



Universidad Austral de Chile

Facultad de Medicina

Neutropenia febril

Dr. Ignacio Delama Sepúlveda

Especialista en Enfermedades Infecciosas del Adulto-Medicina Interna

Profesor Auxiliar UACH

Hospital Base Valdivia-Clínica Alemana Valdivia

Hoja de ruta

- Introducción
- Definición
- Factores de riesgo
- Prevención de neutropenia febril
- Manejo
- Conclusiones

Introducción

- Cáncer ocurrirá en 1 de 4 de nosotros.
- Es una de las principales causas de muerte en países en desarrollo...
- Tumores sólidos son el 90% de estos en total
- 10% restante son de etiología hematológica.

Introducción

- La muerte por neoplasias ha caído con el curso de los años:
 - Sobrevida global a 5 años a mejorado
 - 1960 → 39%
 - 1990 → 60%
- La mortalidad ha ido disminuyendo principalmente por:
 - Prevención
 - Detección temprana
 - Mejoría de los tratamientos

Introducción

- La infección ocurre muy frecuentemente en el tratamiento del cáncer.
- Esto es secundario a alteraciones de barreras anatómicas y a la inmunodepresión.
- Factores de riesgo → la severidad y duración de la neutropenia.
- Históricamente la hemorragia e infecciones son las principales causas de mortalidad en los pacientes con cáncer.

Introducción

- Fiebre es un suceso común en el paciente oncológico que esta en quimioterapia:
 - 10 a 50 % de los pacientes en quimioterapia de tumores sólidos
 - ≥ 80 % de los pacientes en quimioterapia hematológicos lo hará en sus ciclos.
 - La gran mayoría no se sabrá la etiología.

Introducción

- Definición:
 - Neutropenia: definido como recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≤ 500 / μ L o un RAN que se estime que disminuirá a esa cifra en 48 horas.
 - Neutropenia profunda: RAN ≤ 100 / μ L
 - Neutropenia prolongada: Se estima que duración de está sea mayor de 7 días.
 - Neutropenia funcional: pacientes con patología hematológica que tienen defecto en la calidad de sus neutrófilos circulantes.

Introducción

- Fiebre:
 - Se define como una temperatura (oral) sobre $38,3^{\circ}\text{C}$ o una sobre 38°C mantenida en el tiempo.
 - El uso de temperatura rectal esta desaconsejado.

Epidemiología

- Ha ido en cambio progresivo.
- Durante los años 60 a 70 la etiología más común fueron los patógenos Gram negativos.
- Durante los 80 a 90 los patógenos Gram positivos fueron los más importantes.
- Actualmente hay una tendencia a un aumento de Gram negativos y entre ellos no fermentadores.
- Es importante también el aumento de patógenos resistentes

BOX 79-1 MOST COMMON PATHOGENS IN NEUTROPENIC CANCER PATIENTS

GRAM-POSITIVE AEROBIC BACTERIA

Coagulase-negative staphylococci
Staphylococcus aureus
Viridans streptococci
Other streptococci (*Strep. pneumoniae*, *Strep. pyogenes*)
Enterococcus species
Corynebacterium spp. (*C. jeikeium*)
Bacillus spp.
Listeria monocytogenes

GRAM-NEGATIVE AEROBIC BACTERIA

Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas spp.
Other Enterobacteriaceae (*Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* spp.)

ANAEROBIC BACTERIA

Bacteroides spp.
Clostridium spp.
Fusobacterium spp.
Propionibacterium spp.

FUNGI

Candida spp.
Aspergillus spp.
Other molds (*Fusarium*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium*, *Rhizopus*, *Mucor* spp.)
Pneumocystis jirovecii

