The background features a central, detailed illustration of a white blood cell (leukocyte) with a multi-lobed nucleus and granules. Surrounding it are several red blood cells (erythrocytes) shown in various orientations, some appearing as biconcave discs. The overall color palette is dominated by reds and purples, with a soft, glowing effect.

Neutropenia febril en el paciente hemato-oncológico sin infección documentada ¿Cuánto es suficiente?

Dr. Camila Tilve
Dr. Steven Tapia Villacís

Coordina: Asistente Dra. Elisa Cabeza

Introducción

- La incidencia de **neutropenia febril** varía entre **10% y 50%** en receptores de quimioterapia con tumores sólidos y entre **80% - 90%** en pacientes hematológicos.
- El curso de la infección así como la morbi-mortalidad asociada está en relación a factores individuales del paciente, como la edad, el tipo y el estadio de la enfermedad de base, las hospitalizaciones previas o las comorbilidades asociadas. El **inicio oportuno** de la terapia antimicrobiana empírica tiene un **papel fundamental** en la disminución de la morbilidad y mortalidad relacionadas con la infección en este tipo de pacientes. El **abordaje** del paciente neutropénico se basa en la **estratificación de riesgo**, así como en la **identificación de foco clínico** con el fin de optimizar el tratamiento antimicrobiano.
- Si bien en el caso de infecciones documentadas clínica o microbiológicamente existe un criterio para duración y/o ajuste de tratamiento, la incertidumbre persiste en torno al momento de la desescalada y/o interrupción de antibióticos, especialmente en pacientes neutropénicos sin infección documentada.



Neutropenia febril

- Variabilidad en definiciones según autor/grupo de estudio.
- Se define como **neutropenia febril (NF)** a un **registro de temperatura oral $>38,3$ °C** o **2 registros consecutivos $> 38^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas y neutrófilos <500 cel/mL** o cuando se espera un descenso de neutrófilos por debajo de este nivel (**neutropenia esperada**)
- En el contexto de una enfermedad hematológica que afecte a la serie granulocítica, la neutropenia funcional es interpretada como un defecto en la función de los neutrófilos circulantes sin afectar la cantidad de los mismos.



Escenarios clínicos

Infección microbiológicamente documentada:

- Organismo infeccioso detectado en muestra biológica , incluso en ausencia de inflamación localizada (sin foco clínico) o infección localizada.

Infección clínicamente documentada:

- Fiebre asociada con inflamación local, por ejemplo, neumonía, infección de la piel o celulitis, cuya patogénesis microbiológica no se puede probar o que no se puede examinar.

Fiebre de origen desconocido en paciente con neutropenia:

- Fiebre aislada, sin inflamación evocadora de infección clínica y sin documentación microbiana de la fuente



Estratificación riesgo

Guías ESMO 2016

SCORE MASCC

| Característica | Peso |
|--|------|
| Gravedad de la enfermedad: leve o ausente | 5 |
| Ausencia de hipotensión (PAS >90 mm Hg) | 5 |
| Ausencia de Enfermedad Obstructiva Crónica | 4 |
| Tumor sólido o enfermedad oncohematológica sin infección fúngica invasiva previa | 4 |
| Ausencia de deshidratación | 3 |
| Gravedad de la enfermedad: moderada | 3 |
| Ambulatorio | 3 |
| Edad < 60 años | 2 |

