

## La infección hospitalaria

---

### Microorganismos causales

- infección endógena : flora microbiana comensal del enfermo
- infección exógena : flora microbiana ajena al paciente

### Fuente de infección

- infección endógena : el propio enfermo
- infección exógena :
  - ⇒ otros pacientes
  - ⇒ personal sanitario
  - ⇒ medio ambiente

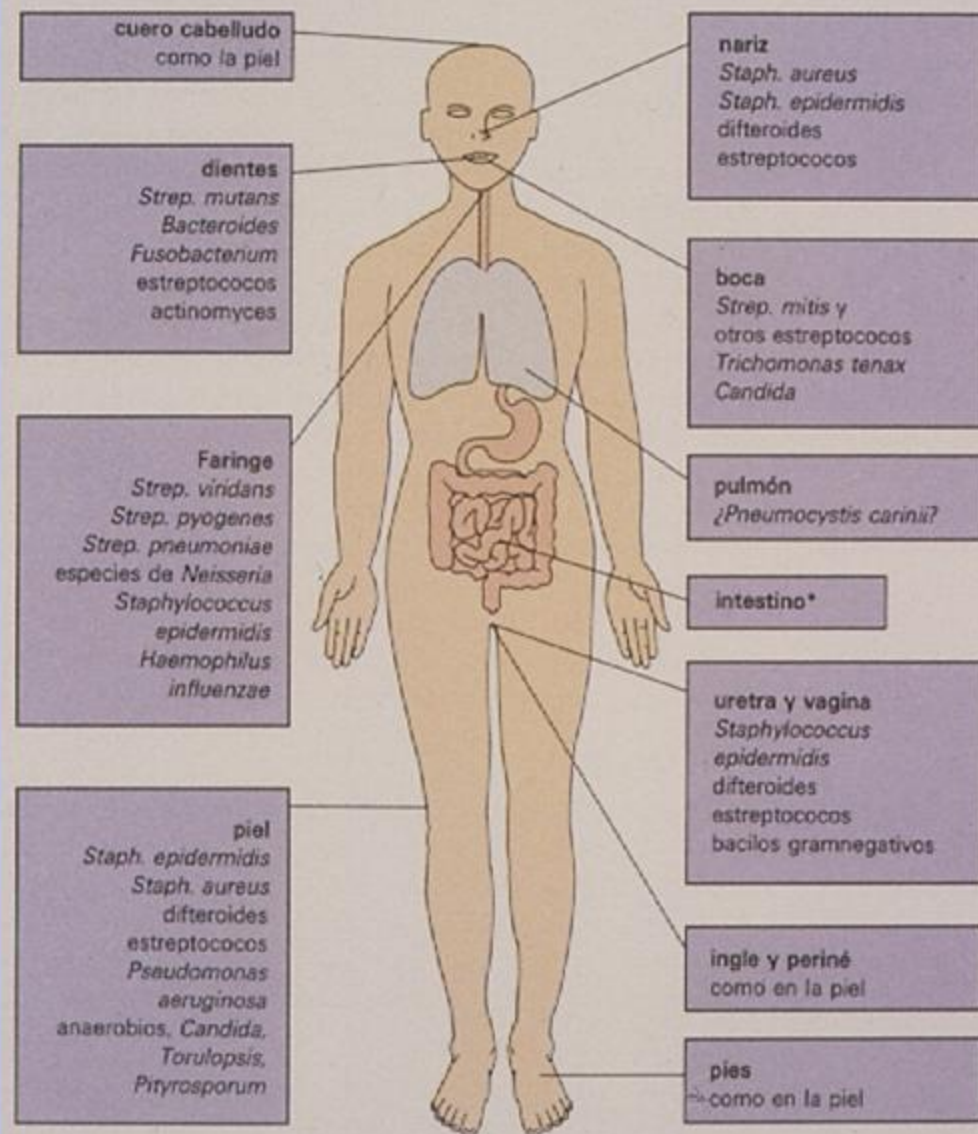
### Mecanismos de transmisión

- infección endógena : no existe
- infección exógena :
  - ⇒ directo
  - ⇒ indirecto

### Huésped

- pacientes sin factores de riesgos
- pacientes con factores de riesgo

## DISTRIBUCIÓN DE LA FLORA NORMAL



DISTRIBUCIÓN Y FRECUENCIA DE LAS BACTERIAS EN EL INTESTINO

densidad		frecuencia de presencia en la población	
esófago		lactobacilos	
estómago			
intestino delgado		lactobacilos estreptococos	
duodeno			
yejuno		Enterobacterias Esp. de <i>Bacteroides</i>	
íleon			
intestino grueso		Esp. de <i>Bacteroides</i> Esp. de <i>Fusobacterium</i> <i>E. faecalis</i> <i>Escherichia coli</i>	Enterobacterias Esp. de <i>Klebsiella</i> Eubacterias Bifidobacterias
		Lactobacillus <i>Staph. aureus</i> Esp. de <i>Clostridium</i>	Estreptococos <i>Pseudomonas</i> Salmonelas
materia fecal		Esp. de <i>Bacteroides</i> Bifidobacterias Eubacterias	Coliformes <i>E. faecalis</i>
densidad muy baja ( $10^3$ - $10^7$ /g)		frecuencia <10%	
baja ( $10^5$ - $10^8$ /g)		10-25%	
media ( $10^8$ - $10^{10}$ /g)		25-75%	
alta ( $>10^{10}$ /g)		100%	

## Microorganismos del aparato digestivo

### *Boca*

Flora muy abundante y mixta

*Streptococcus*

*Lactobacillus*

Bacteroides

*Peptostreptococcus*

Aerobios

### *Esófago*

En condiciones normales: flora mínima

Aumento en obstrucción

Flora oral

### *Estómago*

Condiciones normales: baja concentración

bacteriana: *Streptococcus*, *Lactobacillus*

Aumento en obstrucción: flora oral

### *Intestino delgado*

Flora mínima

Aumento en obstrucción: flora oral y fecal

### *Íleon distal, apéndice colon-recto*

Flora fecal

*Escherichia coli* y otros aerobios

*Bacteroides fragilis* y otros anaerobios

### *Vesícula y vías biliares*

Condiciones normales: flora muy escasa

Aumento en la obstrucción del colédoco

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Enterococcus faecalis*

*Clostridium*



## **FUNCIONES FISIOLÓGICAS MAS IMPORTANTES DE LA FLORA ENDÓGENA INTESTINAL**

- 1.- Efectos sobre la digestión y nutrición**
- 2.- Efectos sobre la biotransformación**
- 3.- Producción de nutrientes y vitaminas**
  - Biotina
  - Acido fólico
  - Vitaminas B<sub>12</sub>, K y E
- 4.- Efectos inmunológicos**
- 5.- Protección frente a microorganismos patógenos**
  - Ocupación de receptores celulares comunes
  - Producción de bacteriocinas
  - ¿ producción de antibióticos ?

## Clasificación de los microorganismos en función de su capacidad patógena

---

- 1.- Microorganismos desprovistos de capacidad para originar infecciones. **No patógenos, saprofitos**
- 2.- Microorganismos **patógenos primarios ( patógenos )** capaces de causar una infección en cualquier persona
- 3.- Microorganismos **patógenos oportunistas ( oportunistas )** capaces de producir infecciones solamente en determinadas personas como consecuencia de la existencia en ellas de factores predisponentes que las faciliten.  
La mayor parte de ellos pertenecen a la flora comensal o endógena humana, como *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, enterobacterias, etc., pudiendo causar infecciones de diversa localización, a veces muy graves, fundamentalmente en el medio hospitalario, dando así origen a las denominadas infecciones nosocomiales u hospitalarias

MICROORGANISMOS QUE CON MAYOR FRECUENCIA  
ORIGINAN INFECCIONES OPORTUNISTAS

---

1.- Pertenecientes a la flora comensal, endógena, saprofita, normal o indígena humana.

Staphylococcus epidermidis

Enterococcus faecalis

Enterobacterias

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Enterobacter cloacae

Serratia marcescens

Proteus mirabilis

Bacteroides fragilis

Candida albicans

2.- De procedencia exógena, ambiental.

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter baumannii

## Factores favorecedores mas importantes de las infecciones oportunistas

---

- 1.- Prematuridad. Periodo neonatal
- 2.- Edad superior a los 60 - 65 años
- 3.- Desnutrición. Obesidad. Tabaquismo
- 4.- Pérdida de solución de continuidad de la piel
  - Heridas traumáticas y quirúrgicas
  - Quemaduras. Úlceras de decúbito
- 5.- Intubación respiratoria. Traqueotomía
- 6.- Pacientes inmunodeprimidos por déficit de la respuesta humoral o celular
  - Infección por el VIH. Sida
  - Drogadicción. Trasplantes
- 7.- Enfermedades de base graves
  - Diabetes. Cirrosis hepática.
  - Insuficiencia renal crónica.
  - Colagenosis. Mucoviscidosis.
  - Agranulocitosis. Leucemias. Linfomas
  - Neoplasias.
- 8.- Implantación de materiales extraños al organismo
  - sondas urinarias
  - catéteres intravasculares.
  - catéteres de diálisis peritoneal
  - prótesis articulares y valvulares
  - injertos vasculares.
  - implantes mamarios
  - dispositivos de derivación del líquido cefalorraquídeo
  - dispositivos intrauterinos (DIU)
- 9.- Tratamientos médicos
  - Antimicrobianos. Corticoides
  - Inmunosupresores. Citostáticos
  - Irradiaciones



## Principales causas de alteración inmunitaria sistémica e infecciones a las que predisponen

Mecanismo de defensa alterado	Causas	Microorganismos más frecuentes
Sistema del complemento	Esplenectomía Lupus	Meningococo Neumococo
Inmunidad humoral	MM, linfoma no Hodgkin LLC, esplenectomía	Meningococo <i>H. influenzae</i>
Inmunidad celular	VIH, trasplante, linfoma, esteroides	<i>Salmonella, Listeria,</i> Micobacterias, <i>P. carinii,</i> <i>Nocardia, Legionella</i> Hongos (criptococo)
Fagocitosis Neutropenia	Quimioterapia	Virus Bacterias Hongos

MM: mieloma múltiple; LLC: linfoma linfático crónico.

### Causas de inmunodepresión local e infecciones a que predisponen

Mecanismo alterado	Algunas causas	Microorganismos
Interrupción barrera mucosa Interrupción barrera cutánea	Quimioterapia Catéteres intravasculares	Estreptococos Estafilococos Estreptococos <i>Candida</i>
Alteración drenaje orina	Sondaje vesical	Bacilos gramnegativos <i>Candida</i>
Alteración reflejo tusígeno	Intubación Alteración de conciencia	Bacterias
Alteración flora habitual	Antimicrobianos de amplio espectro	Enterococos <i>Candida</i>
Obstrucción pasajes naturales	Obstrucción urinaria, cáncer bronquial	Aerobios Anaerobios

## Patógenos más frecuentes según el tipo de alteración en los sistemas de defensa

### Neutropenia o disfunción de células fagocíticas

#### Bacterias

##### Grampositivas

*Staphylococcus epidermidis*, estreptococos alfa-hemolíticos,  
*Staphylococcus aureus*

##### Gramnegativas

*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*

#### Hongos

##### Levaduras

*Candida albicans*, *Candida tropicalis*

##### Filamentosos

*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*

### Inmunodeficiencia celular

#### Bacterias

*Salmonella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*,  
*Nocardia* spp., *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium avium intracelulare*

#### Hongos

*Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii*, (*Histoplasma capsulatum* y  
*Coccidioides immitis* en zonas endémicas).

#### Virus

Herpes simple, varicela-zoster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr

#### Parásitos

*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium parvum*, *Strongyloides stercoralis*

### Inmunodeficiencia humoral

#### Bacterias encapsuladas

Neumococo, *Haemophilus influenzae*



### Inmunosupresión condicionada por la acción médica

Mecanismo defensivo	Mecanismo alterante	Tipo de IN
<b>Barreras físicas a la infección</b>		
Piel, mucosas	Cirugía Drenajes Catéter venoso Sonda urinaria	Infección de herida Infección de herida Infección de catéter Bacteriemia, sepsis
Defensas de las vías urinarias urinarias	Sonda urinaria	Infección urinaria Bacteriemia
Defensas del aparato respiratorio	Traqueostomía Ventilación asistida	Infecciones respiratorias Colonización esófago-gástrica
Secreciones	Bloqueadores de la secreción gástrica	Esófago-gástrica, Faringea, Infección vías respiratorias altas y bajas
<b>Fagocitosis</b>	Tratamientos de las neoplasias hemato- lógicas y tumores sólidos cuerpos extraños intracorporales	Infecciones: respiratorias, generales, urinarias, etc. Infección sobre cuerpos extraños
<b>Inmunidad humoral y celular</b>	Id. + el uso prolongado y en dosis altas de los corticosteroides	Infecciones respiratorias, generales, en especial por los oportunistas
<b>Flora normal</b>	Tratamientos largos con antibióticos o de espectro amplio y asociaciones	Colonización e infección por gérmenes multirresistentes



## CLÍNICA DE LA INFECCIÓN OPORTUNISTA

- 1.- Los signos clínicos clásicos son frecuentemente irreconocibles
- 2.- Un criterio de sospecha es el empeoramiento súbito del paciente
- 3.- Aparición de :
  - lesiones infectivas.
  - un episodio diarreico
  - signos radiológicos pulmonares

**DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.  
CIRCUNSTANCIAS EN LAS QUE UN  
MICROORGANISMO OPORTUNISTA  
PUEDE SER CAUSANTE DE UNA  
INFECCIÓN**

**1.- Si el microorganismo se encuentra :**

- en un territorio orgánico con signos de infección en ausencia de un patógeno.
- en un territorio orgánico normalmente estéril.
- en un territorio orgánico ajeno a su hábitat natural.
- simultaneamente en varios territorios orgánicos
- en gran cantidad o en cultivo puro.
- en un paciente especialmente susceptible a una infección oportunista por ese microorganismo.

**2.- Si se demuestra respuesta inmunitaria frente al microorganismo en cuestión.**

**3.- Si se demuestra respuesta terapéutica al tratamiento específico.**

**MEDIDAS ENCAMINADAS A  
EVITAR LA INFECCIÓN  
OPORTUNISTA ENDÓGENA EN LOS  
PACIENTES QUIRÚRGICOS**

- 1.- Conocimiento del cirujano de los territorios orgánicos contaminados con flora endógena próximos al área quirúrgica.
- 2.- Aislamiento de la zona orgánica contaminada
- 3.- Evitar la llegada de microorganismos desde la zona contaminada al campo operatorio (*instrumental, manos del cirujano, etc.*)
- 4.- Retrasar el cierre primario de la herida operatoria si hay sospecha de contaminación intensa
- 5.- Evitar los drenajes desde una zona estéril a través de una zona contaminada
- 6.- Profilaxis antimicrobiana perioperatoria
- 7.- Descontaminación bacteriana intestinal (*cirugía de colon*)

### Bacterias causantes de infección en el paciente neutropénico.

Tinción de Gram	Frecuentes (>5%) <sup>1</sup>	Menos frecuentes (<5%) <sup>1</sup>	Excepcionales (<1%) <sup>1</sup>
Grampositivas (60% a 70%)	<p>Estafilococos coagulasa negativos <i>Staphylococcus aureus</i> Estreptococos del grupo <i>viridans</i><sup>2</sup></p>	<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i> spp. Estreptococos del grupo A <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium</i> spp.<sup>3</sup></p>	<p><i>Bacillus cereus</i> <i>Listeria monocitogenes</i> Otros<sup>4</sup></p>
Gramnegativas (30% a 40%)	<p><i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>Otras enterobacterias<sup>5</sup> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bacteroides</i> spp.<sup>3</sup> <i>Fusobacterium</i> spp.<sup>3</sup></p>	<p><i>Aeromonas</i> spp. BGN no fermentadores<sup>6</sup> <i>Legionella</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Leptotrichia buccalis</i></p>

<sup>1</sup> La frecuencia de los distintos microorganismos puede variar en función del empleo de pautas de descontaminación intestinal, de las medidas de aislamiento utilizadas y de la epidemiología particular de cada centro hospitalario.

<sup>2</sup> Suele tratarse de *S. mitis*, *S. oralis* o *S. sanguis*. Se observan con mayor frecuencia en pacientes que sufren mucositis oral importante, generalmente asociada al tratamiento con dosis altas de citarabina. Algunos autores han encontrado cierta relación con el empleo de descontaminación intestinal con fluoroquinolonas. El 20% de los episodios de bacteriemia cursan con hipotensión, aparición de infiltrados pulmonares o desarrollo de distrés respiratorio.

<sup>3</sup> Cerca del 5% de las infecciones que aparecen durante el periodo de neutropenia se deben a microorganismos anaerobios (*Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum*, *Clostridium tertium*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp.), que penetran a través de lesiones de la mucosa del colon (región cecal). *C. septicum* se ha aislado en casos de enterocolitis necrotizante.

<sup>4</sup> *Stomatococcus mucilaginosus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* y *Lactobacillus* spp.

<sup>5</sup> Se incluyen *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter* y *Salmonella*.

<sup>6</sup> Se incluyen *Acinetobacter*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y *Flavimonas oryzihabitans*, entre otros.



**Datos clínicos que sugieren la existencia de una infección en el paciente neutropénico.**

---

- Fiebre
- Aparición de lesiones cutáneas
- Dolor localizado
- Hipotensión
- Signos de hipoperfusión tisular (acidosis metabólica, oliguria, desorientación)
- Hiperventilación o alcalosis respiratoria

### Causas de fiebre no infecciosa.

Causas	Comentarios
Transfusión	En general la fiebre se produce en el curso de las 6 horas siguientes a la transfusión
Fármacos <sup>1</sup>	Fiebre por hipersensibilidad o por efecto directo del fármaco
Actividad de la enfermedad de base	Especialmente en caso de leucemia aguda y de enfermedad de Hodgkin
Síndrome de lisis tumoral	Se observa ocasionalmente al inicio de la quimioterapia de tumores sólidos de gran tamaño o con metástasis o adenopatías extensas, y en neoplasias hematológicas que cursan con cifras de leucocitos muy elevadas (>100.000/ $\mu$ l)
Hematoma	De cualquier localización, pero con mayor frecuencia del sistema nervioso central
Tromboembolia pulmonar	Puede observarse incluso en pacientes que sufren plaquetopenia o tienen un tiempo de protrombina prolongado
Infarto esplénico	Se observa con mayor frecuencia en pacientes con esplenomegalia (leucemia mieloide crónica o linfoma)
Insuficiencia cardíaca congestiva	Excepcionalmente es causa de fiebre de bajo grado. Responde al tratamiento con diuréticos
Insuficiencia suprarrenal	Insuficiencia suprarrenal secundaria a la reducción de la dosis de corticosteroides después de un tratamiento prolongado

<sup>1</sup> Muchos fármacos antineoplásicos (bleomicina, daunorubicina, procarbazona, citarabina, 6-mercaptopurina, l.-asparaginasa, clorambucilo e hidroxurea) y antimicrobianos (penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, tetraciclinas, glucopéptidos, nitrofurantoína e isoniazida), entre otros, se han descrito como causa de fiebre.



### Pruebas complementarias para la evaluación del paciente neutropénico febril.

Indicadas en la evaluación inicial	Otras pruebas eventualmente útiles
<b>Análisis:</b> Hemograma, ionograma, creatinina y otras pruebas de función hepática y renal	Determinación de la proteína C reactiva, procalcitonina, pruebas de coagulación y equilibrio ácido-base
<b>Exámenes microbiológicos:</b> Hemocultivo de sangre obtenida de una vena periférica y a través de las luces del catéter Urocultivo	Tinción de Gram y cultivo de muestras de cualquier foco accesible potencialmente infectado <sup>1</sup> Cultivo de frotis de las fosas nasales, faringe y recto <sup>2</sup> Aspiración o biopsia para citología, tinción de Gram, tinciones para hongos y cultivos de toda lesión cutánea o mucosa de aparición reciente Coprocultivo y prueba para detección de toxina de <i>Clostridium difficile</i> en heces (en caso de deposiciones diarreicas) ELISA para detección en sangre de galactomanano de <i>Aspergillus</i> Determinación de la antigenemia de citomegalovirus <sup>3</sup> Otras pruebas <sup>4</sup>
<b>Pruebas de diagnóstico por imagen:</b> Radiografía de tórax <sup>5</sup>	TC torácica <sup>6</sup> , de senos paranasales <sup>7</sup> , cerebral <sup>8</sup> o abdominal <sup>9</sup>

<sup>1</sup> Cualquier líquido biológico (orina, LCR, líquido pleural, punto de inserción del catéter si existe supuración) potencialmente infectado debe examinarse en búsqueda de eventuales microorganismos patógenos aunque no contenga leucocitos.

<sup>2</sup> El aislamiento de cualquiera de los siguientes microorganismos puede orientar tanto en la elección de pautas de descontaminación como de tratamiento antimicrobiano: 1) aislamiento de *Staphylococcus aureus* (resistente o no a la meticilina) o de *Aspergillus* spp. en un frotis nasal; 2) aislamiento de *Candida tropicalis*, de un bacilo gramnegativo multiresistente incluyendo *P. aeruginosa* o de un enterococo resistente a vancomicina. Si el paciente realiza profilaxis con fluconazol y se aísla *C. krusei* o *C. glabrata*, es aconsejable modificar la pauta de profilaxis.

<sup>3</sup> Eventualmente indicada en la neutropenia asociada al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

<sup>4</sup> Eventualmente pueden necesitarse pruebas específicas para detección de patógenos respiratorios (*Pneumocystis carinii*, micobacterias, *Legionella*, virus respiratorio sincitial) o del SNC (virus herpes simple, *Toxoplasma*) entre otras.

<sup>5</sup> En pacientes asintomáticos el rendimiento de la radiografía de tórax es muy bajo.

<sup>6</sup> La TC torácica es especialmente sensible para detectar signos (nódulos, cavitación con hemorragia perilesional) característicos de infección fúngica (*Aspergillus* u otro hongo filamentoso). Debe considerarse en todo paciente con fiebre persistente (>5-7 días) a pesar de la administración de antibacterianos o fiebre recurrente sin evidencia de foco séptico, falta de documentación microbiológica y radiografía de tórax normal o mínimamente patológica.

<sup>7</sup> Es más sensible que la radiografía y es la única exploración que permite observar adecuadamente los senos etmoidales y esfenoidales, así como documentar una eventual invasión ósea.

<sup>8</sup> En pacientes con foco neurológico, convulsiones o sospecha de zigomicosis.

<sup>9</sup> Para descartar la diseminación hepatoesplénica de una candidiasis sistémica.

**Pautas de tratamiento antimicrobiano empírico inicial.**

		Solidez y calidad de las recomendaciones
Monoterapia con uno de los siguientes antibióticos betalactámicos <sup>1</sup> :		A, II
Cefepima 2 g/8 h i.v. o Piperacilina-tazobactam 4-0,5 g/6 h i.v. o Meropenem o imipenem 1 g/8 h i.v.		
Indicaciones de terapia combinada	Modificaciones de la pauta estándar	
Presencia de signos de infección en la zona de inserción del catéter <sup>2</sup> o aparición de fiebre tras la manipulación de éste	Añadir un glucopéptido <sup>3</sup> : Vancomicina 1 g/12 h i.v. o Teicoplanina <sup>4</sup> 400 mg/24 h i.v.	A, II
Colonización por <i>S. aureus</i> resistente a meticilina <sup>3</sup>	Teicoplanina <sup>4</sup> 400 mg/24 h i.v.	A, II
Existencia de mucositis importante <sup>4</sup>		B, III
Existencia de clínica de infección focal <sup>7</sup> (excepto la infección del catéter)		A, II
Colonización por un bacilo gramnegativo no fermentador ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.)	Añadir un aminoglucósido <sup>5</sup> : Amikacina 15 mg/kg/24 h i.v., en dosis única diaria	B, III
Tratamiento con un betalactámico en el curso del mes previo		B, III
Paciente con sepsis grave, "shock" séptico o distrés respiratorio	Añadir un glucopéptido (vancomicina 1 g/12 h i.v. o teicoplanina <sup>4</sup> 400 mg/24 h i.v.) y un aminoglucósido (amikacina 15 mg/kg/24 h i.v., en dosis única diaria)	A, II
Paciente con alergia a los antibióticos betalactámicos	Iniciar tratamiento con la asociación de: aztreonam <sup>6</sup> 2 g/8 h i.v. o amikacina 15 mg/kg/24 h i.v. (en dosis única diaria) y un glucopéptido (vancomicina 1 g/12 h i.v. o teicoplanina <sup>4</sup> 400 mg/24 h i.v.)	B, III

<sup>1</sup> La elección entre los distintos betalactámicos mencionados debe hacerse de acuerdo con los patrones de sensibilidad de los microorganismos prevalentes en cada institución. No se ha incluido a la ceftazidima entre los betalactámicos de elección porque su actividad frente a microorganismos grampositivos es baja y en cualquier caso (empleada en régimen de monoterapia) es inferior a la de los antibióticos recomendados. En nuestro medio no es aconsejable emplearla en pautas de monoterapia. A pesar de la elevada frecuencia de infección por estafilococos coagulasa negativos, la mayoría de los autores consideran que no es necesario incluir un glucopéptido en el tratamiento antibiótico inicial (excepto en los casos que se mencionan en el apartado de "indicaciones de terapia combinada") porque la infección por estos microorganismos no suele ser grave y el tratamiento puede demorarse sin riesgo entre 48 y 72 horas hasta disponer del resultado de los hemocultivos.

<sup>2</sup> El catéter debe retirarse si existen criterios de sepsis grave o embolias sépticas.

<sup>3</sup> Detectado en los cultivos de vigilancia.

<sup>4</sup> Especialmente si el paciente ha recibido tratamiento con citarabina o con una fluoroquinolona para descontaminación intestinal.

<sup>5</sup> Se recomienda retirarlo a las 72 horas si los hemocultivos son negativos.

<sup>6</sup> Las tres primeras dosis de teicoplanina deben administrarse a intervalos de 12 horas.

<sup>7</sup> Incluyendo la existencia de lesiones cutáneas compatibles con ectima gangrenoso.

<sup>8</sup> En lugar del aminoglucósido puede emplearse ciprofloxacino si el paciente no está recibiendo una fluoroquinolona como pauta de descontaminación intestinal. Ciprofloxacino es el antibiótico de elección en caso de que exista insuficiencia renal o el paciente reciba otros fármacos nefrotóxicos. Considerar la retirada del aminoglucósido a las 72 horas si los hemocultivos son negativos.

<sup>9</sup> La alergia cruzada con aztreonam es muy rara, especialmente las formas graves de anafilaxia.



### Persistencia de la fiebre a los tres a cinco días de tratamiento antibiótico<sup>1</sup>.

Resultados de los cultivos	Pauta recomendada
Positivos	<p>Adecuar el tratamiento al antibiograma del microorganismo aislado</p> <p>Retirar el catéter si existen signos de infección en el área de inserción<sup>2</sup></p> <p>Si se aísla un bacilo gramnegativo no fermentador (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> spp. o <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, entre otros) considerar la adición de amikacina o de ciprofloxacino<sup>3</sup> en función del antibiograma</p> <p>Si en dos o más hemocultivos se aíslan estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina debe añadirse un glucopéptido (si no se incluyó en el tratamiento inicial) y plantearse la sustitución del catéter<sup>4</sup></p>
Negativos <sup>5</sup>	<p>Añadir un aminoglucósido, un glucopéptido o ambos, si no los llevaba en la pauta inicial y aparece clínica de infección focal o progresiva o criterios de sepsis grave</p> <p>En caso de aparición de dolor en el hemiabdomen derecho (posible tiflitis) o perianal, o de gingivitis necrotizante, si el paciente está recibiendo cefepima, es aconsejable la adición de metronidazol (500 mg/8 h oral o i.v.)</p>

<sup>1</sup> Por término medio, si la evolución es favorable, la fiebre desaparece en el curso de los primeros cinco días de tratamiento. Si la situación del paciente se deteriora antes del tercer día es necesario replantearse de inmediato el tratamiento inicial.

<sup>2</sup> Si no es posible o no se considera necesaria la retirada del catéter, es aconsejable perfundir el antibiótico alternativamente por cada una de las luces y después de la administración no utilizar esta luz durante varias horas, dejando el antibiótico en su interior junto con heparina.

<sup>3</sup> En caso de que no lo esté recibiendo como pauta de descontaminación intestinal.

<sup>4</sup> Si la pauta de tratamiento empírico inicial ya incluía el glucopéptido o el estafilococo aislado es sensible al betalactámico utilizado, podría añadirse rifampicina y un aminoglucósido. Sin embargo, es preferible retirar el catéter. Si no existen signos inflamatorios locales puede considerarse la sustitución a través de una guía.

<sup>5</sup> Si no se documenta la existencia de infección bacteriana es necesario repetir las pruebas analíticas y radiológicas mencionadas en Tabla 5. Considerar otras causas de fiebre no infecciosa (Tabla 4), de infección no bacteriana (candidiasis crónica diseminada, infección por *Aspergillus* u otro hongo, citomegalovirus, herpes simple, enterovirus, virus respiratorios) o de infección por micobacterias o por *Clostridium difficile*.

### Fiebre persistente a los cinco a siete días de tratamiento antibiótico o segundo episodio febril.

- Considerar la adición de anfotericina B desoxicolato<sup>1</sup> 0,5-1 mg/kg/día
- Considerar la administración de G-CSF o de GM-CSF (Tabla 10)
- Considerar el cambio del catéter
- En caso de infección perianal (celulitis), la intervención quirúrgica es peligrosa en la fase de neutropenia y trombocitopenia. Sólo debe considerarse el desbridamiento si la infección progresa localmente o el paciente sufre una sepsis grave sin respuesta al tratamiento antibiótico. La tiflitis u otras formas de colitis necrotizante pueden requerir también cirugía.
- Reevaluar al paciente repitiendo las pruebas mencionadas en la Tabla 5. Considerar otras causas de fiebre no infecciosa (Tabla 4), de infección no bacteriana (candidiasis crónica diseminada, infección por *Aspergillus* u otro hongo, citomegalovirus, herpes simple, enterovirus, virus respiratorios) o de infección por micobacterias o por *Clostridium difficile*.

<sup>1</sup> La adición de tratamiento antifúngico empírico está particularmente indicada si el paciente tiene: 1) dolor a la palpación de los senos paranasales, lesiones ulceradas en la mucosa nasal, infiltrados pulmonares que aparecen durante el tratamiento antibiótico, dolor retroesternal sugestivo de esofagitis o lesiones cutáneas, o 2) si la fiebre persiste o reaparece durante la fase de recuperación de la neutropenia (posible candidiasis hepatoesplénica). Por el contrario, si el paciente está recibiendo profilaxis con dosis altas de fluconazol, no se ha hallado *Candida* en los cultivos de vigilancia de los frotis de las mucosas y se prevé la pronta recuperación de la neutropenia, la indicación de comienzo empírico de tratamiento con anfotericina B es discutible. Si la creatinina es superior a 2 mg/dl o el paciente tiene antecedentes de intolerancia o de efectos secundarios es aconsejable comenzar el tratamiento con una formulación lipídica de anfotericina.



### Duración del tratamiento antibiótico después de la apirexia.

Cifra de neutrófilos y situación clínica	Duración del tratamiento
Paciente clínicamente estable, sin foco aparente de infección ni mucositis importante	
Neutrófilos >500/ $\mu$ l	Completar un mínimo de 7 días de tratamiento. El antibiótico puede pasarse a vía oral (cef-tibuteno, cefixima, amoxicilina-ácido clavulánico) <sup>1</sup> y retirarse a los 5 días de apirexia <sup>2</sup>
Neutrófilos 100-500/ $\mu$ l	Si el paciente recibe una fluoroquinolona oral como pauta de descontaminación intestinal el tratamiento antibiótico parenteral puede retirarse a los 5-7 días de la defervescencia <sup>2,3</sup> ; de lo contrario es aconsejable mantenerlo hasta que la cifra de neutrófilos sea superior a 500/ $\mu$ l
Existencia de inestabilidad clínica, infección focal, mucositis importante o neutrófilos <100/ $\mu$ l	Mantener el tratamiento antibiótico hasta que la cifra de neutrófilos sea superior a 500/ $\mu$ l y las manifestaciones clínicas se hayan resuelto

<sup>1</sup> Otras alternativas de tratamiento antibiótico por vía oral son las fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino o ciprofloxacino) en caso de que el paciente no las esté recibiendo como pauta de profilaxis.

<sup>2</sup> Existen algunas situaciones en que el tratamiento debe prolongarse, entre ellas: 1) si se han aislado estafilococos coagulasa negativos o corinebacterias en los hemocultivos y no se retiró el catéter, el tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 7 días, y si el catéter se sustituyó por otro, el tratamiento puede retirarse al quinto día de la defervescencia; 2) si se documentó la existencia de bacteriemia por *S. aureus*, el tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 14 días. Además, es aconsejable realizar cultivos de frotis nasales para descartar el estado de portador de *S. aureus*. Si los cultivos son positivos debe realizarse tratamiento con mupirocina tópica.

<sup>3</sup> Si se practican coprocultivos de vigilancia durante el tratamiento y se aísla *P. aeruginosa* resistente a las fluoroquinolonas empleadas en la descontaminación intestinal, el tratamiento debe mantenerse hasta que la cifra de neutrófilos sea superior a 500/ $\mu$ l.

### Otras medidas terapéuticas.

Problema clínico	Tratamiento
Temperatura superior a 38 °C en un paciente con insuficiencia cardiaca o anemia	Considerar la administración de antitérmicos <sup>1</sup> : paracetamol 600 mg/4-6 h o naproxeno <sup>2</sup> 250 mg/12 h
Neutropenia importante (<100/ $\mu$ l) o persistente (>10 días)	
Infección microbiológicamente documentada que no responde al tratamiento antibiótico apropiado	Considerar la adición de factores estimulantes de colonias, G-CSF (filgrastim, lenograstim) 2-5 $\mu$ g/kg/día, o GM-CSF (molgramostin) y mantenerlos hasta que la cifra de neutrófilos sea >500/ $\mu$ l
Neumonía, sinusitis o celulitis graves	
Criterios de sepsis grave (ver Tabla 11)	Considerar la transfusión de granulocitos
Infección fúngica diseminada	
Diátesis hemorrágica agravada por el déficit de vitamina K secundario al tratamiento con antibióticos de amplio espectro <sup>3</sup>	Considerar la administración de vitamina K por vía oral

<sup>1</sup> La disminución de la fiebre con el empleo de antitérmicos dificulta la valoración de la respuesta al tratamiento antimicrobiano. En lo posible deben evitarse, salvo en aquellos pacientes en que la demanda metabólica impuesta por el aumento de temperatura represente un riesgo importante.

<sup>2</sup> Algunos autores consideran que la desaparición o mejoría de la fiebre con el empleo de naproxeno o indometacina, en pacientes que no responden al paracetamol, puede diferenciar la fiebre neoplásica de la infecciosa.

<sup>3</sup> Los antibióticos pueden eliminar las bacterias de la flora colónica que sintetizan menaquinonas.



**Categorías que reflejan la solidez y calidad de los resultados en que se han basado las recomendaciones.**

Categoría	Definición
<b>Solidez de los resultados:</b>	
A	Existe un número importante de resultados que recomiendan la utilización
B	Existe un número moderado de resultados que recomiendan la utilización
C	Sólo existe un número limitado de resultados que recomiendan o contraindican la utilización
D	Existe un número moderado de resultados que contraindican la utilización
E	Existe un número importante de resultados que contraindican la utilización
<b>Calidad de los resultados:</b>	
I	Los resultados obtenidos recomendando o contraindicando la utilización proceden de al menos un ensayo clínico adecuadamente controlado y aleatorizado
II	Los resultados obtenidos recomendando o contraindicando la utilización proceden de al menos un ensayo clínico bien diseñado aunque no aleatorizado, de estudios analíticos de casos y controles o de cohortes (preferiblemente multicéntricos), de múltiples estudios de series temporales, o de resultados excepcionales obtenidos en estudios de experimentación no controlados
III	Se recomienda o contraindica la utilización a partir de la opinión de expertos reconocidos, de la experiencia clínica, de estudios descriptivos o de los informes elaborados por comités de expertos

**Condiciones que definen la situación de bajo riesgo en el paciente neutropénico con fiebre.**

- Duración esperada de la neutropenia (<1000/ $\mu$ l) menor de 10 días
- Edad menor de 60 años
- Sin criterios de sepsis grave<sup>1</sup>
- Ausencia de:
  - Foco clínico aparente
  - Comorbilidad (diabetes mellitus, insuficiencia renal, hepatopatía crónica)
  - Infección documentada en un episodio previo de neutropenia
  - Otras causas de inmunosupresión<sup>2</sup>
  - Neoplasia no controlada (leucemia aguda que no se halla en remisión completa o tumor sólido que progresa a pesar de la quimioterapia)
- Entorno social y económico favorable

<sup>1</sup> La sepsis grave se define por la existencia de uno o más de los siguientes criterios: signos de hipoperfusión cutánea, datos clínicos o biológicos de disfunción de un órgano, hipotensión (presión arterial sistólica <90 mm/Hg o reducción >40 mm/Hg del valor inicial) o acidosis láctica.

<sup>2</sup> Esplenectomía, tratamiento con dosis altas de corticosteroides ( $\geq 1$  mg/kg/día), tratamiento con fludarabina u otros análogos de las purinas, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

### Pautas de tratamiento antimicrobiano empírico del paciente con criterios de bajo riesgo .

Sin antecedentes de haber recibido  
tratamiento o profilaxis con fluoroquinolonas

Levofloxacin<sup>2</sup> 500 mg/24 h oral o i.v.  
Amoxicilina-ácido clavulánico<sup>2</sup> 825-175 mg/8 h oral  
o  
cefprozilo 500 mg/8 h  
asociados a  
ciprofloxacino, 750 mg/12 h oral

Con antecedentes de haber recibido tratamiento  
o profilaxis con fluoroquinolonas

Ceftriaxona 1-2 g/24 h i.v.  
Ceftibuteno 400 mg/24 h oral  
asociado o no a  
teicoplanina<sup>3</sup> 400 mg/24 h i.v.

<sup>2</sup> Sólo se dispone de evidencia clínica de eficacia con las pautas que incluyen levofloxacin, ciprofloxacino o amoxicilina-ácido clavulánico. Sin embargo, las restantes alternativas recomendadas tienen un espectro antibacteriano cuanto menos superponible. Hay que considerar que en nuestro medio alrededor del 20% de las cepas de *E. coli* son resistentes a las fluoroquinolonas.

<sup>3</sup> Las tres primeras dosis de teicoplanina deben administrarse a intervalos de 12 horas. La elección de una pauta que contenga teicoplanina es aconsejable si se considera que la infección puede proceder del catéter (fiebre sin foco aparente en un paciente que lleva un catéter de larga duración).



**Microorganismos aislados  
en pacientes neutropénicos**

Microorganismos	Número de aislamientos (%)
Gramnegativos	560 (47)
<i>E. coli</i>	213 (38)
<i>P. aeruginosa</i>	143 (26)
<i>Enterobacter/Klebsiella</i>	96 (17)
<i>Serratia</i> spp	18 (3)
<i>Proteus</i> spp	13 (2)
Anaerobios	30 (5)
Otros	47 (8)
Grampositivos	502 (42)
<i>S. epidermidis</i>	172 (34)
<i>S. aureus</i>	73 (15)
<i>Corynebacterium</i> spp	59 (12)
<i>S. viridans</i>	36 (7)
<i>S. pneumoniae</i>	18 (4)
<i>S. faecalis</i>	15 (3)
<i>Streptococcus</i> spp	87 (17)
Anaerobios	22 (4)
Otros	20 (4)
Hongos	123 (10)
<i>C. albicans</i>	33 (27)
<i>C. tropicalis</i>	13 (11)
<i>Candida</i> spp	22 (18)
<i>Aspergillus</i> spp	20 (16)
<i>Trichosporum</i> sp	8 (7)
Otros	27 (22)

## **Opciones posibles en la actualidad de antibioterapia empírica en pacientes neutropénicos**

### *Regímenes con aminoglicósidos*

Penicilina antipseudomonas más aminoglicósido  
Cefalosporina de tercera generación más  
aminoglicósido

### *Regímenes sin aminoglicósidos*

Cefalosporina de tercera generación sola  
Combinación de dos betalactámicos  
Carbapenemes solos o en combinación  
Quinolonas solas o en combinación  
Monobactámicos más vancomicina

## Mecanismos naturales de defensa

---

Piel

Tracto digestivo

Mucosa

Microorganismos anaerobios

Pulmón

Macrófagos

IgA

Inmunoglobulinas

Complemento y proteínas opsónicas

Leucocitos

Linfocitos

Monocitos

Granulocitos

---



## Episodios infecciosos por cada 1.000 días de neutropenia y relación con su severidad

Neutrófilos / mm <sup>3</sup>	Infecciones graves / 1.000 días de neutropenia
Hasta 100	43
101-500	19
500-1.000	10,5
1.001-1.500	3,7
1.500-2.000	3,9
Superior a 2.000	3,8

## Microorganismos frecuentes en pacientes neutropénicos

Bacterias	Hongos
<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>C. tropicalis</i>
Bacteria JK	<i>C. parapsilosis</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>T. glabrata</i>
<i>Streptococcus</i> sp	<i>Aspergillus</i> sp
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Mucor</i>
<i>E. coli</i>	<i>Trichosporon cutaneum</i>
<i>Klebsiella</i> sp	
<i>Enterobacter</i> sp	
<i>Aeromonas hydrophila</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Clostridium septicum</i>	



## Indicaciones del uso empírico de anfotericina B en persistencia de neutropenia

---

Fiebre de 7 días de evolución sin respuesta a los antibióticos antibacterianos

Sin otra causa de fiebre

Debilitación progresiva

Tratamiento con corticoides

Alimentación parenteral

Fiebre que responde a corticoides

Infiltrado pulmonar difuso sin hipoxemia inicial importante

Inexplicable y progresivo fallo hepático y/o renal

Cultivo de *Candida* en varias localizaciones

Cultivo de *Aspergillus* en una localización

Cateterización intravascular prolongada

---



## Métodos de prevención de la infección en pacientes con leucemia aguda

---

### A. Medidas generales

- Ambiente protegido
- Antibióticos profilácticos
- Transfusión de granulocitos
- Carbonato de litio
- Inmunoterapia inespecífica
- Gammaglobulina
- Inmunomoduladores

### B. Medidas específicas

- a) Antibacterianas
    - Vacuna antineumocócica
    - Vacuna antiseudomónica
    - Suero anti-J5
  - b) Antifúngicas
    - Ketoconazol
  - c) Antiprotozoarias
    - Cotrimoxazol
-

## **Causas de persistencia de la fiebre de origen obscuro**

---

Infección bacteriana resistente al tratamiento

Sobreinfección por un germen resistente al tratamiento

Sobreinfección por hongos

Infección no bacteriana (vírica o parasitaria)

Necrosis hística

Fiebre tumoral

Fiebre medicamentosa (opiáceos, etc.)

Fiebre por derivados de la sangre

---



## Principios generales para el manejo de la fiebre en pacientes neutropénicos

Evaluar al paciente al menos diariamente

Iniciar cuanto antes tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro

Si el paciente es portador de un catéter venoso sacar hemocultivos por el catéter y por una vena periférica

Si el paciente sigue febril, añadir vancomicina y monitorizar estrechamente su curso clínico por si fuera necesario modificar el régimen antibiótico inicial

Continuar con este tratamiento empírico si el paciente tiene neutropenia prolongada (de más de siete días), especialmente si continúa con fiebre

Añadir anfotericina B empíricamente si continúa febril tras cinco días de tratamiento antibiótico o si reaparece la fiebre

Retirar el tratamiento antibiótico cuando la cifra de neutrófilos sea superior a 500/ml si el paciente es de alto riesgo, o cuando esta cifra esté aumentando si el paciente es de bajo riesgo

Aunque en la mayoría de los pacientes es adecuado mantener el tratamiento 10-14 días, los pacientes con un foco residual de infección o con micosis invasivas (por ejemplo, candidiasis hepatoesplénica) necesitan un tratamiento más prolongado

Lavarse las manos cuidadosa y frecuentemente antes y después de manejar a estos pacientes.