



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



Revisión

## Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido<sup>☆</sup>



José María Aguado<sup>a,\*</sup>, Juan Jesús Cruz<sup>b</sup>, Juan Antonio Virizuela<sup>c</sup>, Manuela Aguilar<sup>d</sup>, Alberto Carmona<sup>e</sup>, Javier Cassinello<sup>f</sup>, Carlota Gudiol<sup>g</sup>, Paula Jiménez Fonseca<sup>h</sup>, Manuel Lizasoain<sup>a</sup>, Francesc Marco<sup>i</sup>, Isabel Ruiz<sup>j</sup>, Maribel Ruiz<sup>k</sup>, Miguel Salavert<sup>l</sup>, David Vicente<sup>c</sup> y Jordi Carratalà<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>c</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de Macarena, Sevilla, España

<sup>d</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>e</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

<sup>f</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

<sup>g</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>i</sup> Laboratori de Microbiologia, Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB), ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESA)

<sup>j</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

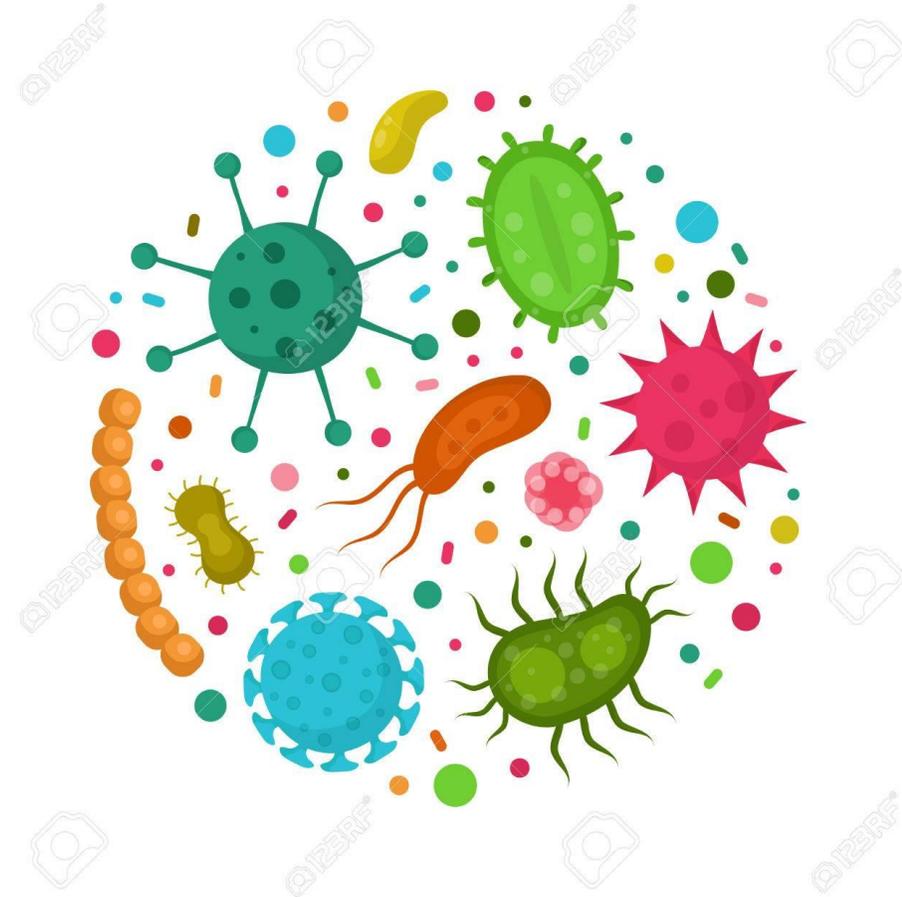
<sup>k</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>l</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

**Francisco da Mata**  
Residente de Medicina Interna

# Introducción

- Infecciones → principal causa de morbimortalidad en pacientes con cáncer:
  - Reactivación de infecciones silentes.
  - Nosocomiales.
  - Catéteres.
  - Intervenciones.
  - Contacto con multiresistentes.
  - Terapias inmunosupresoras y biológicas.