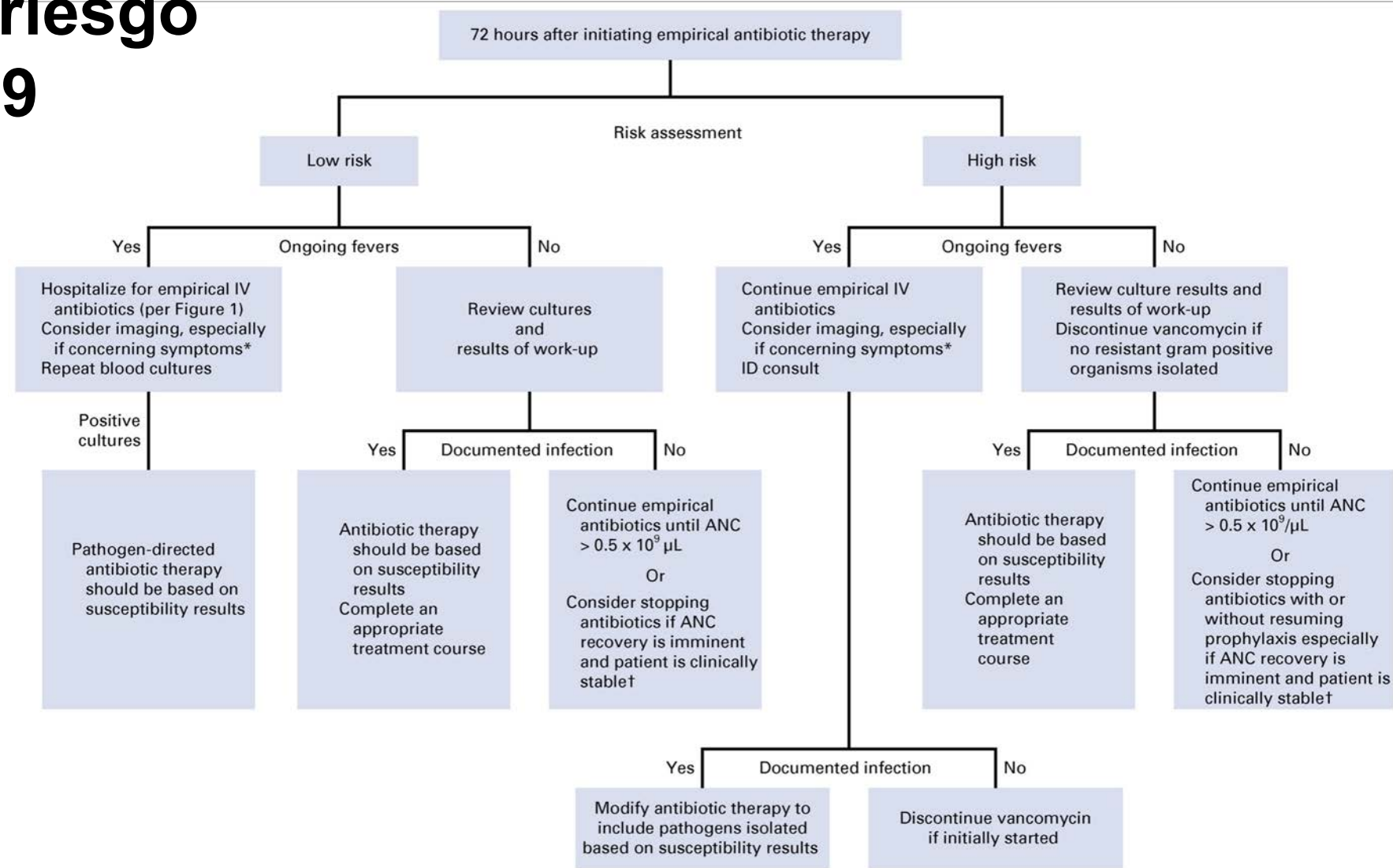
Puntaje: ≥ 21 bajo riesgo / < 21 alto riesgo

Un score de ≥ 21 predice un riesgo $< 5\%$ para complicaciones severas y una muy baja mortalidad ($< 1\%$) en pacientes neutropénicos febriles.



Abordaje según riesgo

Guías ASCO 2019



Escalar vs desescalar en el contexto de la neutropenia febril

Administración de un **régimen empírico inicial de monoterapia** que cubre la mayoría de las enterobacterias y *P. aeruginosa*, excepto aquellas que producen BLEE o carbapenemasas, o que son MDR. Siempre basado en la epidemiología local.

Escalar

Si el paciente se **deteriora**, o se aísla un **patógeno resistente**, la terapia se "**intensifica**" a un antibiótico o una combinación con un espectro más amplio: carbapenémico + aminoglucósido +/- glucopéptido +/- antifúngico, basado siempre en la epidemiología local.

Desescalar

Administrar un **régimen empírico inicial de amplio espectro**, con el objetivo de cubrir incluso patógenos resistentes (*Enterobacteriaceae* productoras de BLEE y MDR además de *P. aeruginosa*). P. ej: carbapenémicos (imipenem o meropenem), o colistina en combinación con un β -lactámico, o un aminoglucósido con un β -lactámico, con o sin un agente contra los cocos grampositivos MDR.

La terapia **se reduce a una de espectro más estrecho** una vez que el laboratorio de microbiología no informa sobre patógenos resistentes o identifica un patógeno y define su perfil de susceptibilidad.



Guías ECIL-4: Recomendaciones según estrategia

| | Estrategia de escalada | Estrategia de desescalada |
|---------------------------|---|---|
| Indicación II-B | <ol style="list-style-type: none"> 1. Presentación no complicada 2. Sin colonización conocida con MO MDR 3. Sin antecedente de infección por MO MDR 4. Centros donde las infecciones por patógenos resistentes son poco frecuentes en pacientes con neutropenia febril | <ol style="list-style-type: none"> 1. Presentación complicada 2. Noción de colonización por MO MDR 3. Infección previa por MO MDR 4. Centros donde las infecciones por patógenos resistentes se ven de forma regular en pacientes con neutropenia febril |
| Opciones para ATB inicial | <ol style="list-style-type: none"> 1. Cefalosporina anti-<i>Pseudomonas</i> (ceftazidima, cefepime*) 2. Piperacilina – tazobactam 3. Ticarcilina – clavulánico 4. Cefoperazona – sulbactam 5. Piperacilina + gentamicina | <ol style="list-style-type: none"> 1. Carbapenem en monoterapia 2. B-lactámico anti-<i>Pseudomonas</i> + aminoglucósido / quinolona 3. Colistin + B lactámico + rifampicina 4. Cobertura frente a CGP con glucopéptidos en caso de factores de riesgo para Gram + |

Monitorización del tratamiento antimicrobiano

- Los pacientes deben ser **examinados diariamente** con atención a la curva de fiebre y nuevos signos o síntomas.
- En caso de **inestabilidad hemodinámica** o **presencia de elementos de sepsis**, la terapia debe ampliarse inmediatamente para incluir cobertura contra microorganismos gramnegativos resistentes, cocos grampositivos y anaerobios, así como *Candida spp* (según profilaxis antifúngica recibida).
- La **fiebre** sola en un **paciente estable no es una indicación para agregar o cambiar antimicrobianos.**



En ausencia de infección documentada: 2 enfoques vs 1 objetivo: Cuándo suspender?