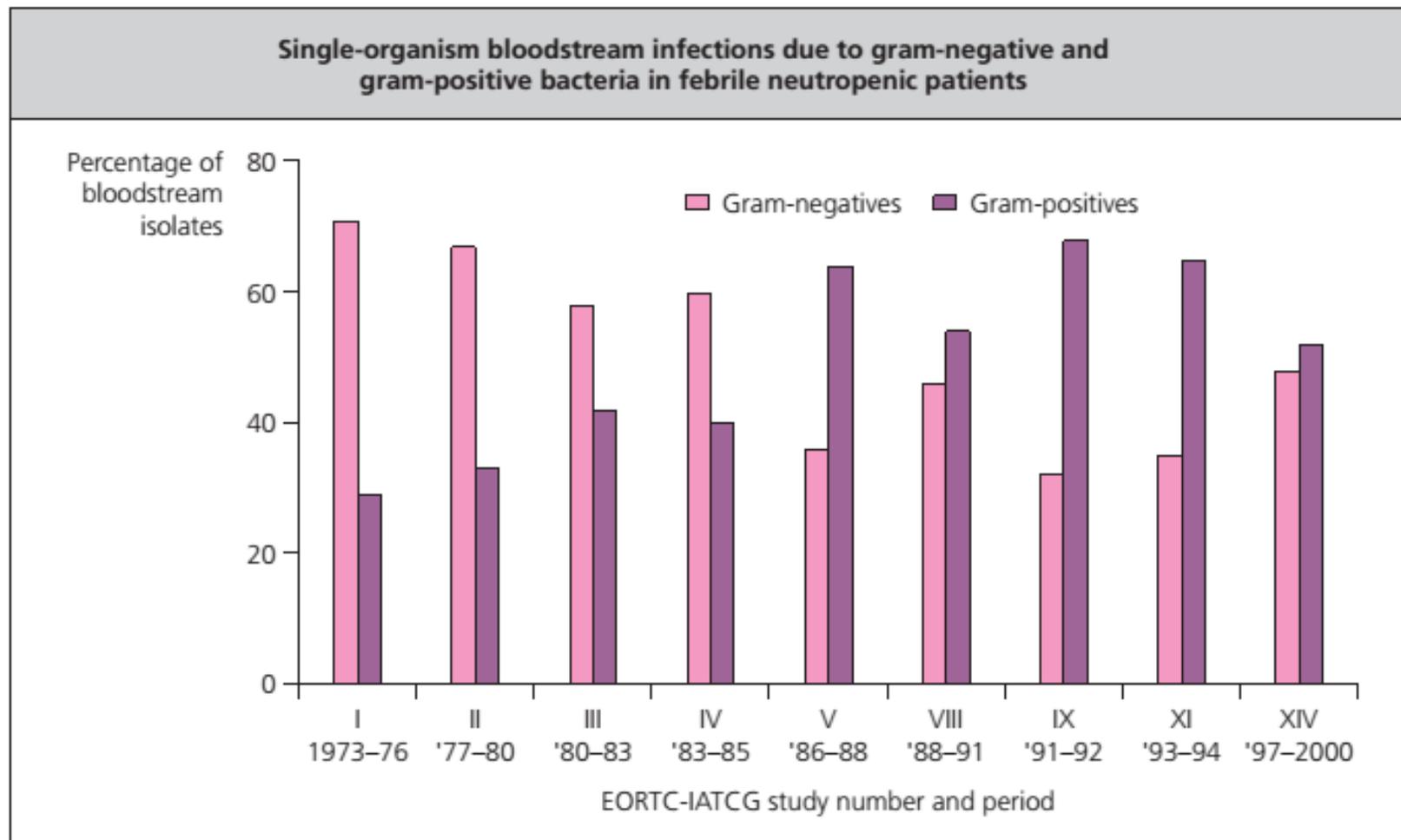
VIRUSES

Herpes simplex virus
Varicella-zoster virus
Respiratory viruses (influenza, respiratory syncytial virus)

PARASITES

Strongyloides stercoralis
Other parasites in endemic areas (e.g. *Leishmania*)

Epidemiología



Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma. Estudio de cohorte en hospitales público y privado de Santiago, Chile

Ricardo Rabagliati, Pablo Bertín, Inés Cerón, Hernán Rojas, Isabel Domínguez, Álvaro Vera, Leonardo Siri, Jimena Flores, Paulina Fernández, Marco Pérez y Rolando De La Cruz

Tabla 5. Identificación de 38 especies bacterianas aisladas en hemocultivos de 33 episodios de NF con bacteriemia

	n (%)
Cocáceas grampositivas	23 (60,5)
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	11 (28,9)
<i>Streptococcus sp.</i>	5 (13,2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (7,9)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (7,9)
<i>Corynebacterium sp.</i>	1 (2,6)
Bacilos gramnegativos	15 (39,5)
<i>Escherichia coli</i>	8 (21)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (5,2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (5,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2,6)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (2,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (2,6)



Universidad Austral de Chile
Facultad de Medicina

ETIOLOGÍA DE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES ADULTOS POST QUIMIOTERAPIA POR CÁNCER EN EL HOSPITAL CLÍNICO REGIONAL VALDIVIA

Gutiérrez Paula², Solís Natali², Fuentes Gino¹⁻³, Calvo A Mario¹⁻³

¹ Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

² Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

³ Hospital Clínico Regional Valdivia

RESULTADOS

Característica	n = 63 (47 pacientes)
Edad (años)	48 ± 17,3 (19-83)
Sexo Femenino	54%
Cáncer Hematológico	83,6%
- Leucemia	59,4%
- Linfoma	40,6%
Cáncer Órganos Sólidos	15,4%
- Mama	40%