# Evaluación pretratamiento:

## Busqueda activa de infecciones activas y latentes.

- Historia clínica completa.
- Antecedentes epidemiológicos de contacto con enfermos, inmunodeprimidos, institucionalizados y viajes al extranjero.
- Reacciones alérgicas medicamentosas.



# Evaluación pretratamiento:

VHA, VHB, VHC, VVZ, VIH,  
TBC

Revisión ginecológica y  
serología a VPH en mujeres.

Áreas geográficas.



Enfermedades regionales o importadas según el área geográfica de procedencia

Países de procedencia	Microorganismos posibles	Técnica de cribado
México, Panamá, Venezuela, Guatemala o el sur de EE. UU. Sur de EE. UU., México, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Argentina, Paraguay, Venezuela y Colombia	<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i>	Serología Serología
Caribe, Suroeste de Japón, América Central y del Sur, África subsahariana México, América Central o cono sur (Chile, Argentina, Bolivia, Brasil, Paraguay) Áreas tropicales y subtropicales, incluyendo sur de EE. UU.	HTLV-I-II <i>Trypanosoma cruzii</i> <i>Strongyloides estercoralis</i>	Serología Dos técnicas serológicas Técnica Agar- Cultivo en heces Serología
Zona endémica de malaria en los últimos 2-5 años: descartar parasitemias asintomáticas	<i>Plasmodium sp</i>	PCR Gota gruesa

HTLV-I-II: virus linfotrópicos de células T humanas tipo I y II; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

# Vacunación

- Virus vivo vs. inactivas.
- Gripe anual y Neumococo.
- Recuerdo de antitetánica y antidiftéria +/- anti-tos ferina.
- Meningococo y VHA si factores de riesgo.
- VHB.



# VHB

Cribado especialmente importante en pacientes que reciban everolimus, temozolomida, rituximab, etc...

1) Vacunados.

Tenofovir o entecavir

2) HBsAg+: Hepatitis crónica, inmunotolerancia o portador inactivo.

3) Naive.

Vacunación

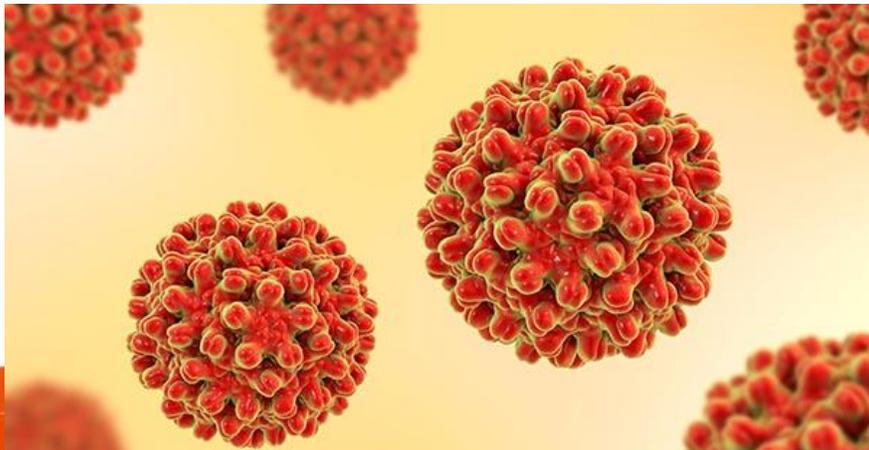
Profilaxis

4) Anti-HBc+ --> Carga viral

Si positiva: Profilaxis

Si negativa: revisión frecuente

Si mucho riesgo ---> profilaxis



# TBC

- Realizar profilaxis:
  - Mantoux +
  - IGRA +
  - TBC previa mal tratada
  - Lesiones residuales en B
  - Contactos

PAUTAS HABITUALES!