Suspender antibióticos (ATB)
a las 72 horas, si
clínicamente estable y relevo
microbiológico negativo



Continuar ATB hasta remisión
de la neutropenia

El paradigma: la duración del tratamiento antimicrobiano ¿Cuándo suspender?

| SOCIEDAD / GRUPO | RECOMENDACIÓN |
|--------------------------------|--|
| IDSA (2011) | Si no se identifica foco, mantener antibioticoterapia hasta recuperación de conteo absoluto de neutrófilos ≥ 500 / cel |
| ECIL-4 (2011) | Descontinuar ATB empírico luego de 72 horas de tratamiento IV, si el paciente se encuentra hemodinámicamente estable y 48 horas en apirexia, independiente de duración de la neutropenia. |
| ESMO (2016) | Descontinuar ATB si: conteo absoluto de neutrófilos ≥ 500 cel, asintomático o afebril al menos 48 hrs, Hemocultivos negativos o neutrófilos ≤ 500 /cel sin complicaciones, afebril por al menos 5 días, en ausencia de LAM o QT de alta dosis. |
| SEIMC,REIPI,SEHH (2020) | Descontinuar ATB si, paciente en apirexia al menos 72 hs, asintomático, hemodinámicamente estable, independiente del recuento de neutrófilos o la neutropenia esperada. |

Freifeld, A. G., et al. Clinical Infectious Diseases. 52(4). 2011. e56-93.

Averbuch, D., et al. Haematologica, 99(2). 2011. 400.

Klastersky, J., et al. 2016. Annals of Oncology, 27(5): 111–18

Gudiol, C., et al. 2020. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (English Ed), 38(4), 174–181.



Consenso Países Bajos, 2022

| Febrile episode | Treatment ^S | Additional considerations | Streamline/adjust | Discontinue | Recommendation | Strength | Quality of evidence |
|--|--|--|--|--|--|----------|---------------------|
| Adults: High-Risk Neutropenia (duration of neutropenia > 7 days) | 1 st choice: Ceftazidime 2000mg q8hr Cefepime 2000mg q8hr Piperacillin-Tazobactam 4000/500mg q6hr 2 nd choice: Meropenem 1000mg q8hr Imipenem-Cilastatin 500/500 mg q6hr* | Suspected CLABSI/ICU transfer Remove CVC. If CVC removal is not possible: add glycopeptide/ oxazolidones ICU transfer: no information on 3GCR** colonization consider expanding/ escalating. | Identification of a causative organism → prompt streamlining/ adjustment Clinically apparent focus, clinically stable, no microbiological identification → streamline after 48 hours. | >48 hours of empirical therapy, clinically stable, negative blood cultures: Without fever: Discontinue empirical antibiotics (revert to prophylaxis) Persistent fever: Consider discontinuation of empirical antibiotics**** | 1. If no fever persists, blood cultures are negative, and the patient is clinically stable, empiric therapy should be discontinued after a total treatment duration of 48 h (and revert to prophylaxis) | Strong | Low |
| Adults: Standard-Risk Neutropenia (duration of neutropenia ≤ 7 days) | High-risk (low MASCC score) Per protocol sepsis of unknown origin. Low risk (high MASCC score) Amoxicillin-Clavulanate 500/125 mg p.o. q8hr + ciprofloxacin 500mg p.o. q12hr. Moxifloxacin 400mg p.o. q24hr. | Clinical apparent infectious origin → Expand*** | | | 2. In patients that remain hospitalized and are clinically stable with negative blood cultures but with persisting fever, consider discontinuation of antibiotic treatment (revert to prophylaxis) and expand the search to find the source of infection | Weak | Very low |



Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial

Manuela Aguilar-Guisado, Ildefonso Espigado, Almudena Martín-Peña, Carlota Gudiol, Cristina Royo-Cebrecos, José Falantes, Lourdes Vázquez-López, María Isabel Montero, Clara Rosso-Fernández, María de la Luz Martino, Rocío Parody, José González-Campos, Sebastián Garzón-López, Cristina Calderón-Cabrera, Pere Barba, Nancy Rodríguez, Montserrat Rovira, Enrique Montero-Mateos, Jordi Carratalá, José Antonio Pérez-Simón, José Miguel Cisneros

- ECA fase IV
- 6 Hospitales Universitarios de España, periodo 2012-2016. N: 157 (pacientes hemato oncológicos de alto riesgo o receptores TCHP) Seguimiento de 2 años.
- Objetivo: Comparar terapia empírica antibiótica con B-lactámico anti-*Pseudomonas* solo o combinado suspendido a las 72hs o más en apirexia + mejoría sintomática cuando no hubo infección documentada (experimental) vs. suspensión cuando recuperan recuento de neutrófilos mayor 500 cel/mL (control).
- **No resultó superior el mantener ATB hasta recuperar recuento de neutrófilos, no se documentó más complicaciones como fiebre recurrente o muerte relacionadas a esto.**
- 4 fallecidos (1 en grupo experimental vs 3 grupo control).
 - 2 del grupo control enfermedad hemato oncológica no respondieron a tratamiento onco-específico. El 3ero por perforación intestinal sec QT en LH.
 - 1 en grupo experimental: pacientes alo-trasplante de células madre hematopoyéticas por enfermedad venooclusiva hepática (**muerte no asociada a infección**).