RESULTADOS

Característica	n = 63 (47 pacientes)
Infección clínicamente documentada † <ul style="list-style-type: none">- Gastrointestinal- Respiratorio Alto- Respiratorio Bajo- Piel y Partes Blandas- Urinario	65,1% (41) 43,9% (18) 26,8% (11) 17,1% (7) 12,1% (5) 7,3% (3)
Infección microbiológicamente documentada <ul style="list-style-type: none">- Con bacteriemia (todos pacientes con CH)	28,6% (18) 23,8% (15)

†: No se incluye mucositis como foco clínico



RESULTADOS

Agente identificado Hemocultivos*	n=15/63 (23,8%)
Gram negativos <ul style="list-style-type: none">- <i>Escherichia coli</i>- <i>Klebsiella pneumoniae</i>- <i>Enterobacter sp</i>- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	80% 53,3% (8) 20% (3) 6,7% (1) 0%
Gram positivos <ul style="list-style-type: none">- <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>- <i>Listeria monocytogenes</i>- <i>Corynebacterium sp</i>- <i>Staphylococcus aureus</i>	20% 6,7% (1) 6,7% (1) 6,7% (1) 0%
Hongos	0%

*Hemocultivos realizados entre días 1-3 del episodio de NF



RESULTADOS

Agentes y resistencia bacteriana en BGN	n 5/11
Enterobacterias resistentes Cef 3ra (BLEE o AmpC)	46%

Enfermedad Fúngica Invasora	n=4/63
Aspergillosis Invasora	8%
-Posible*	(4) 100%
-Probable	0%
-Probada	0%
Mortalidad	25%

*Aspergillosis Pulmonar Posible en el 100% de los casos



RESULTADOS

Mortalidad Global 15%

	Bajo Riesgo	Alto Riesgo	p
Mortalidad	8,3%	21,4%	0,18

	HCT (-)	HCT (+)	p
Mortalidad	9,1%	20%	0,38

	Sepsis por BGN	Sepsis por BLEE	p
Mortalidad	25%	66%	0,5



Factores de riesgo

- Clasificación:
- Relacionados con el paciente
- Relacionado con el tratamiento
- Relacionado con la enfermedad
- Genética

Factores de riesgo Huésped

- Edad
 - En pacientes con LNH el riesgo de neutropenia febril (NF) es significativamente mayor en pacientes mayores de 65 años.
 - Esto es más evidente en el primer ciclo de quimioterapia.
- Performance status (PS):
 - Un pobre PS predice el desarrollo de NF.
- Género:
 - Sexo femenino tiene mayor riesgo de NF.
- Comorbilidades:
 - Enfermedad renal y cardiovascular está más asociada a NF.

Factores de riesgo Huésped

- Alteraciones de laboratorio:
 - Bajo recuento de linfocitos y/o neutrófilos, baja albúmina sérica o hemoglobina, LDH elevada, bilirrubina elevada, FA elevada.
 - Hemocultivos positivos.
- Índice Masa Corporal y Área de superficie corporal:
 - Bajo IMC y ASC esta asociado a mayor riesgo de hospitalización por NF.
 - Aumento de peso cada 10 Kilos es un predictor de aumento de riesgo en NF para LNH.

Factores de riesgo Terapia

- Régimen quimioterapia:
 - Las quimioterapias que poseen antraciclinas, taxanos, alquilantes, inhibidores de topoisomerasa, gemcitabina son mielosupresoras.
- Profilaxis neutropenia
 - El uso G-CSF y quimioprofilaxis con antibióticos disminuye el riesgo de neutropenia.

Factores basados en la enfermedad

- Tipo de tumor
- Enfermedad avanzada
- Factores de riesgo genético

TABLE 3
Multivariate Logistic Regression Analysis: Inpatient Mortality*

Category	Odds Ratio (95% CI)	P
Infection		
Gram-negative bacteremia	4.92 (4.50–5.39)	<.0001
Gram-positive bacteremia	2.29 (2.01–2.60)	<.0001
Invasive candidiasis	2.55 (1.94–3.34)	<.0001
Invasive aspergillosis	3.48 (2.70–4.48)	<.0001
Other fungal infection	1.12 (1.00–1.26)	0.051
Hypotension	2.12 (1.85–2.42)	<.0001
Hypovolemia	1.52 (1.38–1.66)	<.0001
Pneumonia	2.23 (2.04–2.45)	<.0001
Comorbidities		
Congestive heart failure	1.27 (1.12–1.45)	<.0001
Other heart disease	1.58 (1.45–1.72)	<.0001
Lung disease	3.94 (3.64–4.26)	<.0001
Liver disease	2.89 (2.48–3.37)	<.0001
Renal disease	3.16 (2.89–3.46)	<.0001
Cerebrovascular disease	3.26 (2.64–4.02)	<.0001
Pulmonary embolism	1.94 (1.44–2.60)	<.0001
Cancer type		
Leukemia	1.47 (1.34–1.61)	<.0001
Lung cancer	1.18 (1.04–1.34)	0.010
Other		
Age ≥65 y	1.12 (1.04–1.22)	0.006

* Adjusted for gender, year, and institution.