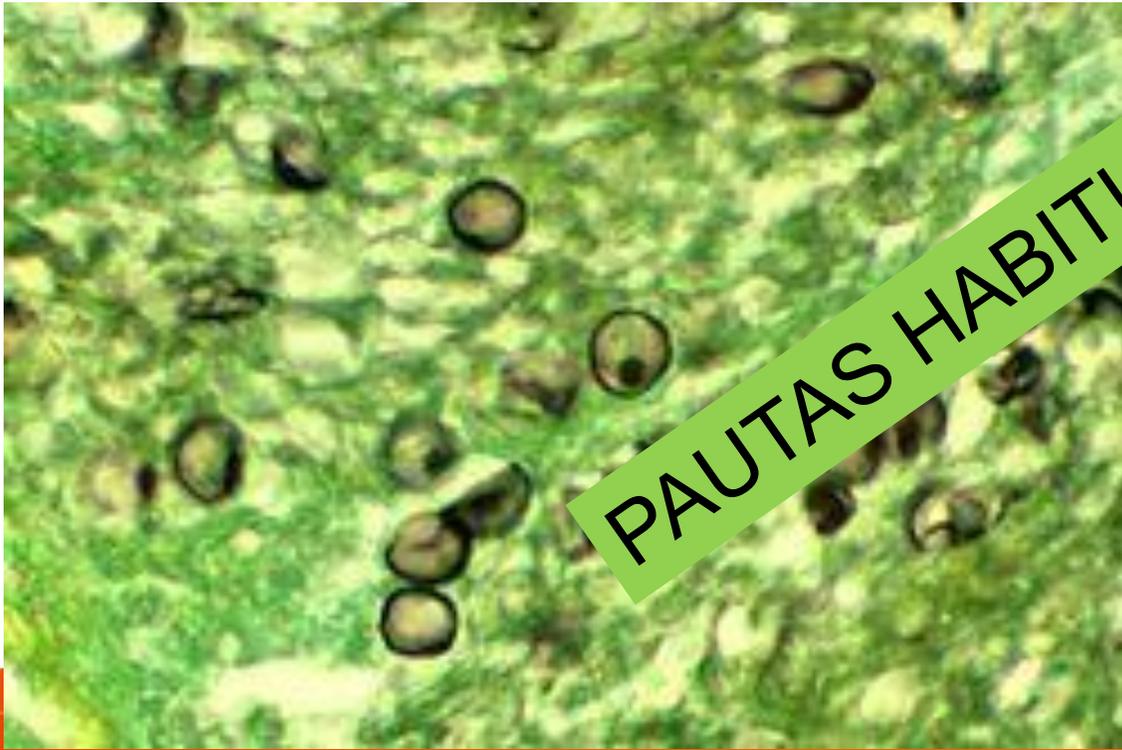


# Profilaxis primaria en catéteres o procedimientos

- Localización catéter vs. tipo.
- Asépsia/higiene/entremamiento. **MEDIDAS MAS EFICACES!**
- Recambio rutinario. **NO!**
- Antimicrobianos tópicos. **NO!**
- CVC recubiertos. **Beneficio relativo. Alto coste.**
- Profilaxis antibiótica:
  - CVC **NO DEMOSTRADA!**
  - Endoscopias **NO DEMOSTRADA!**
  - CPRE **En causas obstrutivas**
  - PEG **Cefazolina 1 g (30 min antes)**

# *Pneumocystis jiroveci*

- Temozolamida + Radioterapia Mientras dure tratamiento.
- Linfopenia T profunda Al menos 2 meses o >200 CD4
- Esteroides a dosis > 20 mg/día de prednisona > 4 semanas.  
Equivale a 3 mg de Dexametasona



PAUTAS HABITUALES!

# Neutropenia febril



# Factores estimulantes de granulocitos

- Profilaxis primaria?

DEPENDE!!

Estimación riesgo de NF

- >20%

SI!

- 10-20%

DEPENDE!!

- <10%

NO!

Intención curativa  
Episodios previos  
>65 años  
Afectación medular  
Cirugía extensa reciente

- Profilaxis secundaria?

- Disminuye la hospitalización.
- No aumenta supervivencia.

DEPENDE!!

