

❖ NEUTROPENIA FEBRIL

Autora:

Patricia E. Costantini *

***Jefa División Infectología**

• INTRODUCCIÓN

Las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, como consecuencia de los defectos inmunitarios producidos por la enfermedad de base y los tratamientos que reciben (1, 2). **La neutropenia** es uno de los efectos adversos más frecuentes de los tratamientos quimioterápicos (QT). La presencia de fiebre en el paciente neutropénico se debe, en la mayoría de los casos, a infecciones, siendo éstas causa de importante morbimortalidad e incremento de costos. El riesgo de infecciones se incrementa a medida que el número de polimorfonucleares (PMN) desciende, siendo éste máximo cuando el recuento es menor de 100 por mm³ y particularmente en presencia de mucositis (3).

En una serie reciente de pacientes con tumores sólidos y linfomas (1) que recibieron quimioterapia, la incidencia acumulativa de neutropenia febril y neutropenia severa fue de alrededor del 30%, siendo esta mayor luego del primer ciclo y las consecuencias fueron internación, utilización de antibióticos y factores estimulantes de colonias y reducciones en la intensidad de dosis de la quimioterapia administrada. En pacientes con leucemias agudas o trasplante de células hematopoyéticas la incidencia de neutropenia febril es mayor al 80%. Los agentes causales de los episodios febriles dependen de la profundidad, la duración de la neutropenia, la presencia de otras alteraciones inmunológicas y la epidemiología local (4). En los episodios iniciales predominan las infecciones bacterianas. En los últimos años en la mayoría de los centros se reporta un predominio de las infecciones causadas por bacilos Gram negativos (BGN) y un creciente aislamiento de gérmenes multirresistentes (MR) (5). En las neutropenias prolongadas, cuya duración es mayor a una semana, se incrementa el riesgo de infecciones micóticas, siendo diversas especies de *Candida* y *Aspergillus* spp los agentes causales más frecuentes en nuestro medio (6)

La gravedad de las infecciones está relacionada con la duración de la granulocitopenia, la respuesta al tratamiento empírico inicial es de alrededor del 90% para las neutropenias

que duran menos de 7 días y de alrededor del 30% para aquellas que duran más de 14 días.

El tratamiento habitual de los pacientes neutropénicos febriles (NF) es la internación para la administración endovenosa de antibiótico empírico hasta que la fiebre desaparezca y la neutropenia resuelva. Para la mayoría de los pacientes ésta sigue siendo la recomendación actual (6). Es de fundamental importancia el conocimiento de la epidemiología local para la elección de un tratamiento antibiótico empírico adecuado.

- **DEFINICIONES Y ABORDAJE INICIAL**

Neutropenia. recuento absoluto de PMN < a 500/mm³, o un recuento igual o menor a 1000/ mm³ en el paciente que se predice una caída a menos de 500 en las próximas 24-48 h, o un descenso del 25% en 24 h en un paciente que ha recibido tratamiento mielosupresor.

Fiebre. registro mayor o igual a 38°C de temperatura axilar (6). Se desaconseja la toma de temperatura rectal en estos pacientes.

Todo paciente neutropénico febril y/o con foco clínico sospechoso de infección, aún en ausencia de fiebre **deberá ser evaluado rápidamente y medicado en menos de 1 hora.** Ocasionalmente, los pacientes neutropénicos pueden estar afebriles o hipotérmicos y presentar infecciones severas, tales como aquellas causadas por *Clostridium septicum* y *Acinetobacter* spp, colitis neutropénica, shock séptico o si han recibido esteroides (7).

Los pacientes con leucemia aguda de reciente diagnóstico con blastos en sangre periférica, aún antes de haber recibido tratamiento quimioterápico, deben recibir tratamiento antibiótico empírico como si fueran neutropénicos ante la presencia de fiebre y/o sospecha clínica de infección; ya que hasta un 30% de los episodios febriles constituyen infecciones bacteriológicamente documentadas.

La evaluación inicial incluye (6):

- **Historia clínica:** deben recabarse datos sobre la enfermedad oncológica y su estadio, todos los tratamientos quimioterápicos recibidos, las fechas de los mismos, tratamientos antibióticos y antifúngicos previos, colonización/infección por microorganismos multirresistentes y la posible exposición epidemiológica (ej.: internación en otras instituciones, viajes, contactos con pacientes con enfermedades infectocontagiosas, etc.). Debe interrogarse al paciente sobre todos los síntomas

nuevos, aún los más sutiles, sin olvidar la presencia de síntomas respiratorios, dolor retroesternal, dolor perianal espontáneo o al defecar, etc.

- **Examen físico:** debe ser minucioso e incluir los sitios más frecuentes de infección, tales como la boca, faringe, piel y partes blandas, incluyendo uñas, abdomen, aparato respiratorio, catéter venoso central y sitios de punción u otras maniobras invasivas.
- **Laboratorio:** recuento de blancos con fórmula, plaquetas, hematocrito, urea, creatinina, ionograma, bilirrubina total y enzimas hepáticas.
- **Signos de sepsis:** hipotensión arterial, hipoperfusión o disfunción orgánica.
- **Cultivos:** se recomienda tomar una serie de dos hemocultivos (si hay catéter, además tomar una muestra a través de cada lumen del mismo, o del reservorio). Es importante colocar un volumen de sangre adecuado, que para los frascos convencionales es de 10 ml. Se deberá punzar los sitios sospechosos de infección. Se tomará urocultivo en caso de síntomas, obstrucción o presencia de dispositivos. Si hubiera lesiones cutáneas se solicitará biopsia de las mismas para Anatomía Patológica y cultivo. Otros cultivos se tomarán de acuerdo con la sospecha clínica (ej. si hay diarrea se tomará coprocultivo y se solicitará toxina para *Clostridium difficile* (CD); si hay expectoración, esputo; si hay sospecha de meningitis, punción lumbar; etc.).
- Si el paciente presentara síntomas respiratorios altos o neumonía se debe tomar hisopado nasofaríngeo para estudio virológico y se solicitará búsqueda de Influenza, Parainfluenza, Adenovirus, Virus sincitial respiratorio y Metaneumovirus, entre otros.