Research paper

Stopping antibiotic therapy after 72 h in patients with febrile neutropenia following intensive chemotherapy for AML/MDS (safe study): A retrospective comparative cohort study

Período: 2011 a 2019



Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes >18 años con LMA o SMD sometidos a QT de inducción (7+3)

Comparación de protocolos de NF entre 2 hospitales de atención terciaria

End-point primario:
Mortalidad por cualquier causa al día 30

Centro médico de la Universidad Erasmus (EMC) n=305



ATB se suspende a las 72 horas en ausencia de una infección clínica o microbiológicamente documentada.
ATB: Meropenem
Px: Ciprofloxacino 500 mg BID
Fluconazol 400 mg QD

Fiebre temperatura de > 38,5 °C en tímpano o una temperatura de > 38 °C en 2 oportunidades en un intervalo de por al menos 2 h.
Neutropenia fue definida como un recuento absoluto de neutrófilos < 500 cel/mL esperado que dure más de 7 días.



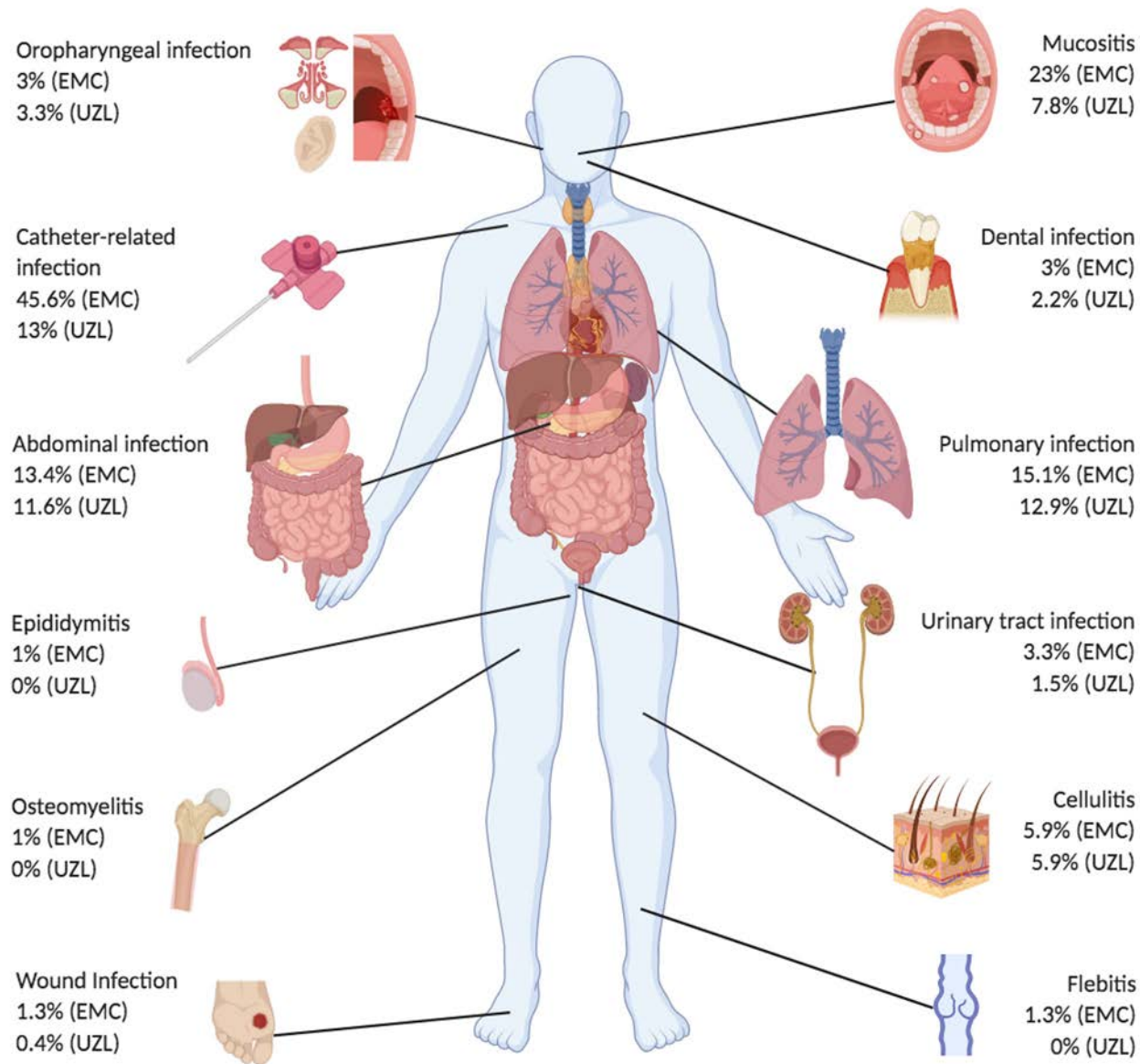
Hospital Universitario Lovaina (UZL) n=270