Alto riesgo de complicaciones:

- <100/mm<sup>3</sup> Neutrófilos.
- previsión > 10 días.
- >65 años.
- sepsis, neumonía, fúngica invasiva.
- Hospitalizado.

# Profilaxis Antibiótica

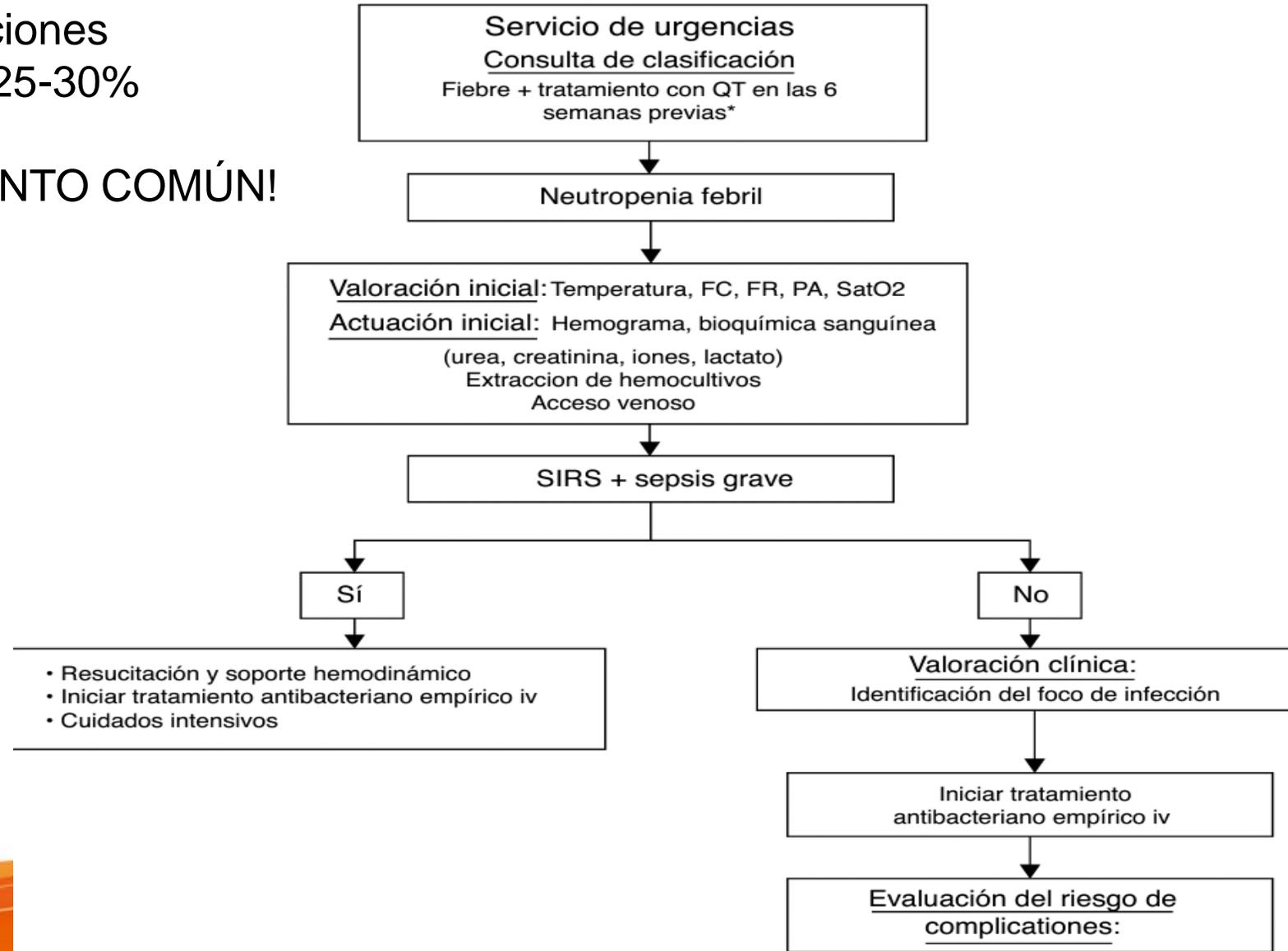
- Fluorquinolonas -> Efecto protector pero sin aumentar supervivencia.
- Bajo riesgo **NO!**
- Riesgo alto **SI!** **Pero solamente en fase neutropenica.**

Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med.* 2005;142:979-95.  
Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005;353:977-87.  
Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:545-53.  
Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, Callis MG, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis.* 1995;20:557-60, discussion 561-553.