La placa de tórax tiene baja sensibilidad para la detección de neumonía. Se ha demostrado que en el paciente de bajo riesgo y sin síntomas y/o hallazgos semiológicos es casi siempre normal, pero existe consenso de realizarla de rutina en la evaluación inicial. Ante la presencia de síntomas y/o signos de neumonía y placa de tórax normal debe solicitarse una tomografía computada de tórax sin contraste. Si el paciente presentara dolor abdominal debe solicitarse una placa de abdomen y una ecografía o TC de abdomen, evaluando el grosor de la pared colónica (6).

El próximo paso es evaluar el riesgo del paciente. De acuerdo con esta evaluación se dividirán los episodios de neutropenia y fiebre en bajo y alto riesgo.

Mientras se completa la evaluación del paciente, una vez tomados los cultivos, se debe administrar la primera dosis de antibióticos dado que el retraso en el inicio del tratamiento se asocia con prolongación de la internación y mayor mortalidad (8, 9).

- **EVALUACIÓN Y MANEJO DE PACIENTES DE BAJO RIESGO**

En las últimas décadas se han publicado múltiples trabajos que intentan identificar pacientes NF de bajo riesgo, pasibles de manejo menos agresivo, tales como manejo ambulatorio y tratamiento oral.

Existen modelos estadísticos, como el de Talcott, o más recientes como el de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) (6, 10); este último con una sensibilidad superior (71% contra 30%). Ambos esquemas han sido validados y al aplicarlos a la práctica clínica han surgido problemas tales como un alto requerimiento de re internación (con el modelo de Talcott) o, que pocos de los pacientes identificados como de bajo riesgo fueran efectivamente tratados como tales debido a diversas razones médicas (con el modelo del MASCC). Estudios más recientes usando el modelo de MASCC (*ver cuadro 1*), en pacientes con tumores sólidos o linfomas, muestran que un mayor número de pacientes elegibles pueden ser tratados en forma segura usando ATB orales (11)

Más recientemente Carmona-Boyenar y col han elaborado el modelo CISNE para pacientes NF con tumores sólidos o linfoma clínicamente estables (12), validado en forma prospectiva para diversos tipos de tumores y focos de infección (13, **Cuadro 2**). Este modelo tiene una sensibilidad menor que el de MASCC pero una alta especificidad para identificar pacientes de bajo riesgo.

En cuanto a los modelos clínicos, hay criterios de alto riesgo utilizados en casi todos los trabajos, como inestabilidad hemodinámica, alteración de la conciencia, o de la función hepática o renal e intolerancia oral. Otros criterios son aplicados sólo por algunos autores e incluyen tipo de enfermedad oncológica, duración esperada de la neutropenia mayor a 7 días y la presencia de determinados focos de mal pronóstico, tales como respiratorio (neumonía), abdominal, piel y partes blandas y catéter.

- ❖ **Recomendación: En función de la experiencia local y la revisión de la literatura (6, 14), se recomienda para la selección de pacientes de bajo riesgo la utilización de los siguientes criterios clínicos: estabilidad hemodinámica, ausencia de comorbilidades (tales como alteración de la conciencia, sangrado no controlado, alteración de la función hepática o renal, etc.), buena tolerancia oral, ausencia de focos de mal**

pronóstico (neumonía, abdominal, piel y partes blandas, perianal y catéter), sin antecedentes de colonización y/o infección previa por microorganismos multirresistentes y neutropenia esperada menor a 7 días. A estos pacientes se les puede aplicar luego el modelo del MASCC, seleccionando pacientes con 21 o más puntos, o el modelo CISNE eligiendo los pacientes de los grupos I y II. Estos pacientes serán pasibles de tratamiento oral y manejo ambulatorio. No se recomienda esta estrategia para pacientes con leucemia aguda o trasplante de células hematopoyéticas.

CUADRO 1

CUADRO 2

➤ **Tratamiento de pacientes de bajo riesgo**

El tratamiento oral es efectivo y seguro (15), no habiendo diferencias en el éxito ni en la mortalidad, cuando se lo compara con el tratamiento ATB endovenoso. En algunas series que incluyeron pacientes oncohematológicos adultos, éstos tuvieron mayor incidencia de falla y necesidad de reinternación, pero no mayor mortalidad. El esquema más utilizado es la combinación de ciprofloxacina 500mg cada 8/12 horas y amoxicilina más ácido clavulánico 500mg cada 8 horas o 1g cada 12 horas. El efecto adverso más común es la intolerancia gastrointestinal, con una incidencia reportada de entre un 10 % y 16 %.

Otra opción son las nuevas quinolonas como moxifloxacina 400mg en una única dosis diaria (11). Levofloxacina ha sido evaluada en series más pequeñas de pacientes siendo también una opción segura y efectiva (6). Estas quinolonas son más activas frente a cocos Gram positivos, pero no tienen actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

En caso de alergia a beta lactámicos se puede utilizar ciprofloxacina más clindamicina 600mg cada 8 horas o azitromicina 500mg/ día. Otra alternativa es la monoterapia con moxifloxacina o levofloxacina.

Esta estrategia está contraindicada si el paciente ha recibido profilaxis con quinolonas.

➤ **Internado o ambulatorio**

Si bien hay escasos trabajos randomizados, la mayoría de los estudios de tratamiento oral incluyen el manejo ambulatorio luego de un período variable de observación en el hospital

(16, 17). En algunos reportes iniciales hubo casos de muerte, pero en estos casos no se utilizaban los criterios actuales de selección ni un estricto seguimiento de los pacientes. El manejo ambulatorio ofrece varias ventajas. Los pacientes pueden recuperarse en un entorno física y psicológicamente más confortable. Se eliminan potenciales riesgos asociados a la internación y se mejora la calidad de vida de los pacientes. Varios estudios han demostrado, además, que tanto con la modalidad de tratamiento oral como endovenoso ambulatorio hay una considerable reducción de costos, mayor al 50 % (18). Para que un paciente sea pasible de manejo ambulatorio se deben cumplir los siguientes criterios adicionales: a) centro con infraestructura y personal capacitado para el manejo de estos pacientes; b) observación del paciente en el hospital las primeras 8 a 48 horas; c) aceptación por parte del paciente y el grupo familiar; d) consideración de las condiciones socioeconómicas del paciente, que deben incluir ayuda familiar las 24 horas, teléfono y movilidad vehicular y e) domicilio del paciente a menos de 90 minutos del centro asistencial. Al momento de la externación, se deberá entregar al paciente la provisión de ATB e indicaciones escritas que incluyan pautas de alarma, abundante hidratación oral (dos a tres litros por día, recordar que por la fiebre aumentan las pérdidas insensibles y que muchos pacientes han recibido drogas nefrotóxicas) y control de que la diuresis sea abundante (6, 14).