ATB empírico hasta recuperación de la neutropenia (~7 días)
ATB: Meropenem
PX: Levofloxacino 500 mg día
Fluconazol 400 mg QD

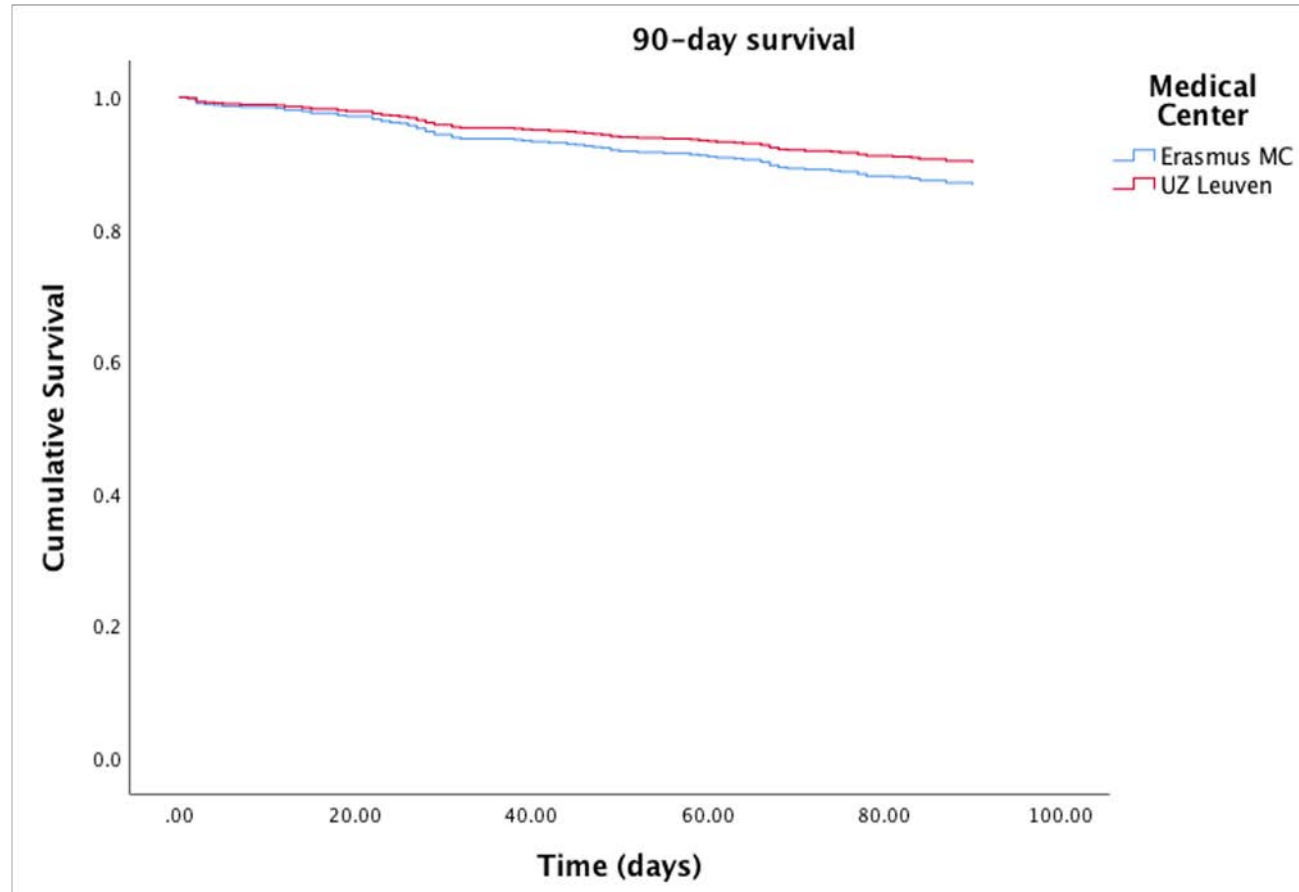
Resultados

| Endpoints | EMC | UZL | Valor p univariado |
|--|------------|-----------|--------------------|
| Muerte dentro de los 30 días | 26 (8·5%) | 12 (4·4%) | 0·049 |
| Admisiones a la UCI dentro de los 30 días | 28 (9·2%) | 19 (7%) | 0·27 |
| Total de complicaciones médicas graves | 38 (12·5%) | 24 (8·9%) | 0·17 |
| Masculino | 23 | 14 | 0·30 |
| Femenino | 15 | 10 | 0·38 |