# Manejo de las Neutropenias Febriles

J.M. Aguado et al. / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;**35**(7):451–460

- Tasa de complicaciones infecciosas es de 25-30%
  - Mortalidad 11%
- SOBRETREATAMIENTO COMÚN!**



# Evaluación de riesgo de complicaciones

- Escala pronóstica: MASCC
  - entre el 9-15% de los pacientes de bajo riesgo pueden crear complicaciones.
- Clasificación empírica de bajo riesgo:
  - $<500/\text{mm}^3$  neutrófilos
  - $<7$  días
  - sin complicaciones iniciales
  - sin disfunción orgánica.
- ASCO: evitar manejo ambulatoria de cualquier paciente con un criterio de riesgo.
- Índice pronóstico en paciente estables: CISNE

# Evaluación de riesgo de complicaciones

- Escala pronóstica: MASCC
  - entre el 9-15% de los pacientes de bajo riesgo pueden crear complicaciones.

The screenshot shows the 'Calculate by QxMD' interface for the MASCC Febrile Neutropenia Risk calculator. The page is titled 'MASCC Febrile Neutropenia Risk' and is categorized under 'INFECTIOUS DISEASE / HEMATOLOGY / ONCOLOGY'. The main heading is 'MASCC Febrile Neutropenia Risk', followed by the subtitle 'Assess risk in febrile neutropenia and appropriateness for outpatient management'. The form includes several input fields: 'Burden of illness - Symptoms (subjective)?' with options 'None or Mild', 'Moderate', and 'Severe or Moribund'; 'Blood Pressure?' with options 'sBP >90 mmHg' and 'sBP ≤90 mmHg'; and 'Active COPD?' with a note: 'Active COPD defined as: Active chronic bronchitis, emphysema, decrease in forced expiratory volumes, and...'. A sidebar on the left contains a search bar and a list of medical specialties: GENERAL CALCULATORS, ADDICTION MEDICINE, ANESTHESIOLOGY, CARDIAC SURGERY, CARDIOLOGY, CRITICAL CARE, EMERGENCY, ENDOCRINOLOGY, GASTROENTEROLOGY, and GERIATRICS. The interface also features social media icons for Google+, Facebook, Twitter, Print, Email, and a plus sign for more options.

## Applicability criteria for the model

Please check the CISNE calculator eligibility criteria that apply within the first 3 hours from the first assessment:

Adults ( $\geq 18$  years)

No prior hospital admission for any other reason

Absence of acute organ failure (renal, cardiac, respiratory) or decompensation of chronic insufficiency 

Absence of septic shock and hypotension (systolic pressure  $< 90$  mmHg) 

Absence of severe infections 

No other serious complications, constituting an admission criterion by themselves (pulmonary thromboembolism, arrhythmias , disseminated intravascular coagulation and bleeding)

# Índice pronóstico en paciente estables: CISNE

**Tabla 3**

Criterios de riesgo de complicaciones que excluyen al paciente del manejo oral/ambulatorio