➤ **Seguimiento del paciente**

El seguimiento del paciente deberá constar de los siguientes pasos:

- Reevaluación en el centro asistencial cada 48 horas
- Realización de examen físico y laboratorio
- Evaluación de cultivos, respuesta y toxicidad

En presencia de las siguientes situaciones se deberá internar al paciente y rotar a medicación parenteral:

- Intolerancia a la medicación oral
- Persistencia de la fiebre al 3^{er}/5^{to} día
- Deterioro clínico / progresión de la infección
- Aislamiento de gérmenes resistentes
- Complicaciones clínicas

En síntesis, existen diversas modalidades de tratamiento para los pacientes NF categorizados como de bajo riesgo, tales como inicio endovenoso con monoterapia y

pasaje precoz a la vía oral, siendo ésta la más segura para centros con menor experiencia con esta modalidad terapéutica; oral internado; ambulatorio endovenoso, para centros con hospital de día y pacientes con catéter venoso central; y ambulatorio oral. Debemos seleccionar aquel que se adecue a cada paciente y cada centro en particular.

- **EVALUACIÓN Y MANEJO DE PACIENTES DE ALTO RIESGO**

Se considera que el paciente tiene alto riesgo de presentar complicaciones y mayor mortalidad ante la presencia de cualquiera de los siguientes factores (6, 7, 14):

- Paciente ya internado al inicio de la fiebre
- Neutropenia profunda y prolongada: PMN < 100 /mm³ durante 7 o más días
- Comorbilidad significativa dada por:
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Mucositis oral o intestinal que interfiere con la deglución o causa diarrea grave
 - Otros síntomas gastrointestinales incluyendo dolor abdominal, náuseas o vómitos
 - Cambio del estado mental o neurológico
 - Evidencia de anormalidad hepática (definida por valores de transaminasas que superan en más de 5 veces a los valores normales) e insuficiencia renal (definida por un *clearance* de creatinina plasmática menor de 30 ml/min).
 - Infección del catéter vascular
 - Infiltrado pulmonar nuevo o hipoxemia o enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - Otra infección complicada al inicio
 - Neoplasia progresiva o no controlada
 - Puntuación de MASCC < 21 o Grupo III de CISNE
 - Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

La elección del esquema antibiótico empírico inicial debe basarse en la evidencia bibliográfica pero también en los patrones de resistencia locales que pueden ir variando a lo largo del tiempo. Numerosas publicaciones han demostrado que la monoterapia con cefepime o piperacilina-tazobactam es eficaz y segura para el tratamiento empírico inicial. Estas monoterapias se asocian además con menor incidencia de insuficiencia renal y

trastornos hidroelectrolíticos que los tratamientos combinados con aminoglucósidos. Los carbapenems son también muy eficaces como monoterapia, pero en general se prefiere reservarlos para pacientes con factores de riesgo para infecciones por bacilos Gram negativos multirresistentes, como drogas de segunda línea ante la falta de respuesta y/o deterioro clínico, ya que se asocian a un mayor número de efectos adversos, como náuseas, vómitos y colitis pseudomembranosa e incrementan los costos (6, 19).

Existe consenso de que, salvo situaciones muy puntuales, es preferible no utilizar rutinariamente vancomicina/linezolid/daptomicina en el tratamiento empírico inicial y/o ante la persistencia de fiebre al tercer día sin evidencia clínica y/o bacteriológica de infección por cocos Gram positivos (20). Si bien su uso inicial se asocia a menor número de modificaciones ulteriores, no se modifica la mortalidad. El uso de vancomicina se asocia a la aparición de cepas de enterococo resistentes a la misma. En centros que la utilizan por tener alta incidencia de infecciones por *Streptococcus* alfa hemolíticos, hay que tener en cuenta que cefepime, piperacilina-tazobactam y los carbapenems ofrecen excelente cobertura para estos gérmenes. Las indicaciones para el agregado de vancomicina son la presencia de hipotensión arterial, infección asociada a catéter, colonización previa con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, identificación de cocos Gram positivos en el hemocultivo hasta tener su tipificación. La presencia de neumonía severa (infiltrados bilaterales y/o hipoxemia) se considera también una indicación de uso de vancomicina o linezolid. Se debe reevaluar al paciente en 48-72 horas y se debe considerar la suspensión de vancomicina/linezolid/daptomicina basándose en los hallazgos bacteriológicos, documentación clínica y la respuesta al tratamiento.

Existen numerosas publicaciones de centros que reportan una elevada frecuencia de infecciones causadas por gérmenes MR y su asociación con una alta mortalidad (21, 22, 23). El estudio multicéntrico argentino de bacteriemia en pacientes con cáncer y TCH ha identificado los siguientes factores de riesgo de presentar infección causada por BGNMR (24):

- Internación reciente en UTI,
- Siete o más días de internación,
- Exposición en los últimos 30 ds a ATB,
- Colonización/Infección causada por BGNMR,
- Presencia de mucositis severa
- Neutropenia

Otros factores de riesgo asociados a infección BGNMR son:

- Gravedad del cuadro clínico
- Infección nosocomial
- Catéter vesical
- Edad avanzada

Hay dos estrategias posibles de tratamiento empírico inicial para pacientes de alto riesgo:

1. Escalación: régimen inicial antibacteriano dirigido a las bacterias más frecuentes, incluyendo *P. aeruginosa* y enterobacterias. No contempla microorganismos productores de BLEE, carbapenemasas ni otros BGN no fermentadores. De acuerdo con la evolución del paciente y a los hallazgos microbiológicos, se realiza la “escalación” a un régimen más amplio.

