, uso de antibioticos en el últimos mes, uso previo de quinolonas, colonización y/o infección previa por gérmenes resistentes

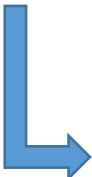
(importante revisar el historial microbilógico en el módulo analítico), traslado de localizaciones con altas tasas (ej. Ceuta).

^bCriterios que deben hacer discernir si gravedad:

- **Clínicos:** hipotensión, confusión, oliguria, taquicardia > 90 lpm con taquipnea > 20 rpm
- **Bioquímicos:** ej. procalcitonina $\geq 1,5$ ng/mL, enzimas hepáticas ≥ 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.



NTPF DE ALTO RIESGO
SIN SEPSIS



SIN COLONIZACIONES



ANTIPSEUDOMÓNICO



Posibilidad de
cobertura gram + ,
amikacina y
antifúngicos según
condiciones *

Cefepime 2 gr/8h iv.
(1° dosis en 30 min,
luego perfusión 3 h)



Tumor sólido, linfoma,
mieloma, LLC, etc que
ingresan desde
urgencias y sin factores
de riesgo de resistencias

Piperacilina-Tazobactam
4,5g/6-8h iv.
(1° dosis en 30 min,
luego perfusión de 4h)



Si quimioterapias
intensivas (LMA, LLA,
SMD, TPH...) o foco
abdominal con
presentación no
complicada

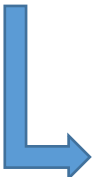
Meropenem 1 gr/8h i.v
(1° dosis 30 min, luego
perf. extendida 3h)



Si muy alto riesgo
(ingreso y neutropenias
muy prolongadas,
antibioterapia previa iv,
no realizados screening
de colonizaciones ...)

En alérgicos: Aztreonam
2 gr/8h iv + Amikacina 20
mg/Kg/d iv.