Categoría	Criterio de gravedad
Hematológico	Trombocitopenia severa ( $\leq 10.000$ células/mm <sup>3</sup> ) Anemia ( $\leq 8$ g/dL)
Cardiovascular	Enfermedad tromboembólica Hipotensión (tensión arterial sistólica $\leq 90$ mm Hg) Arritmia clínicamente relevante Insuficiencia cardiaca aguda Enfermedad cardiovascular crónica
Digestivo-hepático	Hemorragia grave Intolerancia oral Náuseas o vómitos Diarrea Dolor abdominal agudo Elevación transaminasas (x5 límite superior de la normalidad) Bilirrubina ( $\geq 2$ mg/dL)
Sistema nervioso central	Síndrome confusional agudo Meningitis Focalidad neurológica
Infeciosos	Infección grave (neumonía, infección intraabdominal, infección de catéter, celulitis $\geq 5$ cm, pielonefritis) Signos de sepsis Uso previo de antibióticos ( $\leq 72$ horas previas) Alergia a antibióticos orales
Signos vitales Otros datos de laboratorio	Taquicardia, taquipnea, hipotensión Hipoxemia, hipercapnia, alteración clínicamente relevante de cualquier valor analítico con respecto al valor previo
Renal	Deshidratación Oliguria Insuficiencia renal aguda Alteraciones hidroelectrolíticas
Otra comorbilidad relevante	Cualquier complicación grave o disfunción orgánica considerada al inicio, embarazo

J.M. Aguado et al. / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;**35(7)**:451–460

Evaluación del riesgo de complicaciones:

- Durción esperada de la neutropenia (<500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) <7 días, ausencia de disfunción orgánica aguda y ausencia de comorbilidad ó
- Índice MASCC ≥ 21 ó
- Índice CISNE ≥ 3 ó
- Criterios clínicos de riesgo de complicaciones\*\* ó
- Factores sociales, logísticos o sociofamiliares desfavorables

Disfunción orgánica  
Comorbilidad.  
Alt. signos vitales, síntomas o signos.  
Infección focal o documentada.

Sí: Alto riesgo

- Ingreso hospitalario
- Tratamiento antibacteriano iv

No: Bajo riesgo

- Observación hospitalaria 4-72 h
- Tratamiento antibacteriano iv → vo
- Seguimiento ambulatorio

Toxicidad por tratamiento iv  
Nosocomiales.  
Pérdida de calidad de vida  
Aumento del coste.

# Qué tratamiento?

- Ambulatorio:
  - Amoxicilina-Clavulánico + Ciprofloxacino.
    - Alergico B-lactámicos: Clindamicina + Ciprofloxacino.
  - Moxifloxacino. Igualmente eficaz pero mas hepatotoxicidad y menos antipseudomónico.

**CUIDADO!** Pacientes con profilaxis antibiotica con quinolonas!!



# Qué tratamiento?

- Intravenoso:

- B-lactámico antipseudomónico
- Alergicos: Vancomicina + Aztreonam o Metronidazol.
- + Vancomicina si sospecha de mucositis, CVC, colonización por MRSA o coco gram+ pendiente de ATB.

Piper-tazo  
Cefepime  
Meropenem  
Imipenem + Cilastatina

## Monoterapia:

- Menos efectos adversos.
- Menos morbilidad.
- Igual supervivencia.

PERO algún subgrupo puede beneficiarse...

# Estrategia de escalada

- Monoterapia con B-lactámico antipseudomónico no carbapenémico:

- Menos toxicidad.
- Menor coste.
- Menor riesgo de selección de cepas.
- Mayor riesgo de no cobertura adecuada.

Presentación no complicada.  
Sin FR para multiresistentes.  
Centros con baja prevalencias de resistentes.

- Carbapenémico en monoterapia:

- Ingreso reciente (<1 mes).
- Uso previo de Antibióticos.
- Procedimientos invasivos recientes.

Por el riesgo de B gram - BLEA

# Estrategia de desescalada

Presentaciones complicadas.  
Mayor selección de cepas resistentes.  
Los médicos no suelen desescalar.  
Mayor gasto.

- Historia previa de colonización/infección por enterobacterias BLEE → Carbapenémico.
- Sospecha de bacilos no fermentadores resistentes → Antipseudomónico + aminoglucósido o quinolona.
- Sospecha de bacilos productores de carbapenemasas o no fermentadores multiresistentes → B-lactámico + colistina +/- aminoglucósido o fosfomicina o tigeciclina.
- *Stenotrophomonas maltophilia* → B-lactámico + cotrimoxazol.
- Sospecha de gram + resistente, catéter venoso o partes blandas → terapia inicial + glucopéptido o daptomicina o linezolid.

