

## TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO DE LOS PACIENTES CON FIEBRE Y NEUTROPENIA

- Iniciar siempre un tratamiento que incluya un betalactámico activo frente a *P. aeruginosa* (AI). Las pautas de tratamiento aquí recomendadas están basadas en la evidencia científica y en la epidemiología local. **El tratamiento antibiótico debe administrarse inmediatamente, indicándolo a la enfermera responsable además de prescribirlo electrónicamente.**
- La elección del tratamiento debe estar orientada a **minimizar** el desarrollo de **resistencias** bacterianas, evitando tratamientos combinados o de mayor espectro cuando no sea necesario.
- Es importante conocer el espectro de actividad de los principales antibióticos utilizados (anexo 1), su dosificación correcta y la necesidad de monitorizar de niveles plasmáticos (azoles, la vancomicina y en ocasiones los aminoglucósidos).
- La elección de la pauta para tratar a un paciente concreto se debe realizar en base a:
  - Situación de gravedad clínica: valorar si el paciente tiene sepsis o shock séptico (Anexo 2).
  - Focalidad clínica: la focalidad de la infección, si la hay, nos puede orientar a elegir un betalactámico u otro en función de su espectro antibacteriano (tabla 1, 2 y 3).
  - Criterios epidemiológicos: epidemiología local y riesgo individual de infección por bacterias multirresistentes (MR), considerando:
    - Antecedentes de colonización o infección previa por bacterias multirresistentes.
    - Tratamientos antibióticos recibidos, especialmente en el mes previo.
    - Factores de riesgo de *P. aeruginosa* DTR (colonización o infección previa, TPH alogénico, ingreso en UCI en el mes previo, tratamiento antibiótico en el mes previo, neumonía).
    - Factores de riesgo de infección por *S. maltophilia*: considerar esta etiología en pacientes que hayan recibido tratamiento prolongado previo con meropenem, especialmente en fiebre con focalidad respiratoria o CVC, o en pacientes con infección/colonización previa.
  - Riesgo individualizado de toxicidad e interacciones.

### Tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril sin focalidad (tabla 1)

| Síndrome                   | Tratamiento elección                              | Consideraciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fiebre sin foco sin sepsis | Cefepima o piperacilina-tazobactam en monoterapia | Pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>Bajo riesgo de bacterias MR</b> (no ingresos previos, sin colonización o infección previa por bacterias resistentes, sin tratamiento antibiótico en el último mes).</li> <li>-<b>Neutropenia febril ambulatoria</b>, en general enfermedades de menor riesgo infección grave durante la neutropenia (linfoma, mieloma múltiple, LLC).</li> <li>-<b>Sospecha clínica de fiebre no infecciosa</b> (p.e. fiebre durante el tratamiento con citarabina) mientras se descarta el diagnóstico de infección.</li> </ul> <b>Priorizar en general cefepima sobre piperacilina-tazobactam</b> en ausencia de insuficiencia renal por su menor espectro e impacto en la microbiota. |