NTPF DE ALTO RIESGO
SIN SEPSIS



CON COLONIZACIONES

ENTEROBACTERIAS
BLEE



ANTIPSEUDOMÓNICO
SENSIBLE
PREVIAMENTE



AMIKACINA 20
mg/Kg/día

OXA-48

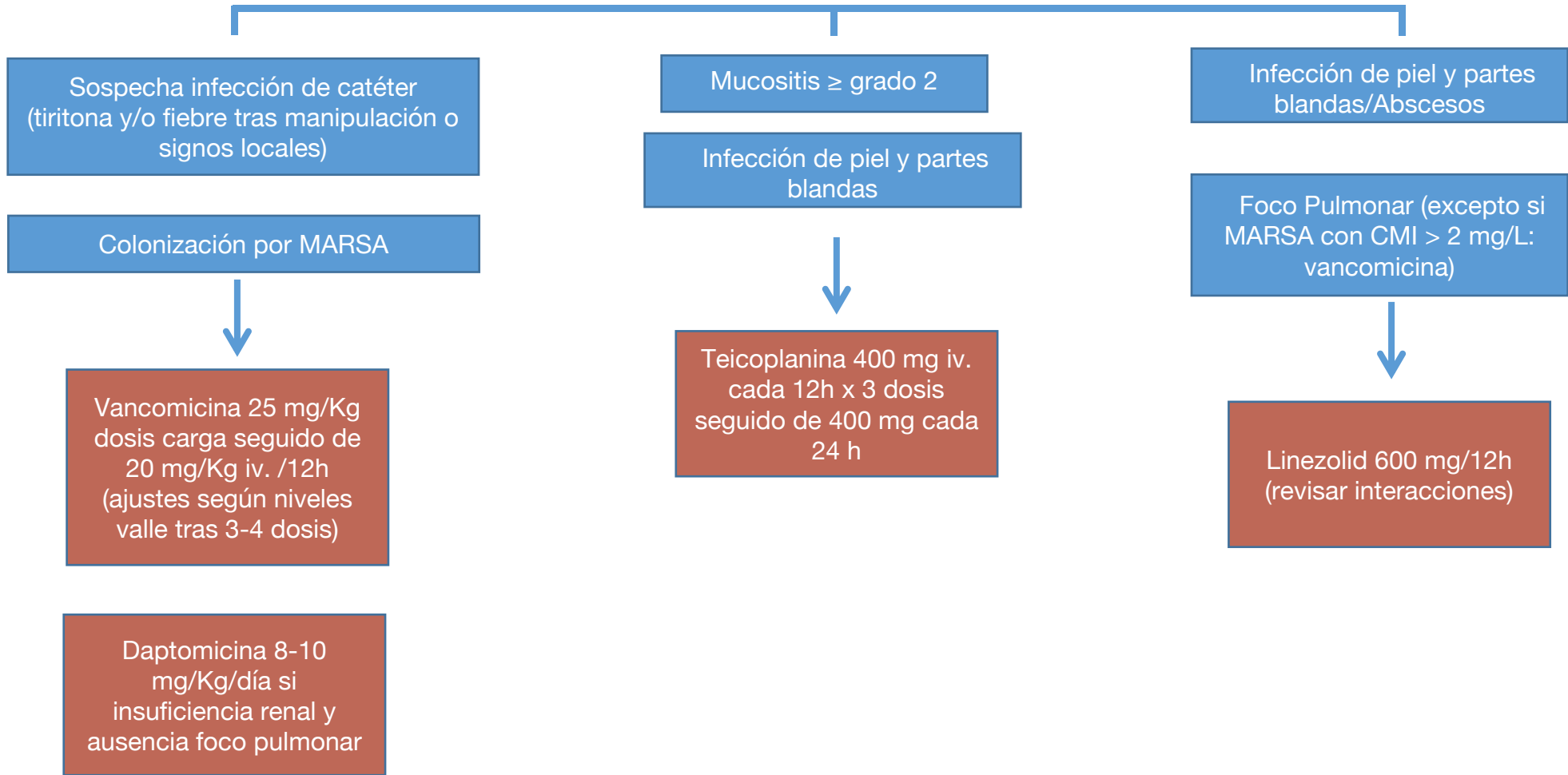


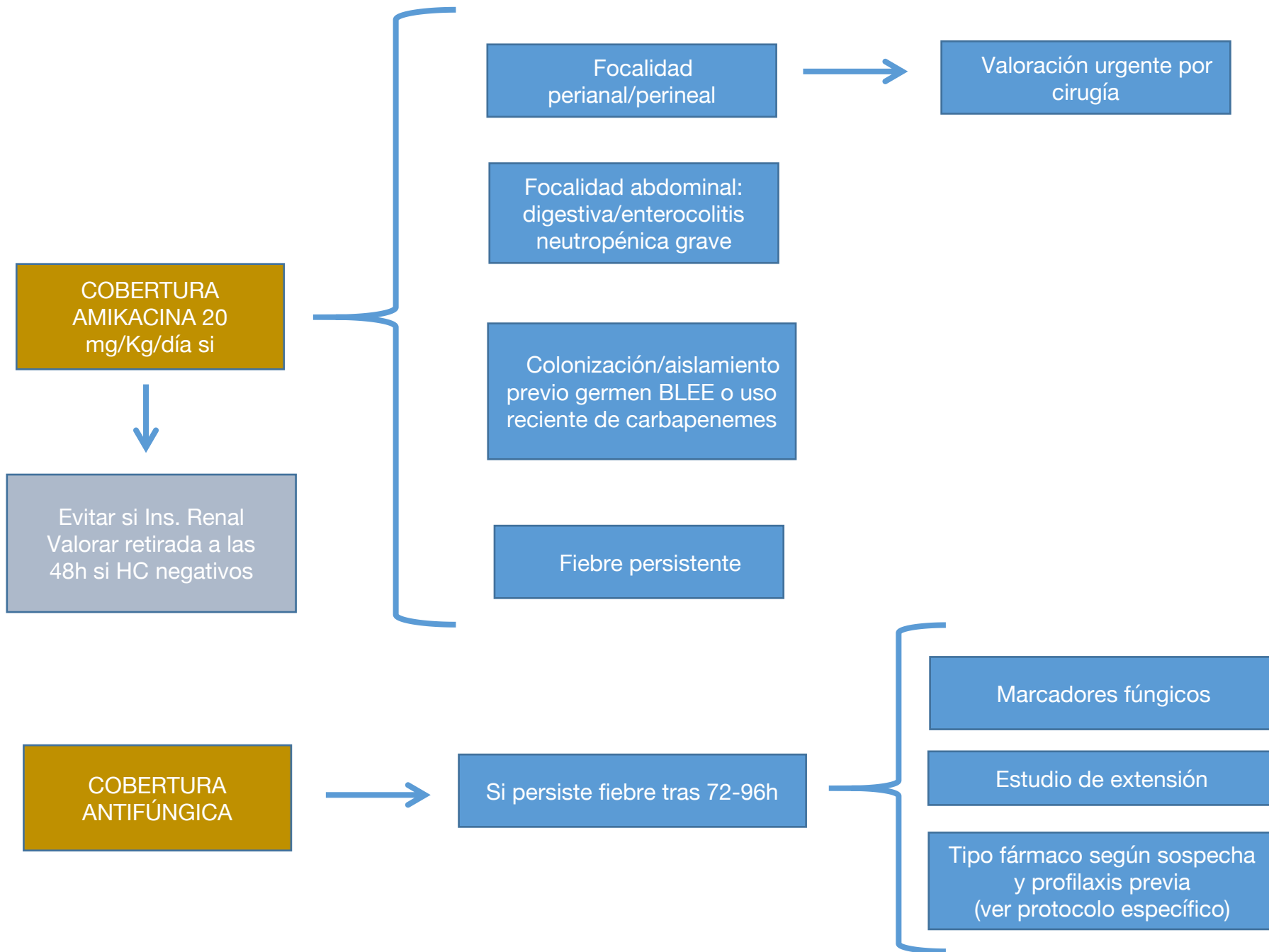
Ceftazidima-Avibactam
2+0.5 gr /8h iv en
perfusión de 2h
Si foco abdominal
añadir metronidazol
500 mg/8h iv.