**Tabla 5**  
Recomendaciones para el tratamiento de la neutropenia febril cuando existe un foco clínico evidente

Localización	Microorganismos	
Mucositis	<i>S. grupo viridans, S. aureus</i> , gram-positivos y gram-negativos anaerobios, virus herpes simple, <i>Candida spp.</i>	Asegurar cobertura anaerobicida Si <i>S. grupo viridans</i> altamente resistentes a penicilina frecuentes en el centro añadir glicopéptido o daptomicina o linezolid Considerar tratamiento antiherpes (aciclovir) Considerar tratamiento antifúngico (fluconazol, equinocandina, otros azoles) Añadir fluconazol o equinocandinas y aciclovir
Esofagitis Colitis neutropénica	<i>Candida</i> , virus herpes simple Bacilos gram-negativos aerobios y anaerobios, <i>Clostridium spp.</i> (tiflitis), <i>Clostridium difficile</i>	Asegurar cobertura anaerobicida Metronidazol o vancomicina oral si sospecha <i>C.difficile</i> o disbacteriosis Si antecedentes previos de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o incidencia muy alta en el centro añadir amikacina Añadir metronidazol o vancomicina oral si sospecha <i>C.difficile</i> o disbacteriosis
Diarreas	<i>Clostridium difficile</i> , bacteria gram-negativa ( <i>Campylobacter spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> ), virus	Añadir metronidazol o vancomicina oral si sospecha <i>C.difficile</i> o disbacteriosis
Infiltrados pulmonares	<i>S. pneumoniae</i> , BGN, <i>S. grupo viridans</i> , anaerobios, virus respiratorios, <i>P. jiroveci</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumoniae</i> , <i>Aspergillus</i> , Nocardia, micobacterias. . .	Si sospecha clínica de neumonía atípica añadir levofloxacino o azitromicina Añadir oseltamivir en época gripal si sospecha clínica TMP-SMX si posibilidad <i>P. jiroveci</i> (linfopenia mantenida, patrón intersticial, en paciente con corticoides a altas dosis, temozolamida, inmunomoduladores. . .) Si sospecha SARM por colonización previa añadir vancomicina o linezolid
Infección CVC, PIC	SCN, <i>S. aureus</i> , <i>C. jeikeium</i> , <i>Bacillus spp.</i> , gram-negativos ( <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S. maltophilia</i> ), <i>Candida spp.</i>	Añadir glicopéptido (vancomicina, teicoplanina) o daptomicina o linezolid Equinocandina o fluconazol si sospecha de Candidiasis
Celulitis	SCN, <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>C. jeikeium</i> , <i>Bacillus spp.</i> , gram-negativos ( <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> )	Si alta incidencia de SARM o colonización previa añadir glicopéptido (vancomicina, teicoplanina) o daptomicina o linezolid Si ectima gangrenoso o incidencia elevada de BLEES en centro o colonización conocida del paciente añadir amikacina
Infección urinaria	Enterobacterias, <i>Enterococcus spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida</i>	Si sospecha de BLEE valorar betaláctamico con inhibidor de betalactamasa, carbapenem y fosfomicina
Infección SNC y neuroquirúrgicas	SCN, <i>S aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , virus herpes simple <i>Listeria monocytogenes</i>	Valorar añadir linezolid, aciclovir y ampicilina con/sin anfotericina B

CVC: PICC: catéter venoso central de inserción periférica; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

# Reevaluación a las 48-72h

Hiper glucemia de estrés.  
PCR.  
Procalcitonina.  
Lactato.  
IL 6, 8, 10.....

- Si microorganismo y foco claro → simplificar pauta.
- Sin microorganismo y sin foco → reducir espectro o retirar asociación.
- Sin microorganismo y sin foco, presentación inicial no grave y apirético > 48 horas → valorar retirar antibiotico.
- Paciente grave e inestable → mantener tratamiento o estrategia de escalar.
- Fiebre persistente → búsqueda activa de foco, fiebre tumoral o medicamentosa...

Muchas gracias!!



coffee time