|                            | Piperacilina-tazobactam + amikacina <sup>1</sup>  | -Pacientes con <b>riesgo de bacterias MR</b> : ingresos en los últimos 3 meses, colonización o infección previa por bacterias MDR, tratamiento antibiótico en el último mes, pacientes ya ingresados con neutropenia febril.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                                      |          |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                      |          | Meropenem                                                                                                                         | -Antecedentes de <b>infección o colonización por enterobacteriales productoras de BLEE o resistentes a piperacilina-tazobactam.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                      |          | + Vancomicina                                                                                                                     | - <b>No indicada en el régimen inicial de forma rutinaria</b> en pacientes estables sin datos de infección del catéter.<br>-Valorar añadirlo en pacientes 1) Con <b>mucositis grado III-IV</b> , especialmente si recibían tratamiento con cefalosporinas o quinolonas; 2) <b>Colonizados por <i>S. aureus</i> resistente a meticilina</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Alergia betalactámicos</b>                                                                        | <b>a</b> | Cefepima + amikacina <sup>1</sup><br>Meropenem +/- amikacina <sup>1</sup><br>Aztreonam + amikacina <sup>1</sup>                   | -Solicitar evaluación por la Unidad de Alergia al ingreso o tan pronto sea posible si no se hizo antes.<br>-En la <b>mayoría de los alérgicos a penicilina</b> , sin historia de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) se pueden utilizar <b>cefepima o meropenem</b> .<br>-En caso de alergia confirmada a penicilina con historia de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) o si no se puede descartar alergia a todos los betalactámicos, utilizar sería aztreonam + amikacina.                                                                                                                                                      |
| <b>Infección o colonización reciente (&lt;3 meses) por bacterias gramnegativas multirresistentes</b> |          | -Betalactámico activo frente al microorganismo colonizante<br><br>+/- vancomicina<br><br>+/- metronidazol                         | -Indicado tratamiento empírico con un <b>betalactámico activo frente al microorganismo que coloniza, especialmente en pacientes graves, con foco abdominal/perianal o mucositis grado &gt;2</b> (ver Anexo VI).<br>-Añadir vancomicina cuando se usen betalactámicos con actividad limitada frente a grampositivos (ej. ceftazidima avibactam o ceftolozano-tazobactam), especialmente en pacientes con mucositis<br>-Añadir <b>metronidazol cuando se usen betalactámicos con actividad limitada frente a anaerobios</b> (ceftazidima avibactam o ceftolozano-tazobactam) especialmente en foco abdominal.<br>-Consultar a un experto en E. Infecciosas |
| <b>Fiebre recurrente (tras &gt; 48 h de apirexia) bajo tratamiento antibiótico actual o reciente</b> |          | -Cefepima + amikacina <sup>1</sup><br><br>-Piperacilina-tazobactam + amikacina <sup>1</sup><br><br>-Meropenem<br><br>-Vancomicina | -Tratamiento previo con piperacilina-tazobactam, ausencia de foco abdominal/perianal y estabilidad<br>-Tratamiento previo con cefepima o meropenem y estabilidad<br><br>-Tratamiento previo con piperacilina-tazobactam y foco abdominal/perianal ó inestabilidad<br>-Valorar añadirla en pacientes con foco abdominal/perianal con sospecha de bacteriemia de brecha por <i>Enterococcus</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                       |