R^2 is 0.805, c-statistic is 0.857 (95% confidence interval [CI]: 0.850–0.863; $P < .0001$).

TABLE 4
Multivariate Logistic Regression Analysis: Length of Stay Greater than 10 Days*

Category	Odds Ratio (95% CI)	P
Infection		
Gram-negative bacteremia	1.49 (1.38–1.61)	<.0001
Gram-positive bacteremia	2.45 (2.21–2.71)	<.0001
Other bacterial infection	1.61 (1.50–1.74)	<.0001
Invasive candidiasis	5.72 (4.07–8.04)	<.0001
Invasive aspergillosis	2.74 (2.09–3.60)	<.0001
Other fungal infection	1.74 (1.62–1.87)	<.0001
Pneumonia	1.72 (1.60–1.85)	<.0001
Intravenous site infection	2.00 (1.80–2.21)	<.0001
Comorbidities		
Congestive heart failure	1.28 (1.16–1.42)	<.0001
Other heart disease	1.14 (1.08–1.20)	<.0001
Lung disease	2.03 (1.92–2.15)	<.0001
Liver disease	2.02 (1.78–2.30)	<.0001
Renal disease	2.15 (2.00–2.31)	<.0001
Cerebrovascular disease	2.04 (1.70–2.45)	<.0001
Peripheral vascular disease	1.65 (1.32–2.07)	<.0001
Pulmonary embolism	1.74 (1.37–2.22)	<.0001
Deep venous thrombosis	2.17 (1.98–2.38)	<.0001
Anemia	1.30 (1.24–1.37)	<.0001
Transfusion requirement	1.87 (1.77–1.98)	<.0001
Cancer type		
Leukemia	3.33 (3.16–3.52)	<.0001
Multiple cancers	1.92 (1.58–2.34)	<.0001

* Adjusted for age, gender, ethnicity, year, and institution.

R^2 is 0.332; c-statistic is 0.761 (95% confidence interval [CI]: 0.756–0.766; $P < .0001$).

Clínica

- Infecciones del torrente sanguíneo
- Boca y faringe
- Piel y tejidos blandos
- Catéteres intravasculares

- Infecciones tracto respiratorio
- GI y órganos intra abdominales
- Tracto urinario
- Otros sitios.



Prevención

Régimen profiláctico	Inducción Leucemia aguda	Quimioterapia con < 10 días neutropenia	Uso de Rituximab-alentuzumab
Bacteria			
Levofloxacino	Hasta resolución de neutropenia	No	No
Hongos			
Prevalencia > 10% filamentosos Posaconazol, Voriconazol	Si, hasta resolución de neutropenia	No	No
Prevalencia < 10% filamentosos Fluconazol			
<i>P.jirovecii</i>			
Primera línea: TMP-SMX Segunda línea Pentamidina, atavaquona, dapsona	Si, hasta termino de terapia de mantención de LLA.	No	Si, hasta tener CD ₄ ≥ 200/uL.
Virus			
HSV, VVZ Valaciclovir Aciclovir	Si, si tiene serología positiva, hasta resolución neutropenia	No	Si, si tiene serología positiva hasta recuperación de respuesta inmune.
HBV DNA < 2000 copias/mL ETV, TDF, 3TC DNA ≥ 2000 copias/mL ETV, TDF	Si, si tiene HBsAg(+) o HB DNA (+) hasta 12 meses después de quimioterapia	Si, si tiene HBsAg(+) o HB DNA (+) hasta 12 meses después de quimioterapia	Si, si tiene HBsAg(+) o HB DNA (+) hasta 12 meses después de quimioterapia

Medidas de prevención de IAAS en pacientes inmunosuprimidos

- Precauciones estándar.
- Precauciones adicionales (pacientes seleccionados).
- Manipulación de alimentos y agua
- Control del aire
- Ambiente protegido:
 - Presión positiva
 - > 12 recambios de aire/hora
 - Filtro HEPA



Enfrentamiento

Basadas Guías Neutropenia febril, HCUC, Dr. Ricardo Rabagliati

Caso clínico...continuación

- Usted esta de turno en servicio de medicina de HBV, la enfermera le refiere a un paciente de 35 años portador de LMA por fiebre de 38°C , actualmente en su día +7 de inducción de quimioterapia.
- Tiene un hemograma que evidencia RAN:0/ul
- Al examen se aprecia en buen estado general, bien perfundido, hemodinamia estable, P/A: 120/80 mm Hg.
- Examen segmentario sin alteraciones.