2. Descalación: régimen inicial antibacteriano de muy amplio espectro, que considera la cobertura contra bacterias multirresistentes (productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas, CGP resistentes). De acuerdo con la evolución del paciente y a los hallazgos microbiológicos se realiza la descalación a un régimen de menor espectro.

Cualquiera de los dos abordajes elegidos exige la reevaluación crítica del esquema a las 48- 72 hs.

Se aconseja la terapia de la descalación en pacientes gravemente comprometidos y con alto riesgo de presentar infecciones por gérmenes resistentes, **particularmente en centros con alta prevalencia de estos microorganismos**. En este grupo de pacientes se sugiere utilizar combinación de antibióticos en las primeras 48-72 horas hasta tener los resultados de los cultivos. Basados en la epidemiología local pueden utilizarse diversas combinaciones tales como carbapenem y colistin o aminoglicosido, piperacilina tazobactam y tigeciclina con o sin el agregado de vancomicina, entre otras (6).

La experiencia con nuevas combinaciones de betalactámicos más inhibidores de betalactamasa, tales como ceftolozane-tazobactam (activo frente a *Pseudomonas* spp MR) y ceftazidime-avibactam (activo frente a KPC) se limita a series de casos, por lo que su uso se reserva para situaciones en que no se cuente con otra alternativa terapéutica segura (25).

Se debe tener en cuenta los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos para optimizar los tratamientos. Debido a que los pacientes NF presentan disminución de la vida media y del área bajo la curva de los antibióticos, así como incremento del volumen de distribución y del clearance, se recomienda utilizar las dosis máximas y los menores intervalos de dosis al utilizar betalactámicos, infusiones prolongadas y utilizar dosis de carga con drogas tales como la vancomicina o el colistin (6, 26).

A continuación, presentamos el protocolo utilizado en nuestra institución

Los pacientes de alto riesgo iniciarán tratamiento endovenoso (EV) administrando la primera dosis en la primera hora, con piperacilina tazobactam 4,5 g EV cada 6 h

En caso de presentar factores de riesgo de infección por gérmenes MR se iniciará tratamiento empírico con meropenem 2 g EV cada 8 h en infusión prolongada de 3 h y colistin, dosis de carga 5mg/kg y luego 2,5mg/kg cada 12 horas.

Se agregará vancomicina EV, dosis de carga 25mg/ kg y luego 1g cada 12 h en caso de hipotensión arterial, sospecha de infección asociada a catéter, celulitis severa y neumonía grave. No son indicaciones para su uso la utilización previa de quinolonas y la presencia de mucositis. En caso de alergia a beta lactámicos se utilizará Imipenem 500 mg EV cada 6 h.

En caso de alergia severa se utilizará uno de los siguientes esquemas:

- Ciprofloxacina 400mg EV c/12 h más clindamicina 600mg ev c/8 h.*
- Aztreonam 2 g c/8 hs má vancomicina 1g EV c/12 h.*
- Aztreonam EV más clindamicina EV.*

Si se usó vancomicina en el tratamiento empírico inicial y no se documentan cocos Gram positivos se debe considerar su suspensión a las 48-72 horas de tratamiento.

Se contraindica el uso de la vía intramuscular en estos pacientes. Se desaconseja el uso de aztreonam o ciprofloxacina como monoterapia.

El cuadro 3 muestra cómo modificar el esquema empírico inicial de acuerdo con las diversas situaciones clínicas.

CUADRO 3

Se debe sospechar colitis neutropénica ante la presencia de dolor abdominal. En este caso se recomienda utilizar tratamiento antibiótico con espectro anti anaeróbico. Para documentar este foco y descartar otros posibles cuadros intraabdominales se recomienda

realizar una ecografía o tomografía computada de abdomen, siendo el hallazgo característico el engrosamiento de las paredes del colon (> 4 mm); otras patologías que producen engrosamiento de la pared incluyen la colitis por *Clostridium difficile* y CMV. En casos de colitis neutropénica con compromiso severo se recomienda el agregado de antifúngico, fluconazol, si no lo ha recibido previamente como profilaxis. En este último caso utilizar una candina (*ver Tratamiento antifúngico*). El tratamiento es médico con antibióticos y reposo digestivo; el tratamiento quirúrgico se reserva para los casos de perforación de víscera hueca, sangrado masivo o sepsis grave no controlada (27). Se debe evitar, en lo posible el uso de drogas que retardan el tránsito intestinal como los opiáceos (6).

En caso de infección asociada a catéter de larga permanencia se deberá agregar vancomicina al tratamiento empírico. Se debe considerar el retiro del catéter en caso de sepsis severa, falta de respuesta al tratamiento, compromiso del bolsillo y complicaciones tales como tromboflebitis supurada, endocarditis, focos sépticos a distancia, etc. También se recomienda retirar el dispositivo en caso de infección documentada por *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp BGN, *Bacillus* spp. *Corynebacterium* spp y micobacterias atípicas (6).

Los factores estimulantes de colonias de granulocito no se indicarán cuando ya se ha instaurado la neutropenia febril pues no modifican el pronóstico. Su utilización disminuye los días de neutropenia, los días de antibióticos y la duración de la internación. Se considerará su uso en pacientes oncohematológicos y/o con foco pulmonar o abdominal más predicción de neutropenia prolongada.

- **TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO**

Los pacientes con neutropenia prolongada tienen mayor riesgo de infecciones fúngicas invasivas (IFI). Diversas especies de *Cándida* y *Aspergillus* son los agentes causales más frecuentes en nuestro medio (6). En el cuadro 4 se muestran los grupos de riesgo de IFI.

CUADRO 4

En aquellos pacientes de moderado y alto que permanecen neutropénicos y febriles a pesar del tratamiento antimicrobiano después del quinto a séptimo día, o cuya fiebre recrudezca, se considerará el agregado de tratamiento antifúngico empírico. Esta recomendación se basa en que las infecciones fúngicas son de difícil diagnóstico y alta mortalidad y el tratamiento precoz mejora el pronóstico. Esta recomendación incluye a los

pacientes que reciben profilaxis con fluconazol o itraconazol, pero no se aplica para pacientes de bajo riesgo ya que la incidencia de IFI es muy baja (6, 28) (*Ver cuadro 4*).