<sup>1</sup>Suspenderla a las 48 h si el hemocultivo es negativo. Evitar en caso de insuficiencia renal

### Tratamiento antimicrobiano en los pacientes con neutropenia febril con focalidad (tabla 2)

| Síndrome clínico                                                                                                                                                                                                                                                               | Tratamiento de elección                                                                                                                               | Consideraciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infección del CVC</b><br>*La mayoría cursan sin signos locales de infección. Sospecharla en ausencia de otro foco, malfunción, o fiebre relacionada con la manipulación del catéter.<br>*Para el manejo dirigido según la etiología consultar el apartado 3.2 de esta guía. | <b>-Piperacilina-tazobactam o cefepima + vancomicina:</b><br><br><b>- Meropenem + vancomicina</b><br><br><b>- Aztreonam + amikacina + vancomicina</b> | <b>-Cefepima</b> si bajo riesgo de infecciones por bacterias resistentes (no ingresos en los últimos 3 meses, ausencia de colonización o infección por bacterias resistentes, no haber recibido tratamiento antibiótico en el último mes) en pacientes) o pacientes con enfermedades hematológicas de tratamiento ambulatorio.<br><b>-Meropenem</b> si antecedentes de infección o colonización por enterobacteriales resistentes a piperacilina-tazobactam o tratamiento previo en el mismo ingreso con piperacilina-tazobactam.<br><br>-Pacientes alérgicos a penicilina con historia de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) o alergia confirmada a todos los betalactámicos. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Añadir tratamiento antifúngico:</b><br><br><b>-Fluconazol</b><br><br><b>-Caspofungina</b>                                                          | -Sospecha clínica de candidemia* (fiebre recurrente durante tratamiento antibacteriano, tratamiento concomitante con esteroides, etc).<br><b>- Fluconazol</b> (12 mg/kg/d) en pacientes estables que no hayan recibido azoles previamente.<br><b>- Caspofungina</b> en pacientes con shock séptico o tratamiento previo con azoles.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Indicaciones de retirada del CVC</b>                                                                                                               | -Catéter venoso central transitorio: deben retirarse siempre si sospecha de BRC.<br>-Catéter permanente (PICC o Hickmann): valorar beneficio/riesgo de canalizar un nuevo CVC<br>-Retirar siempre lo antes posible si hay sospecha de BRC complicada: shock séptico, infección local (tunelitis, tromboflebitis, infección de la inserción), émbolos sépticos secundarios pulmonares y/o endocarditis, presencia de dispositivos o prótesis intravasculares, fiebre persistente.                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Neumonía</b>                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>-Cefepima o piperacilina-tazobactam + levofloxacin</b><br><br><b>-Meropenem + levofloxacin</b>                                                     | <b>-Cefepima</b> si bajo riesgo de infecciones por bacterias resistentes (no ingresos en los últimos 3 meses, ausencia de colonización o infección por bacterias resistentes, no haber recibido tratamiento antibiótico en el último mes) en pacientes) o pacientes con enfermedades hematológicas de tratamiento ambulatorio. Tener en cuenta su mayor actividad frente a <i>S. pneumoniae</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                       |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <b>-Aztreonam + levofloxacin</b>                                                                                                | <p>- Si antecedentes de infección o colonización por enterobacteriales resistentes a piperacilina-tazobactam o tratamiento previo en el mismo ingreso con piperacilina-tazobactam.</p> <p>-En pacientes alérgicos a penicilina con historia de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) o con alergia a todos los betalactámicos.</p>                                                                                                                                                                                                             |
|                                       | <b>+ Voriconazol o isavuconazol:</b>                                                                                            | <p>-En <b>pacientes de alto riesgo</b> (leucemia aguda, TPH pre-prendimiento o con EICR) ó si <b>sospecha clínica de aspergilosis invasora</b> (dolor pleurítico, hemoptisis, fiebre persistente previa sin respuesta al tratamiento antibacteriano, infección vírica previa...) o radiológica (imágenes características).</p> <p>-<b>Isavuconazol</b> en pacientes con insuficiencia renal moderada-severa (aclaramiento de creatinina calculado &lt;50 mL/min) y en pacientes en tratamiento con sirolimus u otro inductor del CYP34A (tabla 13).</p> |
|                                       | <b>+Cotrimoxazol</b>                                                                                                            | -En pacientes que no realizaran profilaxis para <i>P. jirovecii</i> con infiltrados difusos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                       | <b>+Ganciclovir</b>                                                                                                             | <p>- La neumonía por CMV es muy infrecuente actualmente con las estrategias de profilaxis/tratamiento anticipado.</p> <p>-Valorar tratamiento en receptores de TPH alogénico con infiltrados difusos si no ha habido monitorización adecuada de CMV.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                       | <b>+ Tratamiento antiviral frente a virus respiratorios (oseltamivir, ribavirina, nirmatrelvir/r, remdesivir)</b>               | <p>-La determinación de PCR múltiple de virus respiratorios es rápida y accesible por lo que el tratamiento suele ser dirigido.</p> <p>-Valorar tratamiento empírico si no hay disponibilidad técnica o la sospecha es alta con PCR en exudado nasofaríngeo negativa, en espera de broncoscopia.</p> <p>-Ver apartado 3.4 para tratamiento dirigido.</p>                                                                                                                                                                                                |
| <b>Infección perineal/perirrectal</b> | <p><b>-Piperacilina-tazobactam + amikacina</b></p> <p><b>-Meropenem</b></p> <p><b>-Aztreonam + amikacina + metronidazol</b></p> | <p>-Valoración por Cirugía si existe fluctuación, crepitación o necrosis, alteraciones importantes en las pruebas de imagen o falta de respuesta al tratamiento en las primeras 48 h.</p> <p>-Si antecedentes de infección o colonización por enterobacteriales resistentes a piperacilina-tazobactam o tratamiento previo en el mismo ingreso con piperacilina-tazobactam.</p> <p>-En pacientes alérgicos a penicilina con historia de hipersensibilidad inmediata</p>                                                                                 |