- **Nuevo episodio de bacteriemia:** 32.5% en el grupo EMC vs 27% en UZL ($p = 0.156$).
- **Recurrencia febril durante el seguimiento:** 96.7% en el grupo EMC vs 87% grupo UZL, ($p < 0.001$)
- La mediana de días febriles **fue mayor** en EMC que en UZL (8 vs 6 días, $p = 0.015$)



| | EMC (n = 99) | UZL (n = 73) | p-value |
|-----------------------------|------------------------|--------------------------|---------|
| Gram-positive | 97 (98%) | 67 (91.8%) | 0.338 |
| Staphylococcus | 80 (80.8%) | 47 (64.4%) | 0.139 |
| CNS | 77 (77.8%) | 46 (63%) | 0.238 |
| S. Aureus | 3 (3%) | 1 (1.4%) | 1.000 |
| Streptococcus | 11 (11.1%) | 5 (6.8%) | 1.000 |
| Enterococcus | 13 (13.1%) | 21 (28.8%) | 0.109 |
| Other gram-positives | 9 (9.1%) | 6 (8.2%) | 1.000 |
| Gram-negative | 10 (10.1%) | 11 (15.1%) | 1.000 |
| Candidemia | 9 (3% of all patients) | 1 (0.4% of all patients) | 0.181 |

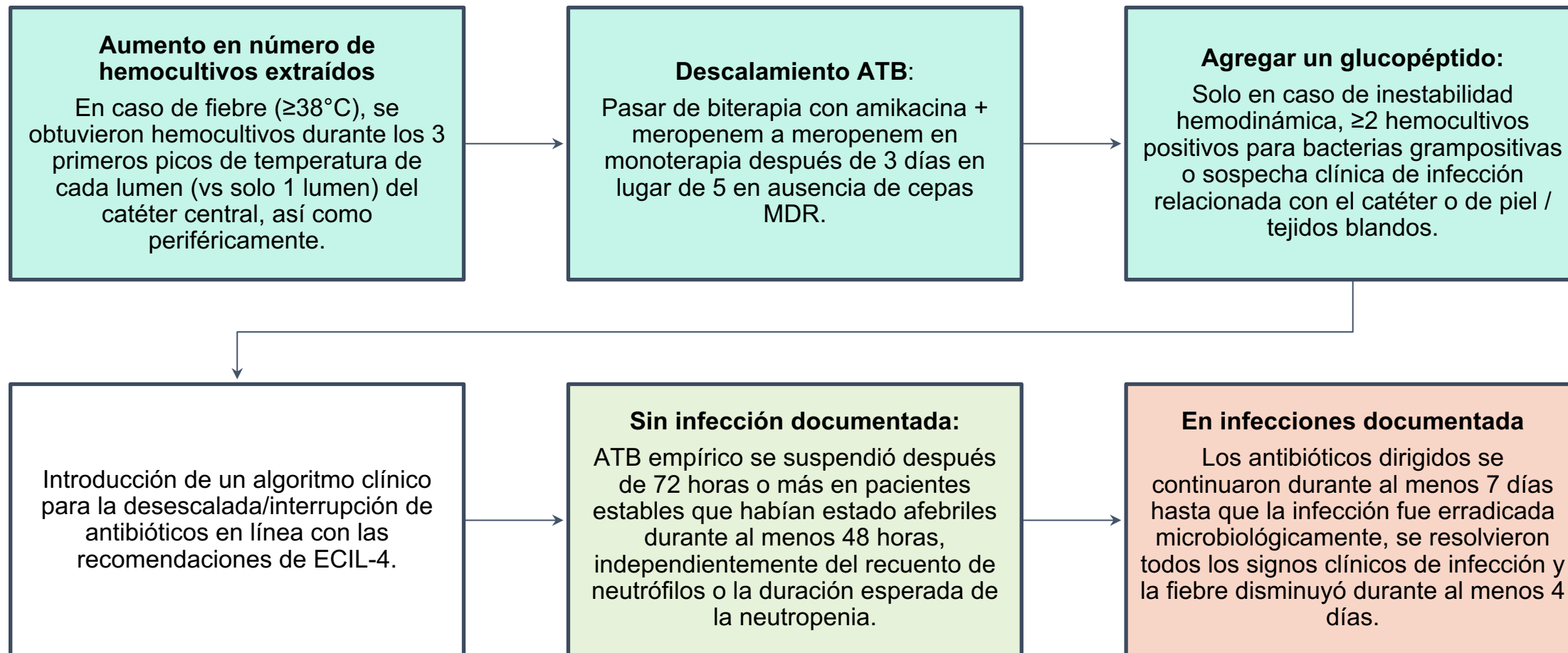


- No se observaron diferencias significativas entre ambos centros (**HR 1.368, IC 95% [0,848 – 2,209]**). No hubo diferencias significativas en la regresión de Cox para la supervivencia de los primeros 30 días después del inicio de la quimioterapia y en el análisis univariado para los pacientes en los que la causa de muerte se consideró infecciosa. (3,6% EMC vs 1.9% UZL)

Safety and Efficacy of Antibiotic De-escalation and Discontinuation in High-Risk Hematological Patients With Febrile Neutropenia: A Single-Center Experience

- **Tipo de estudio:** Retrospectivo
- **Objetivo:** Evaluar la seguridad de la aplicación de los criterios clínicos ECIL-4 por la incidencia de complicaciones infecciosas (shock séptico, ingreso a CTI relacionado a infecciones y mortalidad).
Metodología: Se analizó una cohorte de pacientes atendidos durante 9 años en un hospital de referencia, se incluyeron 596 pacientes: 512 pre implementación (grupo control) vs 446 post introducción (grupo ECIL-4)
- **End-point primario:** Determinar mortalidad, internación en CTI o sepsis en pacientes en grupo intervención vs control.
- **End-pont secundario:** Desarrollo de bacteriemia por tipo de microorganismo.