En aquellos pacientes de alto riesgo que reciben profilaxis con posaconazol o voriconazol, que tienen niveles adecuados y están clínicamente estables se puede tomar una conducta expectante y continuar con dicha profilaxis. En caso de inestabilidad se recomienda rotar el tratamiento a una clase diferente de antifúngicos; de preferencia una formulación lipídica de anfotericina B (29).

Otra estrategia para pacientes de alto riesgo es la llamada terapia preventiva que consiste en la vigilancia activa con tomografías seriadas de tórax y detección de antígeno *aspergilar galactomanan* en plasma por técnica de ELISA en forma bisemanal, e indicación de tratamiento antifúngico solo a aquellos pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de infección. Esta modalidad es promisoría y evita el sobretratamiento con antifúngicos, pero sólo puede aplicarse en centros que cuentan con tomografía computada y realizan dosaje de galactomananos localmente dos o tres veces por semana (6).

Las drogas aconsejadas para tratamiento antifúngico empírico son candinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina) y formulaciones lipídicas de anfotericina B. La anfotericina B deoxicolato está absolutamente contraindicada en pacientes con deterioro de la función renal, con reacciones adversas severas durante su infusión y que reciben concomitantemente otras drogas nefrotóxicas. La anfotericina B deoxicolato tiene un alto porcentaje de efectos adversos tales como insuficiencia renal, hipokalemia, hipomagnesemia, fiebre y escalofríos durante la infusión, entre otros. La presencia de estos efectos adversos incrementa significativamente la mortalidad. Se desaconseja su uso en pacientes oncohematológicos, utilizándose solo en caso de no disponer de otras drogas antifúngicas más seguras (6, 28, 29).

Otras alternativas para esta indicación, con menor nivel de evidencia, son el itraconazol y el voriconazol endovenosos. El itraconazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y como la mayoría de los triazólicos, tiene múltiples interacciones medicamentosas, no debiendo administrarse concomitantemente con alcaloides de la vinca dado que potencia su neurotoxicidad.

En los pacientes de bajo riesgo para IFI y en los que se espera una pronta recuperación de neutrófilos se puede tomar una conducta expectante.

El tratamiento antifúngico empírico se prolonga hasta que el paciente se recupera de la neutropenia y no tiene evidencia de infección fúngica. (*Ver cuadro 5*).

CUADRO 5

➤ ***Infecciones fúngicas invasivas***

Debido a las dificultades diagnósticas y a la disparidad de criterios, se han elaborado criterios diagnósticos de IFI, clasificando a las mismas en documentadas, probables y posibles. En el paciente persistentemente febril sin evidencias clínicas de foco y con alto riesgo de infección por hongos filamentosos, se recomienda la realización de tomografía computada de tórax de alta resolución, abdomen superior, y senos paranasales, ya que éstas tienen mayor sensibilidad que los estudios radiológicos convencionales. El hallazgo de nódulos subpleurales, lesiones con signo del halo o nódulos que se cavitan en la evolución son muy sugestivas, aunque no patognomónicas de aspergilosis pulmonar invasiva. El inicio del tratamiento antifúngico en estadios precoces, ante la presencia de signo del halo, mejora la sobrevivencia de los pacientes. Se sospechará también infección micótica invasiva en aquellos pacientes que presenten infiltrados pulmonares que progresen intra-neutropenia; en todos estos pacientes se deberá realizar procedimiento diagnóstico e instaurar tratamiento antifúngico. Se recomienda en estos casos dosar galactoman en plasma y muestras de lavado broncoalveolar (LBA). En muestras de LBA la detección de galactoman tiene una sensibilidad muy alta, aún en pacientes que se encuentren recibiendo profilaxis anti fúngica (6, 28).

La elección del tratamiento antifúngico dependerá de la exposición previa a profilaxis antifúngica y los niveles en plasma de la droga utilizada. El voriconazol es la droga de elección si se sospecha aspergilosis invasiva. Si el paciente recibe drogas activas para hongos filamentosos tales como el itraconazol o posaconazol y los niveles son adecuados, se preferirán las formulaciones lipídicas de la anfotericina B (6, 28).

También es sospechosa de IFI la sinusitis que aparece en el curso de una neutropenia prolongada, especialmente si hay lesiones necróticas en las fosas nasales o paladar, erosión ósea o extensión a estructuras vecinas. En estos casos se debe proceder a la consulta con otorrinolaringología para la toma de muestra para identificar el patógeno e iniciar el tratamiento antifúngico apropiado. Muchas de estas infecciones requerirán desbridamiento quirúrgico (6).

La candidiasis invasora ha disminuido su incidencia debido al uso de profilaxis en pacientes de alto riesgo. En caso de detectarse levaduras en el hemocultivo se debe tener en cuenta que todas las candidemias deben tratarse y que las drogas de elección para el tratamiento inicial en el paciente neutropénico son las candidinas. Es fundamental la identificación de la especie y la determinación de la sensibilidad a antifúngicos. En el paciente estable, cuando ya se cuenta con los resultados microbiológicos se puede descalar el tratamiento a fluconazol 400 a 800mg EV/día (6).

Una forma de presentación es la candidiasis diseminada crónica, que se manifiesta clínicamente como fiebre persistente o que recrudece concomitantemente con la recuperación de PMN. Se considera que la enfermedad es una manifestación de la reconstitución inmunológica. En la ecografía de abdomen se observan microabscesos a nivel hepático y esplénico. La tomografía computada y la resonancia nuclear magnética tienen mayor sensibilidad. Se recomienda realizar punción diagnóstica e indicar tratamiento antifúngico y esteroides (6).

➤ ***Manejo Subsecuente***

En las figuras 1, 2 y 3 se muestra cómo modificar el tratamiento de acuerdo a las diversas situaciones clínicas y el manejo subsecuente de los pacientes de acuerdo a la recuperación de polimorfonucleares.

Los pacientes que fueron evaluados inicialmente como de alto riesgo por presencia de una comorbilidad que resuelve rápidamente con el tratamiento (ej. vómitos que ceden con antieméticos) son pasibles de pasar a tratamiento oral aún antes de recuperar PMN y de ser externados, si reúnen criterios para ello.