|                                                       |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       |                                                                                                                                                                                                               | grave (anafilaxia) o con alergia a todos los betalactámicos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Focalidad abdominal/enterocolitis neutropénica</b> | <b>-Piperacilina-tazobactam + amikacina</b><br><br><b>- Meropenem</b><br><br><br><b>- Aztreonam + amikacina + metronidazol</b><br><br><b>+ Caspofungina/anfotericina</b><br><br><br><b>+ Vancomicina oral</b> | -Si antecedentes de infección o colonización por enterobacteriales resistentes a piperacilina-tazobactam o tratamiento previo en el mismo ingreso con piperacilina-tazobactam.<br><br>-En pacientes alérgicos a penicilina con historia de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) o con alergia a todos los betalactámicos.<br>-Si sospecha de candidiasis invasora (colostasis progresiva, hepatoesplenomegalia dolorosa, fiebre persistente sin respuesta a antibacterianos con focalidad abdominal) y en pacientes graves. Para descartar definitivamente el diagnóstico es necesaria una prueba de imagen tras la recuperación de la cifra de neutrófilos.<br>-Si hay sospecha de infección por <i>C. difficile</i> (tratamiento antibiótico previo, afectación predominante de recto-sigma, infección previa...) en espera de la determinación urgente del GDH. |

**Tabla 3. Tratamiento de los pacientes con sepsis o shock séptico**

| Síndrome clínico                                                         | Tratamiento de elección                                                                                                                                                                                                   | Consideraciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sepsis o shock séptico sin focalidad</b>                              | El tratamiento del shock séptico se basa en <b>tres pilares</b> : control del foco, tratamiento antimicrobiano adecuado, y reanimación ( <b>Anexo V</b> )<br><br>-Meropenem + vancomicina + amikacina<br>+/- caspofungina | -Añadir <b>caspofungina</b> en pacientes de alto riesgo de infección fúngica (leucemia aguda, trasplante de progenitores hematopoyéticos) o portadores de CVC.                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Alergia a betalactámicos</b>                                          | -Meropenem + vancomicina + amikacina<br>-Aztreonam + amikacina + vancomicina<br><br><br>+/- caspofungina                                                                                                                  | -Si no hay historia de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) con penicilina.<br>-En caso de <b>alergia confirmada a penicilina</b> con historia de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) o si no se puede descartar alergia a todos los betalactámicos.<br>-Añadir <b>caspofungina</b> en pacientes de alto riesgo de infección fúngica (leucemia aguda, trasplante de progenitores hematopoyéticos) o portadores de CVC. |
| <b>Elevada sospecha de infección por <i>P. aeruginosa</i> (neumonía,</b> | -Utilizar dos antibióticos activos frente a <i>P. aeruginosa</i> : un <b>betalactámico no utilizado</b>                                                                                                                   | -En pacientes con sospecha de <i>P. aeruginosa</i> DTR (TPH alogénicos, ingreso en UCI en el mes previo,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                      |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ectima, flemón perianal, tiflitis)                                                                   | recientemente + <b>aminoglucósido ó quinolona</b> (foco respiratorio)<br>+ vancomicina<br>+/-caspofungina       | tratamiento antibiótico en el mes previo incluyendo meropenem) utilizar <b>ceftolozano-tazobactam a dosis altas</b> como betalactámico, teniendo en cuenta la escasa actividad frente a anaerobios (añadir metronidazol en foco abdominal/perianal)                                                                                                 |
| <b>Infección o colonización reciente (&lt;3 meses) por bacterias gramnegativas multirresistentes</b> | -Betalactámico activo frente al microorganismo colonizante + vancomicina +/-caspofungina<br><br>+/-metronidazol | -Indicado <b>tratamiento empírico con un betalactámico activo frente al microorganismo que coloniza (Anexo 3)</b> .<br>-Añadir metronidazol cuando se usen betalactámicos con actividad limitada frente a anaerobios (ceftazidima avibactam o ceftolozano-tazobactam) especialmente en foco abdominal.<br>-Consultar a un experto en E. Infecciosas |

\*En caso de candidemia en la que se sospeche un origen distinto del CVC (recuento temporal diferencial indiferente, *Candida no parapsilosis*, ausencia de signos de infección en el catéter, ausencia de nutrición parenteral, presencia de un foco alternativo como mucositis gastrointestinal grave o enterocolitis), podría considerarse conservar el CVC siempre que el paciente esté estable) Los hemocultivos deben repetirse en 48 horas, y retirar el CVC si son positivos.

## REEVALUACIÓN DEL PACIENTE A LAS 48-72 HORAS

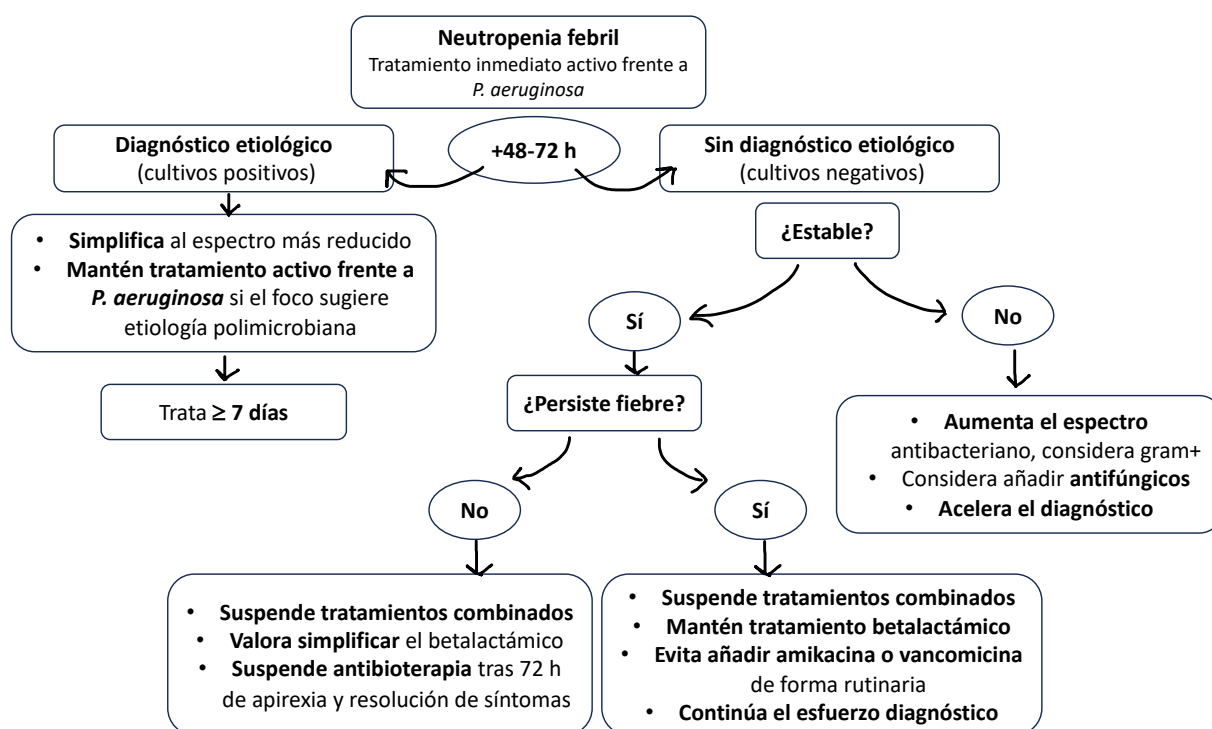
-A las 48-72 horas del inicio del tratamiento empírico debe reevaluarse al paciente teniendo en cuenta el aislamiento microbiológico (si lo hay) y la evolución clínica (figura 1):

-Si la fiebre más allá de 72 horas del inicio del tratamiento antimicrobiano empírico hay que repetir hemocultivos a las 48-72 horas de los primeros, y posteriormente si hay cambios en la evolución clínica o reaparición de fiebre tras defervescencia; y realizar pruebas de imagen dirigidas por la aparición de nuevos síntomas/signos de infección focal.

-En pacientes sin **diagnóstico etiológico** que continúan con fiebre **pero sin deterioro clínico**, recordar que la defervescencia puede demorarse hasta 5 días en pacientes hematológicos con neutropenia febril. La persistencia de fiebre por sí sola en pacientes estables sin signos ni síntomas de nueva focalidad raramente precisa de la modificación del tratamiento empírico pero siempre implica continuar evaluación diagnóstica. Específicamente **no está indicado añadir vancomicina ni amikacina sólo por fiebre persistente**.