¿Cuál sería su conducta en este caso?

- a) Indicar paracetamol endovenoso por una vez, reevaluación por equipo de hematología al día siguiente.
- b) Tomar hemocultivos, radiografía de toráx PA-L, iniciar antibióticos si repite nuevo peak febril.
- c) Tomar hemocultivos, radiografía de tórax PA-L, PCR, inicia vancomicina, cefepime, amikacina.
- d) Tomar hemocultivos, radiografía de tórax PA-L, PCR , indica cefepime.

¿Cuál sería su conducta en este caso?

- a) Indicar paracetamol endovenoso por una vez, reevaluación por equipo de hematología al día siguiente.
- b) Tomar hemocultivos, radiografía de toráx PA-L, iniciar antibióticos si repite nuevo peak febril.
- c) Tomar hemocultivos, radiografía de tórax PA-L, PCR, inicia vancomicina, cefepime, amikacina.
- d) Tomar hemocultivos, radiografía de tórax PA-L, PCR , indica cefepime más amikacina.**

Fiebre en paciente en QMT o POST

QMT

Tax: $\geq 38^{\circ}\text{C}$

RAN ≤ 500 ó ≤ 1000 cel/mm³ o que se espera disminuya en las siguientes 24-48 hrs

PAM ≥ 65 mm Hg
FC ≤ 100 'x
Sat oxígeno ≥ 94 %
FR ≤ 30 'x

PAM < 65 mm Hg
FC > 100 'x
Sat oxígeno < 94 %
FR > 30 'x

Paciente estable

Paciente inestable

Anamnesis

- Antecedentes hemato-oncológicos más relevantes:
Inducción/consolidación/reinducción por recaída, expectativa de duración de neutropenia
- Antecedentes de infecciones previas
- Uso de profilaxis y adherencia
- Síntomas de foco infeccioso
- Alergias a antimicrobianos

Examen clínico detallado

- Mucosa oral y nasal
- Sitio de inserción de catéter
- Presencia de lesiones cutáneas
- Región perianal
- Uñas y dedos de pies y manos

Determinar riesgo Utilizar Score de MASCC

MASCC Score

Characteristic	Score
Burden of illness: ¹ <ul style="list-style-type: none">• No or mild symptoms• Moderate symptoms• Severe symptoms	5 3 0
No hypotension	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumour or haematological malignancy with no previous fungal infection	4
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Outpatient at presentation	3
Age <60 years	2

¹Only one score for this characteristic (5, 3 or 0 – points are not cumulative).
A score of 21 or more points is predictive of low-risk febrile neutropenia.

Alto riesgo según guías de la IDSA

- Neutropenia profunda ($<100/\text{mm}^3$) duración estimada > 7 días
 - Inducción LMA
 - TPH alogeneico
 - Consolidación LA o TPH autólogo
- Presencia de:
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Mucositis oral o gastrointestinal que interfiere la ingesta
 - Dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea
 - Confusión
 - Sospecha de infección del CVC (incluyendo "tunelitis")
 - Infiltrados pulmonares, hipoxemia, EPOC de base
 - Falla hepática (AST > 5 X) o renal por Clearance < 30 ml/min