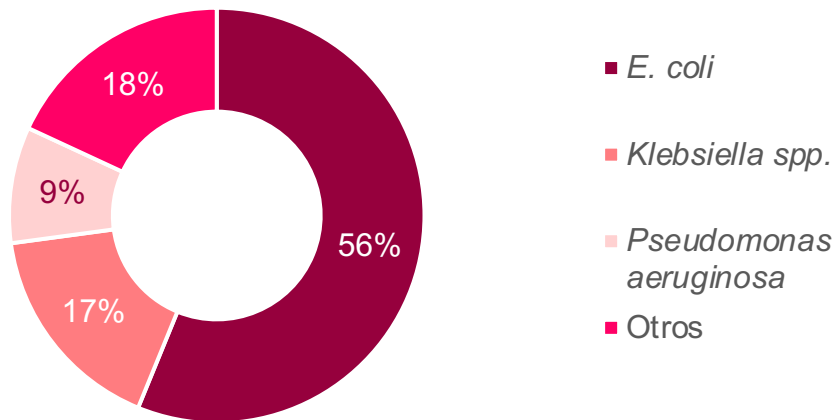
Elementos clave de las guías ECIL-4



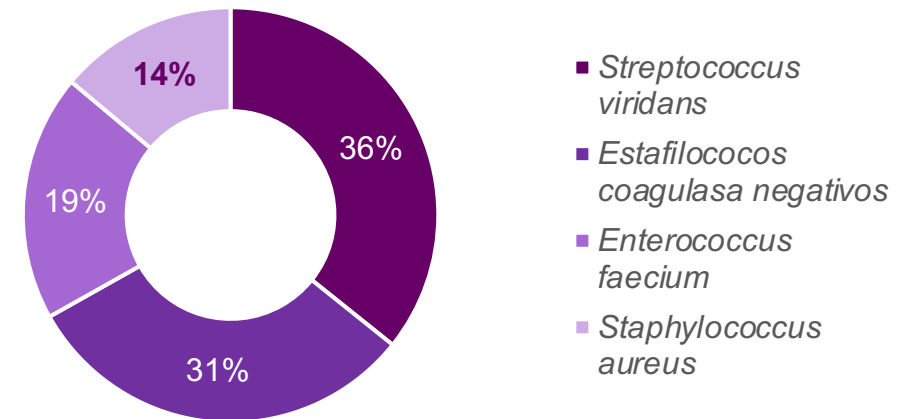
Resultados

- La bacteriemia ocurrió con mayor frecuencia en el grupo ECIL-4.
- De 382 episodios de bacteriemia, 211 (**55,2%**) fueron causados por gram negativos frente a 171 (44,8%) por bacterias grampositivas.

Bacilos gram negativos



Cocos gram positivos



El 68% de los ECN era resistente a la meticilina. El 3,4% de los *Enterococcus* vancomicina resistente (EVR) y el 9,5% de los *Staphylococcus aureus* era meticilino resistente.

Table 2. Clinical Impact (Admission Periods)

| Characteristic | Control Group (n = 512) | ECIL-4 Group (n = 446) | PValue |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------------|--------|
| Febrile neutropenia | 441 (86.1) | 406 (91.0) | .020 |
| No. of fever episodes, median (range) | 1 (0–4) | 1 (0–4) | <.001 |
| 0 | 71 (13.9) | 40 (9.0) | |
| 1 | 250 (48.8) | 193 (43.3) | |
| 2 | 156 (30.5) | 145 (32.5) | |
| 3 | 31 (6.1) | 60 (13.5) | |
| 4 | 4 (0.8) | 8 (1.8) | |
| Bacteremia | 156 (30.5) | 209 (46.9) | <.001 |
| Severe sepsis | 51 (10.0) | 48 (10.8) | |
| Septic shock | 23 (4.5) | 21 (4.7) | |
| Infection-related ICU admission | 21 (4.1) | 22 (4.9) | |
| Mortality during hospitalization | | | |
| Overall mortality | 14 (2.7) | 3 (0.7) | .016 |
| Infection-related mortality | 9 (1.8) | 2 (0.4) | .058 |

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated.

Abbreviations: ECIL-4, Fourth European Conference on Infections in Leukaemia; ICU, intensive care unit.



Resultados

- En el grupo ECIL-4 **no se evidenció un aumento** en el shock séptico relacionado o en el ingreso en la UCI relacionado con la infección.
- La mortalidad global fue **significativamente menor** en el grupo ECIL-4, especialmente en la mortalidad relacionada a infección.
- En cuanto a la colonización por **MO MDR: La colonización con Enterobacterias productoras de carbapenemasas** fue de 0,5% y **enterococos resistentes a la vancomicina** del 1,8%: más significativamente presentes en el grupo control ($p < 0.001$).

Los casos de infección por *Clostridioides difficile* fueron iguales en ambos grupos.



