

## **Neutropenia febril**

Patricia Costantini

Patricia Garcia

**Departamento de Infectología y Control de Infecciones**

### **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. 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 morbilidad y aumento de costos. El riesgo de infecciones se incrementa a medida que descendiendo el recuento de polimorfonucleares (PMN), siendo éste máximo cuando el recuento es menor de 100 por  $\text{mm}^3$  y particularmente en presencia de mucositis.

En pacientes con tumores sólidos y linfomas que recibieron quimioterapia, la incidencia acumulativa de neutropenia febril y neutropenia severa es alrededor del 30%, siendo mayor luego del primer ciclo, llevando a situaciones de 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 magnitud y duración de la neutropenia, la presencia de otras alteraciones inmunológicas y la epidemiología local. 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). 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.

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.

**La neutropenia febril (NF) es una emergencia oncológica y el manejo habitual es la internación para la administración endovenosa de antibióticos empíricos hasta que la fiebre desaparezca. Para la mayoría de los pacientes ésta sigue siendo la recomendación actual. 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 menor a  $500/\text{mm}^3$ , o un recuento igual o menor a  $1000/\text{mm}^3$  en un paciente en el que se predice una caída a menos de 500 en las próximas 24-48 h, o un descenso del

25% en 24 horas en un paciente que ha recibido tratamiento mielosupresor.

**Fiebre:** un registro mayor o igual a 38°C de temperatura axilar. 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, **debe ser evaluado rápidamente y medicado en menos de 1 h.** 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.

Los pacientes con leucemia aguda de reciente diagnóstico y 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:

- Historia clínica: deben recabarse datos sobre la enfermedad oncológica y su estadio, todos los tratamientos quimioterápicos recibidos y las fechas de administración, 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, tomar además 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 para Anatomía Patológica y cultivo. Otros cultivos se tomarán de acuerdo a la sospecha clínica (ej. si hay diarrea se tomará muestra para coprocultivo y se solicitará toxina para *Clostridioides difficile* (CD); si hay expectoración, esputo; si hay sospecha de meningitis, punción lumbar; etc.).
- PCR para SARS-COV-2 en hisopado nasofaríngeo
- Si el paciente presentara síntomas respiratorios altos o neumonía, se debe además procesar el hisopado nasofaríngeo para 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, la placa es generalmente normal; sin embargo, 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 (también solicitarla en caso de infección por SARS-COV-2). 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.

El próximo paso es evaluar el riesgo del paciente. De acuerdo a 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 preferentemente por vía endovenosa, dado que el retraso en el inicio del tratamiento se asocia con prolongación de la internación y mayor mortalidad.**

### **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, como manejo ambulatorio y tratamiento oral.

El modelo de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) es uno de los más ampliamente utilizados, (**ver Cuadro 1**). Múltiples estudios en pacientes con tumores sólidos o linfomas muestran que los pacientes elegibles con 21 o más puntos, pueden ser tratados en forma segura usando ATB orales. Más recientemente Carmona-Boyenar y col han elaborado el modelo CISNE para pacientes NF con tumores sólidos o linfoma clínicamente estable. El mismo ha sido también validado en forma prospectiva para diversos tipos de tumores y focos de infección (**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, 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, se recomienda para la selección de pacientes de bajo riesgo la utilización de los siguientes criterios clínicos: estabilidad hemodinámica, ausencia de comorbilidades 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.**

### **Tratamiento de pacientes de bajo riesgo**

Se recomienda que la primera dosis de antibiótico se administre en forma parenteral durante la evaluación del paciente en la sala de Emergencias.

El tratamiento oral es efectivo y seguro, no habiendo diferencias en el éxito ni en la mortalidad cuando se lo compara con el tratamiento ATB endovenoso (A). 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 500 mg cada 8/12 h y amoxicilina más ácido clavulánico 500 mg cada 8 h o 1 g cada 12 h (A). El efecto adverso más común es la intolerancia gastrointestinal, con una incidencia reportada entre 10 % y 16 %.

Otra opción son las nuevas quinolonas como moxifloxacina 400 mg en una única dosis diaria (AI). Levofloxacina ha sido evaluada en series más pequeñas de pacientes siendo también una opción segura y

efectiva (B). 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 h 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, presenta colonización por bacilos Gram negativos multirresistentes (BGNMR) o ha recibido tratamiento antibiótico en los últimos 30 días.**

### **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. 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 %.

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 h; 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 h, 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 antibióticos 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.

### **Seguimiento del paciente**

El seguimiento del paciente deberá constar de los siguientes pasos:

- Reevaluación en el centro asistencial cada 48 h
- 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<sup>er</sup>/5<sup>to</sup> 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; oral internado; ambulatorio endovenoso, para centros con hospital de día y pacientes con catéter venosos 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:

- Paciente ya internado al inicio de la fiebre
- Neutropenia profunda y prolongada: PMN < 100 /mm<sup>3</sup> 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 (A) o piperacilina-tazobactam (A) 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 carbapenem como imipenem o meropenem son también muy eficaces como monoterapia (A), 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.

Existe consenso en 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. 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

carbapenem ofrecen excelente cobertura para estos gérmenes. Las indicaciones para el agregado de vancomicina/linezolid/daptomicina (no utilizar linezolid en caso de sospecha sepsis por catéter o daptomicina en caso de neumonía) son: 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 la 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. 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:

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

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 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 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 h.

Se aconseja la terapia de la descalación **en pacientes gravemente comprometidos** y con alto riesgo de presentar infecciones por gérmenes resistentes, **particularmente en pacientes con colonización/infección previa o centros con alta prevalencia de estos microorganismos**. En este grupo de pacientes se sugiere utilizar combinación de antibióticos en las primeras 48-72 h hasta tener los resultados de los cultivos. Basados en la epidemiología local pueden utilizarse diversas combinaciones tales como carbapenem y colistin o aminoglicosido o Ceftazidime avibactam combinado con colistin o aminoglicosido.

La experiencia con nuevas combinaciones de betalactámicos más inhibidores de bectalactamasa, tales como ceftolozane-tazobactam

(activo frente a *Pseudomonas* spp MR) y ceftazidime-avibactam (activo frente a KPC) se limita a series de casos (C).

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.

### **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 tales como internación previa en UTI o haber recibido piperacilina tazobactam o cefalosporinas de tercera o cuarta generación en los últimos 30 días, se iniciará tratamiento empírico con meropenem 2 g EV cada 8 h en infusión prolongada de tres horas y colistin, dosis de carga 5 mg/kg y luego 2,5 mg/kg cada 12 h.*

*En caso de colonización/infección previa por microorganismos productores de carbapenemasas se iniciará tratamiento empírico con Ceftazidime avibactam 2,5 gramos endovenosos a pasar en 2 h cada 8 horas.*

*Se agregará vancomicina EV, dosis de carga 25 mg/kg y luego 1 g 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 400 mg EV c/12 h más clindamicina 600 mg EV c/8 h*
- *Aztreonam 2 g c/8 h más vancomicina 1 g 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 en los cultivos se debe considerar su suspensión a las 48-72 h de tratamiento.*

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

***A las 72 h de iniciado el tratamiento empírico se reevaluará al paciente y de acuerdo a los resultados microbiológicos se deberá adecuar el esquema terapéutico.*** El cuadro 3 muestra cómo modificar el esquema empírico inicial de acuerdo con las diversas situaciones clínicas.

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 *Clostridioides difficile* y CMV. En casos de colitis neutropénica con compromiso severo se recomienda el agregado de antifúngico, de elección con una equinocandina (**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. Se debe evitar, en lo posible el uso de drogas que retardan el tránsito intestinal como los opiáceos.

En caso de infección asociada a catéter de larga permanencia se deberá agregar vancomicina o Daptomicina 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.

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, pero no la mortalidad. 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 riesgo incrementado de infecciones fúngicas invasivas (IFI). Diversas especies de *Cándida* y



*Aspergillus* son los agentes causales más frecuentes en nuestro medio.

**En el cuadro 4** se muestran los grupos de riesgo de IFI.

En aquellos pacientes de alto y moderado riesgo 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 intraconazol, pero no se aplica para pacientes de bajo riesgo ya que en ellos la incidencia de IFI es muy baja (*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.

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 sólo a aquellos pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de infección. Esta modalidad 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.

Las drogas aconsejadas para tratamiento antifúngico empírico son candidinas (anidulafungina, caspofungina y micafungina) (A) y

formulaciones lipídicas de anfotericina B (A). 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 elevado 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. Como alternativa para el tratamiento antifúngico empírico, se puede utilizar voriconazol endovenoso, que presenta menor nivel de evidencia (B).

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).**

### **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 sobrevida de los pacientes. Se sospechará también infección micótica invasiva en aquellos pacientes que presenten infiltrados pulmonares que progresen intraneutropenia. En todos estos pacientes se deberá realizar procedimiento diagnóstico e instaurar tratamiento antifúngico. Se recomienda en estos casos dosar galactoman en plasma y en 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 antifúngica.

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 (A). 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.

También es sospechosa de IFI (aspergilosis y mucormicosis) 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 de preferencia

con formulaciones lipídicas de anfotericina. Muchas de estas infecciones requerirán desbridamiento quirúrgico.

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 candinas (A). 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 800 mg EV/día.

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.

## **MANEJO SUBSECUENTE**

En las **figuras 1 y 2** 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 en caso de no documentar foco ni germen.

En caso de documentación microbiológica o clínica la tendencia actual es realizar tratamientos acortados, según el germen, foco de infección, evolución clínica, recuperación de polimorfonucleares y microorganismo involucrado se determinará la duración del mismo. En caso de bacteriemia causada por bacilos Gram negativos, se recomienda un mínimo de 7 días de antibióticos, y para suspender los mismos el paciente debe haber permanecido afebril y con mejoría de los signos y síntomas de infección por 72 h. En Cuadro 6 se muestra la duración mínima de los tratamientos según los focos o microorganismos documentados.

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.

## **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

1- 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.

2- Baden L., Swaminathan S., Almyroudis N., et al. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections Version1. 2021

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)

- 3- Carmona-Bayonas, A., Jiménez-Fonseca, P., Virizuela, J., et al. Performance of the clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE) in different types of infections and tumours. *Clinical and Translational Oncology*. 2017;19(3), 386-395.
- 4-Taplitz R., Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6211.
- 5- Vidal L., Ben dor I., Paul M., et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10: CD003992. doi: 10.1002/14651858.CD003992.
- 6- Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 29; 6:CD003038. doi: 10.1002/14651858.CD003038
7. Gudiol, C., Aguilar-Guisado, M., Azanza, J. R., et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2020 (English ed.), 38(4), 174-181.
- 8- Cooksley, T., Font, C., Scotte, F., et al. Emerging challenges in the evaluation of fever in cancer patients at risk of febrile neutropenia in the

era of COVID-19: a MASCC position paper. *Supportive Care in Cancer*, 2021; 29 (2), 1129-1138.

9- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, 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. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.

10- Heinz, W. J., Buchheidt, D., Christopeit, M., 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