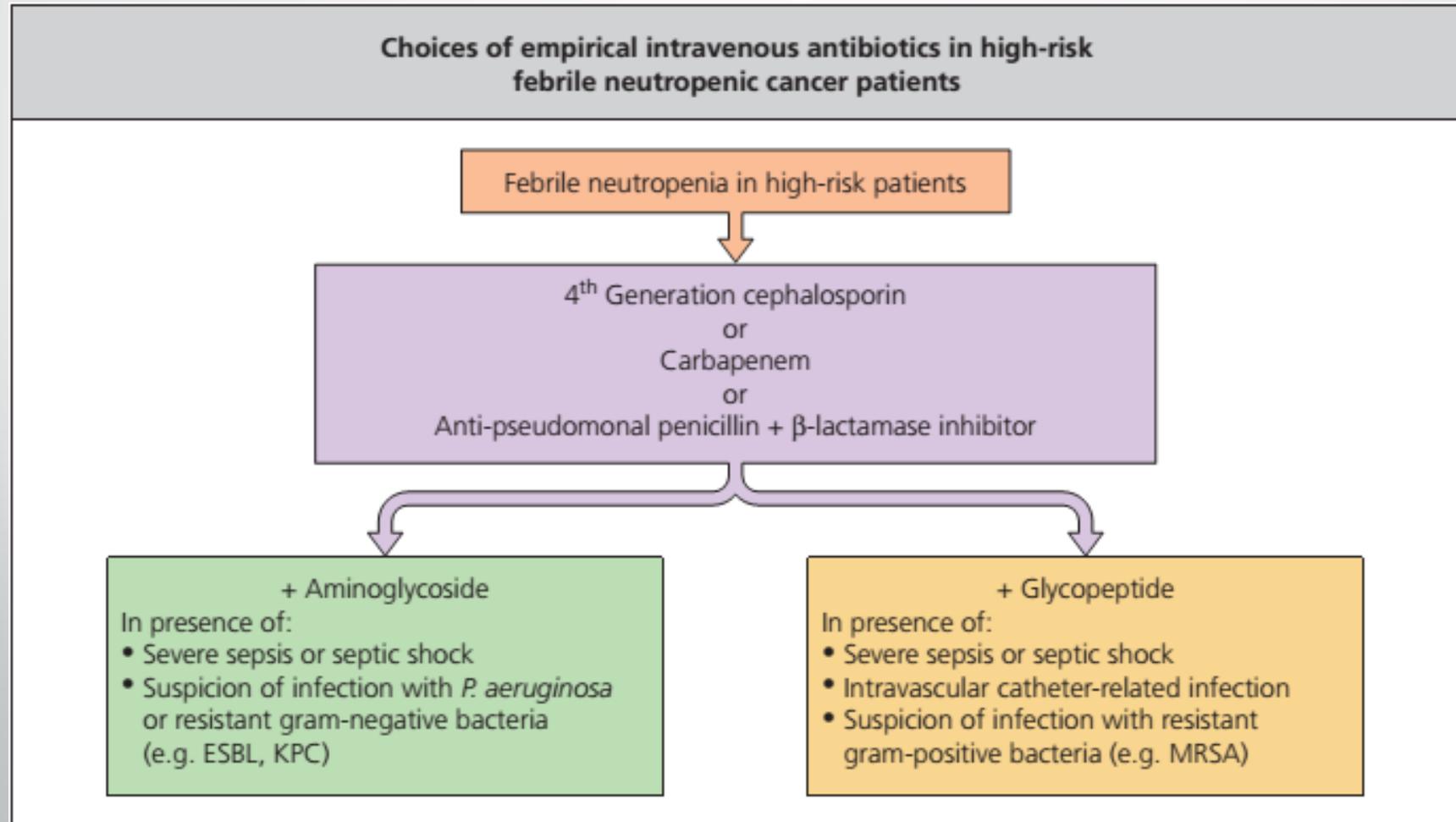
Manejo inicial

- Recuento hematológico
- Hemocultivos (2) 1 central y 1 periférico
- PCR
- Perfil Bioquímico, Creatinina, ELP, coagulación
- Rx Tórax PA-Lateral

Según foco

- Respiratorios altos (coriza, disfonía, tos, otalgia, odinofagia) o durante circulación de influenza y VRS: Panel molecular de virus respiratorios.
- Respiratorios bajos (tos, disnea, puntada de costado): Panel molecular de virus respiratorios, PCR de atípicos, antígeno urinario de legionella y neumococo, galactomanana en sangre, TAC de tórax
- Diarrea: coprocultivo, panel de virus entéricos y toxina de *Clostridium*
- Dolor abdominal: TAC de abdomen y pelvis
- Cefalea, confusión, signos meníngeos: TAC cerebro y eventual PL según plaquetas
- Síntomas urinarios: Sedimento y gram de orina, urocultivo

Antibioterapia inicial



- Considerar uso de AMG en caso de profilaxis con quinolonas.
- Siempre rescatar cultivos previos

Evolución del caso...