FIGURAS 1, 2, 3

Cuadro 1. Puntuación del Score MASCC (no aplica a menores de 16 años)

Puntuación máxima: 26

Punto de corte: 21 (S = 71%, E = 48%, VPP = 94%)

Condición	Puntaje
✓ Severidad de la enfermedad: leve o ausente ⁽¹⁾	5
✓ No hipotensión	5
✓ No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
✓ Tumor sólido o no infección fúngica invasiva	4
✓ No deshidratación	3
✓ Severidad de la enfermedad: moderada	3
✓ ⁽¹⁾ Ambulatorio	3
✓ Menor de 60 años	2

⁽¹⁾ Se evalúa una sola vez

Severidad de la enfermedad valorada según escala visual de 1 a 9, y en referencia a la pregunta al ingreso: ¿cuán enfermo luce el paciente?

Nada: 1- 2

Leve: 3- 4

Moderado: 5

Severo: 6- 7

Moribundo: 8- 9

Cuadro 2: Puntuación del sistema CISNE

Condición	Puntos
Performance Status ≥ 2	2
Hiperglucemia inducida por estrés *	2
EPOC	1

Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis (OMS) ≥ 2	1
Monocitos ≤ 200	1

* hiperglucemia de estrés: no diabético ≥ 125 mg/dl y en diabéticos ≥ 250 mg/dl

Bajo Riesgo (I): 0 puntos

Riesgo Intermedio (II): 1 a 2 puntos

Alto Riesgo: ≥ 3 puntos

Cuadro 3. Cobertura antibiótica adicional en presencia de foco clínico documentado

Hallazgo clínico	Microorganismos a considerar	Antibióticos a considerar
Dolor abdominal	BGN y Anaerobios; <i>C. difficile</i> (búsqueda de toxina en materia fecal). Raramente <i>Candida</i> spp.	Piperacilina/tazobactam, Imipenem y Meropenem tienen cobertura antianaeróbica. Agregar metronidazol IV si se utiliza cefepime o ceftazidima, y/o se sospecha <i>C. difficile</i> (oral en este caso) Casos severos agregar antifúngico
Infección perianal Diarrea	BGN y Anaerobios <i>C. difficile</i> (búsqueda de toxina en materia fecal)	Utilizar esquema con cobertura antianaerobia Metronidazol oral, casos severos vancomicina oral y ornidazol endovenoso
Neumonía (se consideran neumonías asociadas a cuidados de la salud)	Neumococo BGN Microorganismos atípicos Virus respiratorios <i>P. jirovecii</i> SAMR	Considerar agregar macrólidos o fluorquinolonas Considerar agregar TMP-SMX si se sospecha <i>P. jirovecii</i> Considerar agregar vancomicina o linezolid en neumonías graves Tomar hisopado nasofaríngeo e iniciar oseltamivir durante epidemias de Influenza.
Nuevo infiltrado / lesión pulmonar sin recuperación de PMN	Infecciones fúngicas, gérmenes multirresistentes. Causas no infecciosas	Procedimiento diagnóstico: LBA Agregado de antifúngicos Considerar rotación de ATB de acuerdo a cuadro clínico y patrones de resistencia locales
Infección asociada a catéter	Cocos Gram. (+)	Vancomicina/Daptomicina/Linezolid
Sinusitis inicial	Gérmenes comunes	Cubierto por el Tratamiento empírico inicial

Sinusitis tardía / antecedentes de neutropenia prolongada / lesiones necróticas en nariz o paladar	Infección fúngica	TC Consulta con ORL para toma de muestras Agregado de antifúngicos
Dolor retroesternal (Esofagitis)	<i>Cándida spp.</i> HSV y raramente CMV	Fluconazol (si no lo recibe como profilaxis) Aciclovir Si no mejora en 48-72 hs, procedimiento diagnóstico
Hemocultivos iniciales positivos BGN	Enterobacterias <i>Pseudomonas spp.</i>	Agregar aminoglucósido o ciprofloxacina en pacientes inestables o con foco de mal pronóstico. Si factores de riesgos BGNMR utilizar combinación ATB según patrones de resistencia local.
Hemocultivos intratratamiento positivos BGN	Gérmenes multirresistentes	Rotar cobertura para BGN utilizando dos drogas de acuerdo a exposición previa y patrones locales de resistencia
Hemocultivos positivos para CGP	S coagulasa negativa SAMR Enterococo	Agregar vancomicina/daptomicina/ linezolid de acuerdo a exposición previa y patrones locales de resistencia

Cuadro 4: Grupos de riesgo de infecciones micóticas

	Candidiasis Invasiva	Aspergilosis Invasiva
Alto riesgo	QT intensiva Altas dosis de Ara-C Mucositis severa Colonización > 1 sitio	Trasplante alogénico con EIVH Trasplante alogénico con falla del prendimiento/coinfecciones virales Sobrecarga de Fe SMD alto riesgo LMA en inducción
Riesgo intermedio	Leucemia avanzada	Trasplante alogénico s/EIVH Altas dosis de esteroides Donante no relacionado Brotes epidémicos QT intensiva para LA Neutropenia >2 semanas
Bajo riesgo	No mucositis No colonización No catéter central	Autotrasplante Quimioterapia convencional para linfomas y tumores sólidos

QT: quimioterapia; EIVH: Enfermedad de injerto versus huésped; SMD: Síndrome mielodisplásico; LA: Leucemia aguda; LMA: Leucemia mieloide aguda

Cuadro 5. Dosis de Antifúngicos

Antifúngico	Dosis
AmB-d	0.5 mg/kg hasta 1mg/kg/EV
AmB-L	3 mg/kg /día/EV
AmB-CL	1 mg/kg a 5 mg/kg/día/EV
AmB-DC	4 mg/kg a 5 mg/kg/día/EV
Fluconazol	400 mg/día
Itraconazol	200 mg/ cada 12 hs EV por 2 días seguido de 200mg EV día 3 al 14, luego 400 mg/día solución oral. Si paciente tolera medicación oral, inicio vía oral al 7 ^{mo} día
Posaconazol	200 mg c/ 8 horas
Caspofungina	Dosis carga: 70mg EV Dosis mantenimiento: 50mg/día EV
Anidulafungina	Dosis carga: 200 mg Dosis mantenimiento: 100 mg/día EV
Micafungina	100 mg /día EV para candidemia 50 mg/día EV para profilaxis
Voriconazol	Dosis de carga: 6mg/kg/cada 12 hs EV Dosis de mantenimiento: 3 mg/kg/cada 12hs EV 200 mg/cada 12hs oral después de 3 días EV

Figura 1. Paciente categorizado como bajo riesgo inicial que responde al tratamiento empírico inicial

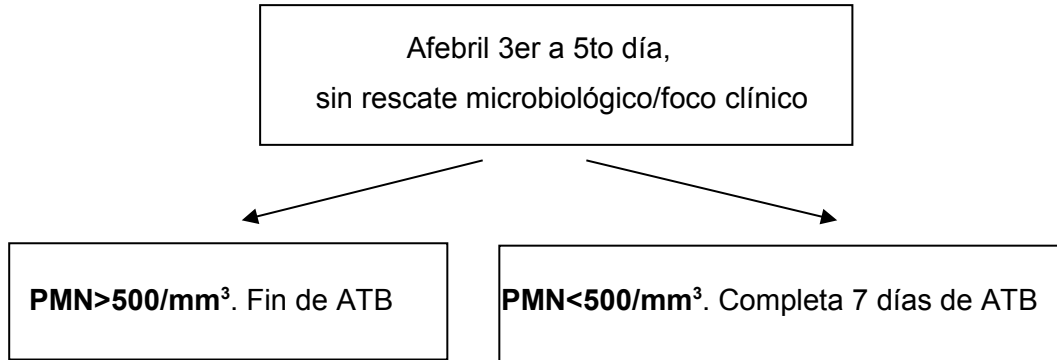


Figura 2. Paciente categorizado como alto riesgo inicial que responde al tratamiento empírico inicial

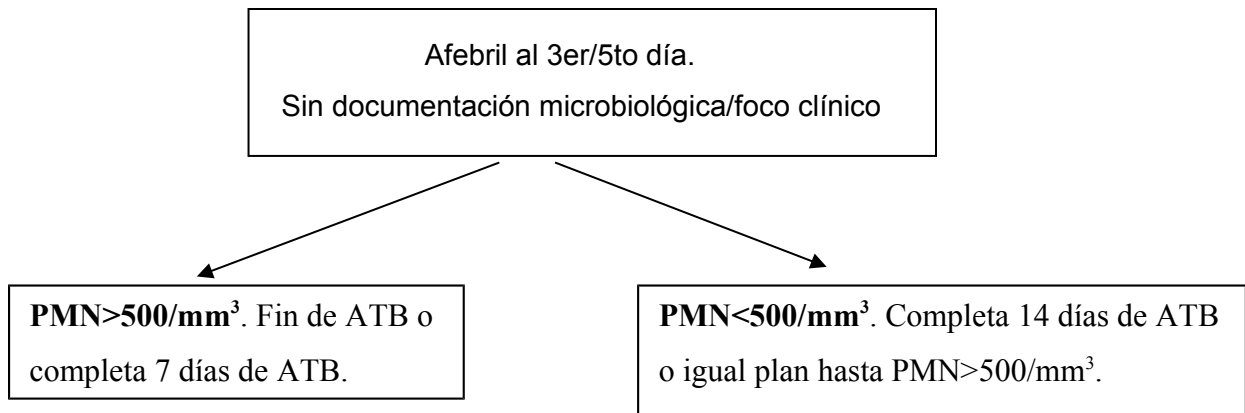
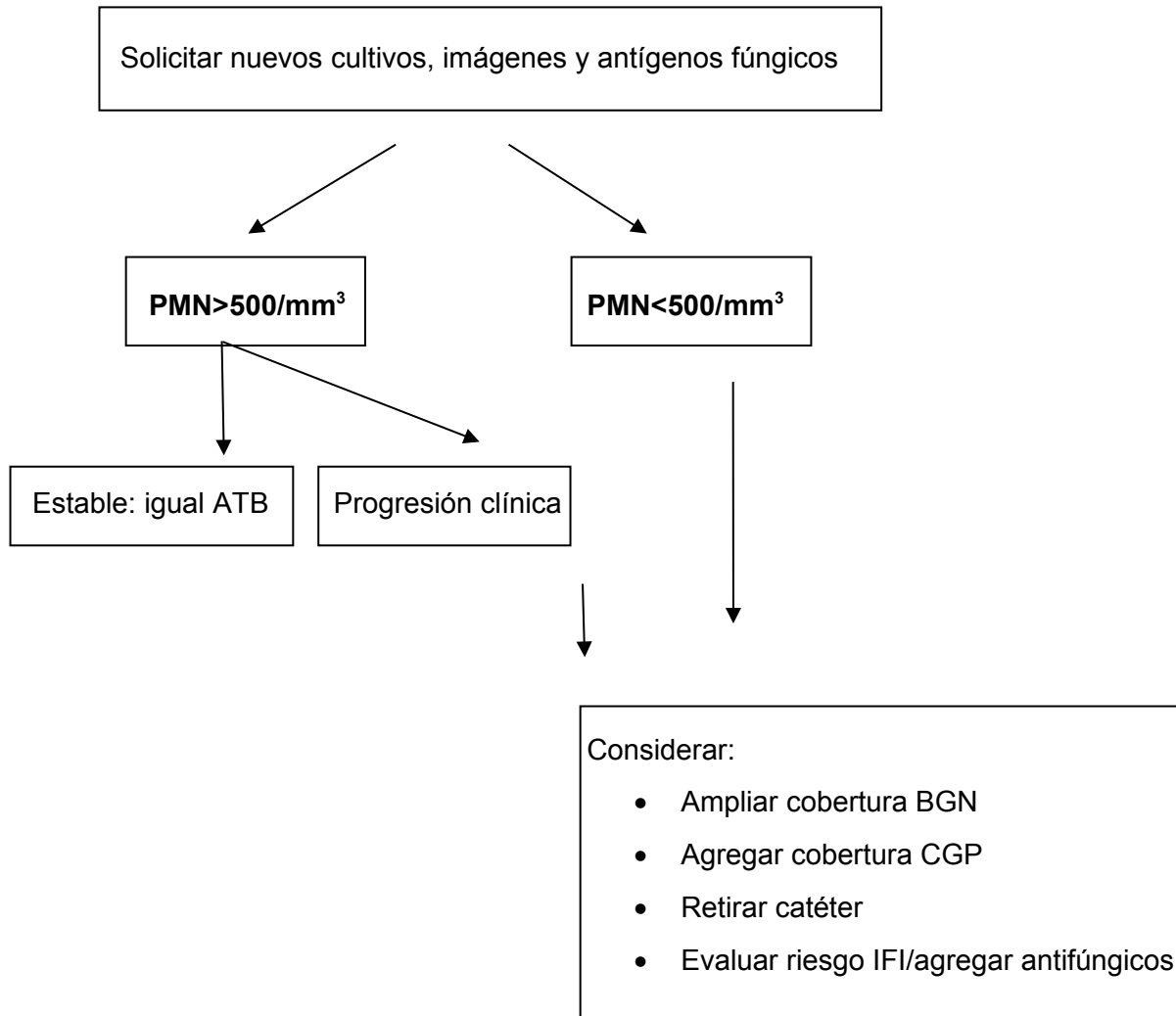