Uso de glicopéptidos

| Rationale for association of glycopeptide | | | |
|---|----------------|----------------|-------|
| Prophylaxis | 10/314 (3.2) | 0/177 (0.0) | |
| Persisting fever | 135/314 (43.0) | 14/177 (7.9) | <.001 |
| Rising inflammatory parameters | 9/314 (2.9) | 3/177 (1.7) | |
| MDI ≥2 sets gram positive | 89/314 (28.3) | 109/177 (61.6) | <.001 |
| MDI 1 set pathogenic gram positive | 10/314 (3.2) | 10/177 (5.6) | |
| MDI 1 set contaminant gram positive | 17/314 (5.4) | 14/177 (7.9) | |
| MDI pneumonia | 2/314 (0.6) | 2/177 (1.1) | |
| CDI central line | 7/314 (2.2) | 4/177 (2.3) | |
| CDI skin/soft tissue/oral cavity/dental | 27/314 (8.6) | 14/177 (7.9) | |
| Septic shock | 8/314 (2.5) | 7/177 (4.0) | |

- Uso de vancomicina (38,8% vs 55,1%; $p < 0.001$) disminuyó significativamente en el grupo ECIL-4.
El tratamiento con vancomicina se continuó durante un período más corto con una mediana de 8 días vs 10 días.
Las causas para uso de vancomicina fueron: **persistencia de la fiebre en el grupo control y ≥2 hemocultivos positivos para bacterias grampositivas en el grupo ECIL-4**

Recurrencias febriles

| | | | |
|---|----------------|----------------|------|
| Recurrent fever | | | |
| Overall | 233/672 (34.7) | 289/695 (41.6) | .009 |
| After discontinuation prior to neutrophil recovery | 49/91 (53.8) | 153/289 (52.9) | |
| While still on antibiotics prior to neutrophil recovery | 184/589 (31.7) | 136/406 (33.5) | |
| Cause of recurrent fever after discontinuation | | | |
| Microbiologically documented infection—same as before | 1/49 (2.0) | 6/153 (3.9) | |
| Microbiologically documented infection—different | 20/49 (40.8) | 67/153 (43.8) | |
| Clinically documented infection—same as before | 2/49 (4.1) | 6/153 (3.9) | |
| Clinically documented infection—different | 11/49 (22.4) | 27/153 (17.6) | |
| Fever of unknown origin | 15/49 (30.6) | 47/153 (30.7) | |

La recurrencia febril fue más frecuente en el grupo ECIL-4 (41,6%) vs control (34,7%) ($p = 0,009$)
En el grupo ECIL-4, las causas de la recaída febril fueron:

- **Infección microbiológicamente documentada diferente:** 43,8%
- **Infección clínicamente documentada diferente:** 17,6%
- **Recidiva de infección al ingreso:** 3,9%
- **FOD:** 30,7%

Mortalidad

ECIL-4

- 3 pacientes fallecieron
- 2 por una causa infecciosa:
 - Sepsis por *Enterococcus faecium* complicada por perforación ileal,
 - Sepsis por *Clostridium perfringens*)
- 1 por fracaso multiorgánico debido a la toxicidad del tratamiento.

Control

- 14 pacientes murieron
- 9 por una causa infecciosa:
 - 3 infecciones pulmonares complicadas por insuficiencia respiratoria y shock séptico
 - 2 colitis infecciosas complicadas por shock séptico
 - 1 sepsis por *E. faecium* resistente a la vancomicina
 - 1 sepsis por *Escherichia coli*
 - 1 aspergilosis pulmonar invasiva
 - 1 sepsis por *Scedosporium*
- 3 por enfermedad refractaria recidivante
- 2 por shock cardiogénico relacionado con la toxicidad del tratamiento.



Beneficios de la terapia ATB ajustada



Reducción del riesgo de colonización (y posterior infección) con microorganismos resistentes (BGNs y CGPs)



Reducción del riesgo de efectos secundarios directos o indirectos, que ocasionalmente pueden ser potencialmente mortales (por ejemplo, colitis pseudomembranosa)



Reducción del impacto en el microbioma intestinal, que se ha asociado con un resultado más pobre de los trasplantes de células madre hematopoyéticas debido a un mayor riesgo de enfermedad de injerto contra hospedero.



Una exposición prolongada a ATB puede causar la selección de ciertos taxones bacterianos en el microbioma (principalmente enterococos), en detrimento de algunos clostridiales protectores: disbiosis con potencial patógeno.

Conclusiones

- La continuidad de los antibióticos empíricos de amplio espectro hasta la recuperación de los neutrófilos ha sido el enfoque estándar, especialmente para los pacientes de alto riesgo o con neutropenia esperada mayor a 7 días.
- Existe disparidad en cuanto a las recomendaciones en las guías de práctica clínica, cada vez más se plantea suspender la antibioticoterapia lo más precoz posible.
- La suspensión de los ATBs en pacientes de alto riesgo, con estabilidad clínica y apirexia sostenida por 48 horas y sin microorganismos identificados, no se asociaría a un aumento en la morbimortalidad, pero sí a un aumento en la incidencia de bacteriemias.
- La estrategia de decalaje según riesgo, incide en una menor exposición ATB, disminuye el riesgo de infección por *Clostridioides difficile* e infección por hongos y en menor presión de selección de microorganismos.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2022.



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela