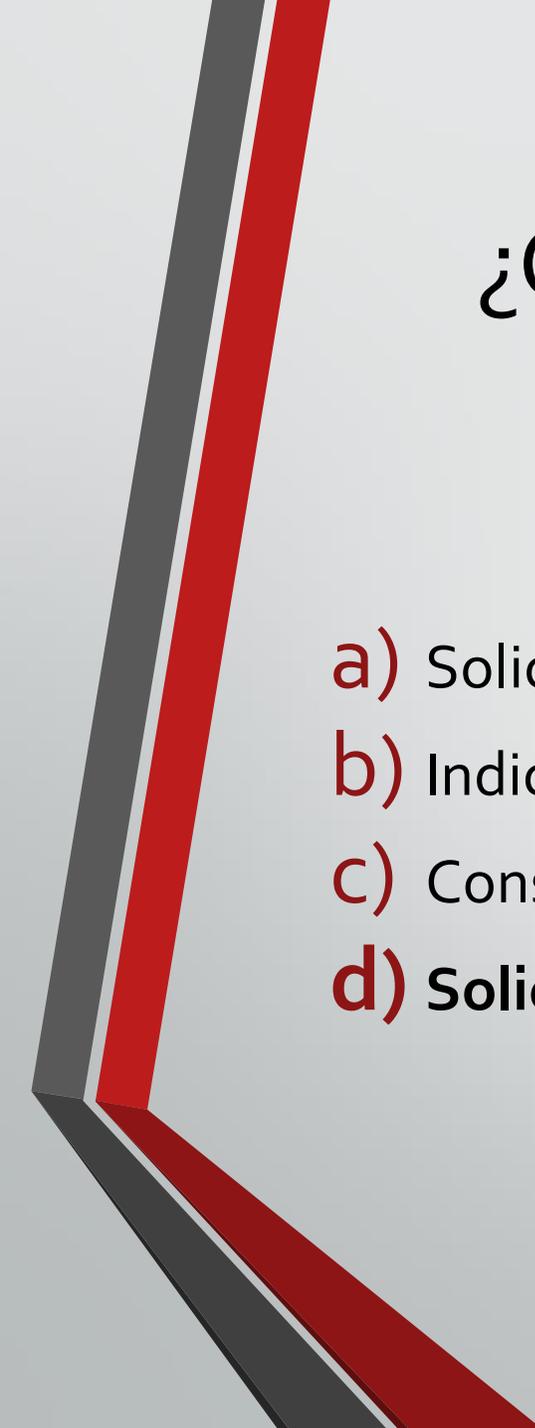
- Inicia cefepime más amikacina, previo toma de hemocultivos.
- Paciente persiste febril durante los días siguientes.
- Galactomanano sérico es negativo.
- Le adiciona vancomicina al 4to día de fiebre.
- Al examen físico el examen físico destaca disnea y polipnea leve, sin alteraciones en auscultación pulmonar.
- Decide solicitar TC tórax sin contraste.



Case courtesy of A.Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 8538

¿Cuál es su conducta según los hallazgos presentes?

- a) Solicita GMN sérico de control, si esta positivo inicia voriconazol.
- b) Indica aumentar dosis de posaconazol.
- c) Considera ampliar espectro antibiótico con carbapenémicos
- d) Solicita GMN sérico de control, inicia voriconazol.



¿Cuál es su conducta según los hallazgos presentes?

- a) Solicita GMN sérico de control, si esta positivo inicia voriconazol.
- b) Indica aumentar dosis de fluconazol e indica administración endovenosa
- c) Considera ampliar espectro antibiótico con carbapenémicos
- d) Solicita GMN sérico de control, inicia voriconazol.**

Terapia antifúngica

- Se debe considerar la búsqueda de enfermedad fúngica invasora en un paciente con neutropenia febril de más de 4 días a pesar de estar con antibióticos.
- Se debe utilizar marcadores de infecciones fúngica invasora.

Terapia antifúngica

Manejo empírico v/s preemptive

- Para su inicio considerar elementos clínicos (adicionales a la fiebre), marcadores (GMN y BDG), micológicos (tinciones rápidas), y radiología, que sustenten la indicación (estrategia *antifúngicos pre-emptive*) o cultivos y biopsia (*antifúngicos por infección documentada*).
- No se recomienda mucho iniciar antifúngicos sólo por fiebre persistente.