Posibilidad de
cobertura gram + ,
amikacina y
antifúngicos según
condiciones *

COBERTURA GRAM +





COBERTURA
AMIKACINA 20
mg/Kg/día si

Evitar si Ins. Renal
Valorar retirada a las
48h si HC negativos

COBERTURA
ANTIFÚNGICA

Focalidad
perianal/perineal

Focalidad abdominal:
digestiva/enterocolitis
neutropénica grave

Colonización/aislamiento
previo germen BLEE o uso
reciente de carbapenemes

Fiebre persistente

Valoración urgente por
cirugía

Si persiste fiebre tras 72-96h

Marcadores fúngicos

Estudio de extensión

Tipo fármaco según sospecha
y profilaxis previa
(ver protocolo específico)

**NTPF DE ALTO RIESGO
CON SEPSIS/ SHOCK
SÉPTICO**

BETALACTÁMICO
ACTIVO
PSEUDOMONA



Vancomicina 25 mg/Kg
dosis carga seguido de
20 mg/Kg iv. /12h
(ajustes según niveles
valle tras 3-4 dosis)



Amikacina
20 mg/Kg/día
iv.



Antifúngico según
protocolo específico
(valorar profilaxis previa y
sospecha clínica)
En sepsis: Caspofungina
vs. Anfotericina B

SIN
COLONIZACIONES



Meropenem 1
gr/8h i.v (1º
dosis 30 min,
luego perf.
extendida 3h)

OXA-48



Ceftazidima-Avibactam
2+0.5 gr /8h iv en perfusión de 2h
Si foco abdominal añadir
metronidazol 500 mg/8h iv.

ALERGIA
BETALACTÁMICOS



Aztreonam 2
gr/8h iv

***Medidas generales neutropenia febril de alto riesgo con o sin shock séptico**

- Revisar piel, boca, zona perineal/anal, catéter y Rx de tórax (la ausencia de infiltrados no excluye el foco en paciente Leucopénico profundo)
- Si no mejoría en 72-96h: realizar TAC de tórax. Si se detectan infiltrados es muy recomendable realizar fibrobroncoscopia con BAL para cultivos de bacterias, hongos, micobacterias, Antígeno Galactomanano y BetaD-glucano, PCR j. jirovecii y CMV.
- Retirada inmediata de catéter si: sospecha de foco, mala evolución, bacteriemia complicada (sepsis/shock séptico, tunelitis, émbolos sépticos, bacteriemia persistente) una vez garantizado acceso vascular alternativo. Retirar siempre que se documente etiologías como S. Aureus, P. Aeruginosa, Cándida, Acinetobacter...
- Los abscesos perianales, las infecciones de piel y partes blandas graves y la enterocolitis complicada (perforación/colección intra-abdominal) requieren valoración quirúrgica urgente.

- Los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo + infiltrados pulmonares deben recibir de manera precoz tratamiento sistémico antifúngico frente a hongos filamentosos como: Voriconazol, isavuconazol o Anfotericina B liposomal
- El uso de factores estimulantes de colonias granulocitarias (G-CSF, Filgrastim, etc):
 - ✓ No indicado de rutina a todo paciente con NTP febril.
 - ✓ En las Leucemias Agudas emplear en caso de NTP febril con ciclos de quimio de inducción solo si la infección es grave/amenazante para la vida (como el shock séptico)
 - ✓ Indicado claramente el uso en: pacientes que ya lo reciben como profilaxis de neutropenia (> 65 años, NTp < 500/uL, duración esperada > 7 días), enfermedad no leucémica sin remisión completa, neumonía, disfunción multiorgánica, infección fúngica invasora.

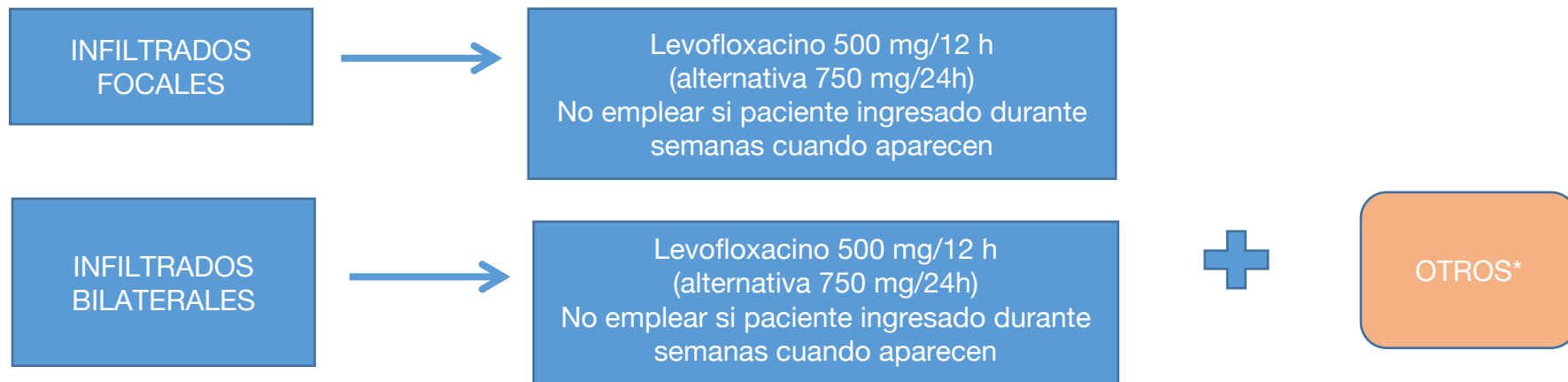
*** Desescalada antimicrobiana y suspensión:**

- Cuando exista documentación microbiológica y esté testado el antibiograma se podrá desescalar terapia antimicrobiana si existe estabilidad clínica y analítica y siempre valorando la posibilidad de otros focos/agentes no documentados --> elegir antibioterapia según sensibilidad in vitro, in vivo/penetrancia en foco detectado y características farmacocinéticas/farmacodinámicas.
- Se podrá suspender la terapia antimicrobiana (y se valorará el reinicio de terapia de profilaxis) independientemente de la cifra de neutrófilos si se cumplen todos los siguientes:
 - ✓ Neutropenia febril sin documentación microbiológica (si existe documentación, la terapia será dirigida y con una duración acorde al foco y germen detectado)
 - ✓ Afebril durante al menos 72 horas.
 - ✓ Estabilidad hemodinámica
 - ✓ Asintomático

- ✓ Resolución de los posibles focos radiológicos (si focos, la duración del tratamiento empirico debe ser acorde a etiología sospechada + resolución + afebril al menos 48h)