Figura 3. Paciente que no responde al tratamiento empírico inicial luego del tercer al quinto día



BIBLIOGRAFÍA

- 1- Culakova E., Thota R., Poniewierski M., Kuderer N.M., Wogu A.F., Dale D.C. et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study *Cancer Medicine* 2014; 3: 434–444
- 2- Rapaport B.L. Management of the cancer patient with infection and neutropenia. *Sem Oncol.* 2011; 38:424-30.
- 3- Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology.* 2016; 27(suppl_5), v111-v118.
- 4- Neshor L., Rolston K.V.I. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection.* 2014; 42(1): 5-13.
- 5- Rapoport B, Klastersky J, Raftopoulos H, Freifeld A, et al The emerging problem of bacterial resistance in cancer patients; proceedings of a workshop held by MASCC "Neutropenia, Infection and Myelosuppression" Study Group during the MASCC annual meeting held in Berlin on 27-29 June 2013. *Support Care Cancer.* 2016 ;24(7):2819-26. doi: 10.1007/s00520-016-3183-5.
- 6- Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of infections in cancer patients 2013 *Rev Argent Microbiol* 2014; 46 Suppl 1:7-144. doi: 10.1016/S0325-7541(14)70067-7.
- 7- Freifeld A., Bow E., Sepkowitz K., Boeckh M., Ito J., Mullen C., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2011; 52 :e56-93.
- 8- Rosa, R. G., & Goldani, L. Z. (2014). Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(7), 3799-3803.
- 9- Perron, T., Emara, M., & Ahmed, S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC health services research.* 2014, 14(1), 162.
- 10- Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B., Bayer M., 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.* 2000; 18: 3038-5

- 11- Kern W.V., Marchetti O., Drgona L., Akan H., Aoun M., Akova M., et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy--EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol.* 2013; 31(9): 1149-56.
- 12- Carmona-Bayonas, A., Gómez, J., González-Billalabeitia, E., Canteras, M., Navarrete, A., González, M. L., et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *British J Cancer.* 2011, 105(5), 612.
- 13- Carmona-Bayonas, A., Jiménez-Fonseca, P., Virizuela, J., Antonio, M., Font, C., Biosca, M., et al. Performance of the clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE) in different types of infections and tumors. *Clinical and Translational Oncology.* 2017;19(3), 386-395.
- 14-Taplitz R., Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C 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.* 2018.
- 15- Vidal L., Ben dor I., Paul M., Eliakim-Raz N., Pokroy E., Soares-Weiser K., Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 10: CD003992.
- 16- Carstensen M., Sorensen J.V. Outpatient management of febrile neutropenia: time to revise the present treatment strategy. *J Support Oncol.* 2008; 5: 199-208.
- 17- Teuffel O., Ethier M.C., Alibhai S.M., Beyene J., Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011; 22: 2358-65.
- 18- Teh, B. W., Brown, C., Joyce, T., Worth, L. J., Slavin, M. A., & Thursky, K. A. Safety and cost benefit of an ambulatory program for patients with low-risk neutropenic fever at an Australian centre. *Supportive Care in Cancer.* 2018, 26(3), 997-1003.
- 19- Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 29; 6:
- 20- Paul M., Dickstein Y., Borok S., Vidal L., Leibovici L. [Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer.](#) *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1:CD003914. doi: 10.1002/14651858.CD003914.

- 21- Marín M., Gudiol C., Ardanuy C., Garcia-Vidal C., Jimenez L., Domingo-Domenech E. et al. [Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumors with bloodstream infection.](#) Clin Microbiol Infect. 2015 pii: S1198-743X (15)00289-X. doi: 10.1016/j.cmi.2015.01.029.
- 22- Treccarichi E.M., Tumbarello M. [Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact.](#) Curr Opin Infect Dis. 2014; 27: 200-10.
- 23- Averbuch, D., Tridello, G., Hoek, J., Mikulska, M., Akan, H., Yañez San Segundo, L., et al. Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: intercontinental prospective study of the infectious diseases working party of the European bone marrow transplantation group. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65(11), 1819-1828.
- 24- Carena A, Laborde A, Rocca Rossi I, Guerrini G, Jordan R et al Multidrug-resistant gram-negative bacteremia in cancer patients: development of a clinical score for risk assessment. ID week, San Diego 2017, Poster 2830
- 25- Satlin MJ, Walsh TJ Multidrug-resistant Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, and vancomycin-resistant Enterococcus: Three major threats to hematopoietic stem cell transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2017;19(6). doi: 10.1111/tid.1276
- 26- Goulenok T, Fantin B. [Antimicrobial treatment of febrile neutropenia: pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations.](#) Clin Pharmacokinet. 2013; 52: 869-83.
- 27-Portugal, R, Nucci, M. Typhlitis (neutropenic enterocolitis) in patients with acute leukemia: a review. *Expert review of hematology*. 2017;10(2), 169-174.
- 28- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH et al Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24 Suppl 1:e1-e38.
- 29- Heinz, W. J., Buchheidt, D., Christopeit, M., von Lilienfeld-Toal, M., Cornely, O. A., Einsele, H. et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*,2017; 96(11), 1775-1792