Considerar inicio de antifúngicos

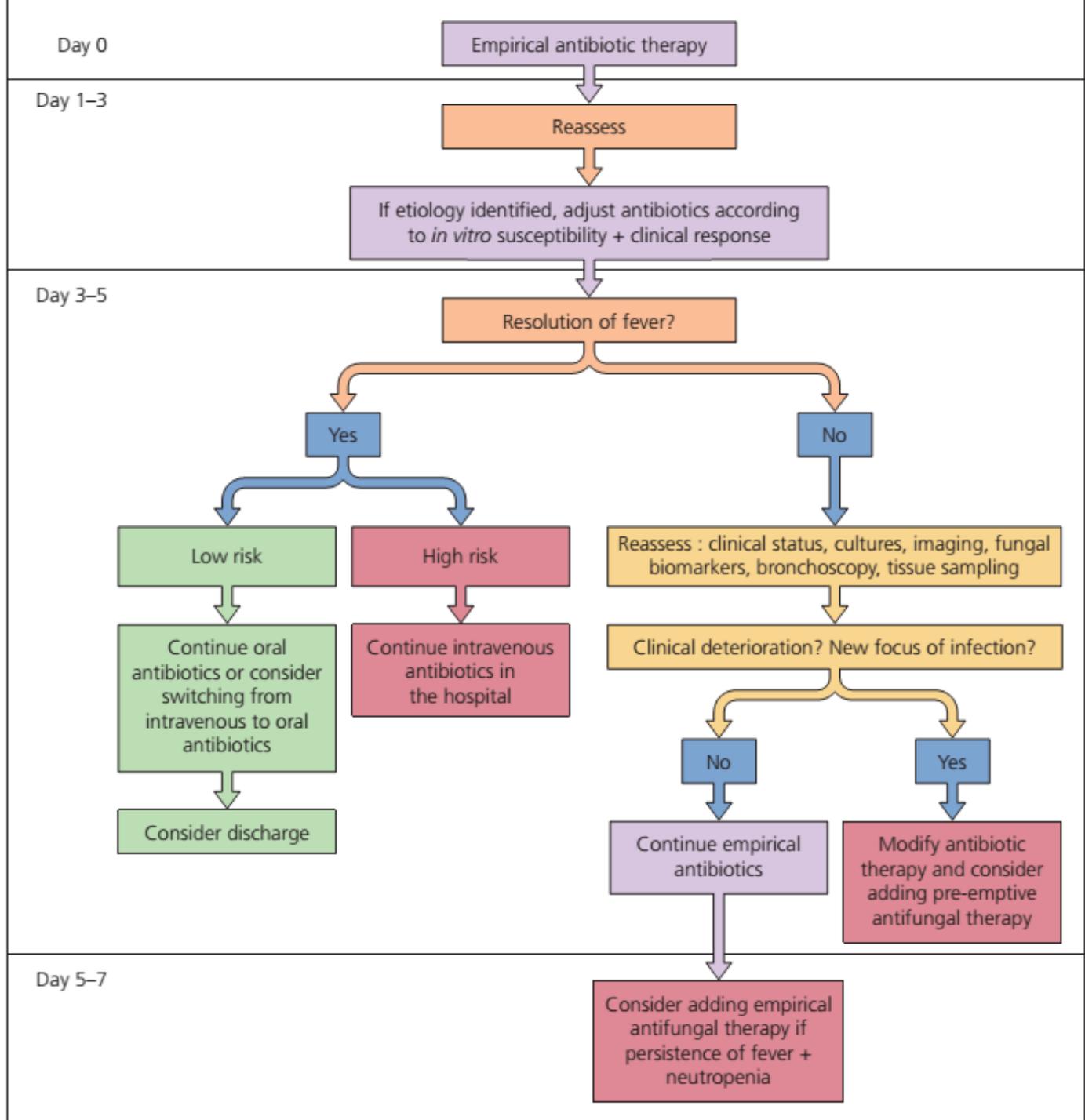
- Positividad de marcadores (BDG o galactomanana), basta con 1er marcador positivo, confirmar indicación con el siguiente resultado
- Infiltrados pulmonares: incluye árbol en brote, vidrio esmerilado, nódulos con o sin halo, halo invertido, foco condensación entre otros.
- Lesiones hepatoesplénicas múltiples
- Sinusitis
- Lesiones cutáneas sospechosas
- Enterocolitis neutropénica

Estudio de infección fúngica

- Hemocultivos
- Galactomanana bisemanal
- TAC tórax semanal a partir de día 4^o-6^o de persistencia de NF
- TAC abdomen día 4-6, a repetir según evolución, y al recuperar neutrófilos en caso de persistencia de fiebre o si hubo candidemia demostrada
- TAC CPN según clínica y evaluación por ORL según clínica (cefalea frontal, coriza, epistaxis, dolor facial o aumento de volumen maxilar)
- LBA con estudio microbiológico completo en caso de no tener diagnóstico.

Antifúngicos que se debe iniciar ante sospecha

- Sospecha de Aspergilosis
 - voriconazol iv±anidulafungina
- Sospecha de Candidiasis
 - anidulafungina
- Sospecha de Mucormicosis
 - Anfotericina deoxicolato
- Sospecha de Fusariosis
 - Voriconazol o anfotericina deoxicolato
- Infección fúngica inespecífica
 - Anfotericina deoxicolato



Conclusiones

- Patología de importante morbilidad y mortalidad
- Se debe realizar un acucioso anamnesis y examen físico con el objetivo de precisar de mejor manera diagnóstico.
- Evaluar riesgo de paciente para decidir las mejores alternativas diagnósticas y terapéuticas.