3. NEUTROPENIA FEBRIL CON INFILTRADOS PULMONARES

Se seguirán las recomendaciones /algoritmos anteriormente descritos valorando añadir los siguiente:



OTROS*

NTPF alto riesgo + infiltrados: cobertura precoz con Voriconazol o Isavuconazol o Anfotericina B liposomal (*protocolo específico)
Si colonización gram positivo --> cobertura Vancomicina o Linezolid

TRIMETROPIM/SULFAMETOXAZOL
800/160 MG 2 viales c/8h si peso < 70 Kg
vs 2 viales/6h si > 70 Kg

Infiltrados en vidrio deslustrado
Aumento de LDH no justificado por otra causa
No profilaxis previa o dosis incorrecta
Iniciar sin demora
Asociar esteroides primeras 24-48h

GANCICLOVIR 5 MG/KG IV CADA 12 H

Infiltrados bilaterales atípicos
Esteroides prolongados/altas dosis
Trasplante, terapia celular , leucemias agudas y linfomas agresivos
Pedir PCR en Sangre y en el BAL

RIVABIRINA ORAL 20 MG/KG/día
repartido en 3 tomas al día

Si Virus respiratorio Sincitial en hisopo o en BAL
(en ausencia de neumonía disminuye progresión de vías altas a vías bajas)

OSELTAMIVIR 75 mg dos veces al día

Si Influenza documentada: duración 10 días

REMDESIVIR 200 --> 100 MG iv

Usar protocolo vigente COVID-19 en inmunodeprimido

CAPÍTULO: NEUTROPENIA FEBRIL EN EL PACIENTE ADULTO

GUÍA ANTIMICROBIANA 2024

AUTORES:

- José Ángel Raposo Puglia. *F.E.A UGC. Hematología e Inmunología. Coordinador Hospitalización y Trasplante Hematopoyético. Miembro PROAMAR. Vocal Comisión Infecciones.*
- Julia Morán Sánchez. *F.E.A UGC. Hematología e Inmunología. Coordinadora RETI local (Registro Español Tumores Infantiles)*
- Paula Martín Peral: *F.E.A UGC Medicina Interna, Enfermedades Infecciones y Cuidados Paliativos y Transicionales*

BIBLIOGRAFÍA:

1. Keck JM, Wingler MJB, Cretella DA, et al. Approach to fever in patients with neutropenia: a review of diagnosis and management. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2022;9. doi:[10.1177/20499361221138346](https://doi.org/10.1177/20499361221138346)
2. Schmidt-Hieber, M., Teschner, D., Maschmeyer, G., & Schalk, E. (2019). Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 17(12), 983–995. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1573670>
3. Peseski, A. M., McClean, M., Green, S. D., Beeler, C., & Konig, H. (2020). Management of fever and neutropenia in the adult patient with acute myeloid leukemia. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(3), 359–378. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1820863>
4. Kroll AL, Corrigan PA, Patel S, Hawks KG. Evaluation of empiric antibiotic de-escalation in febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract*. 2016 Oct;22(5):696–701. doi: 10.1177/1078155215597558. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26227319.
5. Ly WJ, Brown EE, Pedretti Z, Auten J, Wilson WS. Evaluation of early de-escalation of empiric antimicrobial therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia at a large academic medical center. *J Oncol Pharm Pract*. 2023 Mar;29(2):305–310. doi: 10.1177/10781552211067776. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34927495.
6. Durand, C., Risso, K., Loschi, M. *et al*. Efficacy of an antimicrobial stewardship intervention for early adaptation of antibiotic therapy in high-risk neutropenic patients. *Antimicrob Resist Infect Control* 13, 5 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01354-5>
7. Gudiol, C., Aguilar-Guisado, M., Azanza, J. R., Candel, F. J., Cantón, R., Carratalà, J., ... de la Cámara, R. (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* (English Ed), 38(4), 174–181.

8. Guía Antimicrobiana Hospitales Universitarios Puerta del Mar y San Carlos 2021. ISBN: 978-84-09-36359-9
<https://guia2021.implemento.es/>

9. Guía de Antibioterapia Hospital Universitario Virgen Macarena. <https://antibioterapia.hospitalmacarena.es/>