-En caso de fiebre sin focalidad que persiste más allá de 96 horas aplicar el protocolo de neutropenia febril persistente.

Figura 1. Reevaluación del tratamiento antimicrobiano empírico inicial



ANEXO I: ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA HABITUAL DE LOS PRINCIPALES ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EN HEMATOLOGÍA

|                                  | Grampositivos                                                            | Gramnegativos                                                                                                                 | <i>Enterococcus</i> spp.                 | Anaerobios              |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Ceftriaxona</b>               | Estreptococos (incluido neumococo)<br><i>S. aureus</i> MS                | Enterobacterales                                                                                                              | No                                       | No                      |
|                                  |                                                                          | <i>P. aeruginosa</i><br>BLEE, ampC, EPC                                                                                       |                                          |                         |
| <b>Ceftazidima</b>               | Estreptococos (incluido neumococo)<br><i>S. aureus</i> MS                | Enterobacterales                                                                                                              | No                                       | No                      |
|                                  |                                                                          | <i>P. aeruginosa</i><br>BLEE, ampC, EPC                                                                                       |                                          |                         |
| <b>Cefepima</b>                  | Estreptococos (incluido neumococo)<br><i>S. aureus</i> MS                | Enterobacterales incl. ampC                                                                                                   | No                                       | No                      |
|                                  |                                                                          | <i>P. aeruginosa</i><br>BLEE, EPC                                                                                             |                                          |                         |
| <b>Ceftolozano-tazobactam</b>    | Estreptococos                                                            | Enterobacterales incluida ampC y BLEE (CTX-M, TEM)<br><i>P. aeruginosa</i><br>EPC, AmpC, BLEE-SHV                             | No                                       | No                      |
|                                  | Neumococo                                                                |                                                                                                                               |                                          |                         |
|                                  | <i>S. aureus</i> MS                                                      |                                                                                                                               |                                          |                         |
| <b>Ceftazidima avibactam</b>     | Estreptococos (incluido neumococo)<br><i>S. aureus</i> MS                | Enterobacterales incluida ampC, BLEE y EPC<br><i>P. aeruginosa</i>                                                            | No                                       | No                      |
| <b>Amoxicilina-clavulánico</b>   | Estreptococos (incluido neumococo S a penicilina)<br><i>S. aureus</i> MS | Enterobacterales incluida algunas BLEE                                                                                        | <i>E. faecalis</i>                       | Sí                      |
|                                  |                                                                          | <i>P. aeruginosa</i><br>AmpC, EPC<br><i>S. marcescens</i> /Enterobacter cloacae/K.aerogenes/Citrobacter freundii/P. stuartii. |                                          |                         |
| <b>Piperacilina-tazobactam</b>   | Estreptococos (incluido neumococo S a penicilina)<br><i>S. aureus</i> MS | Enterobacterales incluida algunas BLEE (si CMI≤4)                                                                             | <i>E. faecalis</i>                       | Sí                      |
|                                  |                                                                          | <i>P. aeruginosa</i><br>AmpC, EPC                                                                                             |                                          |                         |
| <b>Meropenem</b>                 | Estreptococos (incluido neumococo)<br><i>S. aureus</i> MS                | Enterobacterales incluida ampC y BLEE<br><i>P. aeruginosa</i>                                                                 | No                                       | Sí                      |
|                                  |                                                                          | EPC                                                                                                                           |                                          |                         |
| <b>Cipro y levofloxacino</b>     | Estreptococos<br><i>S. aureus</i> MS                                     | Enterobacterales incluida ampC, <i>P. aeruginosa</i>                                                                          | No                                       | No (sólo moxifloxacino) |
|                                  | Neumococo (sólo levofloxacino)                                           | EPC, BLEE                                                                                                                     |                                          |                         |
| <b>Vancomicina, teicoplanina</b> | Estreptococos (incluido neumococo)<br><i>S. aureus</i> MS* y MR          | No                                                                                                                            | <i>E. faecalis</i> * y <i>E. faecium</i> | No                      |

BLEE: betalactamasas de espectro extendido. CTX-M, TEM y SHV son distintos tipos de BLEE; AmpC: betalactamasas tipo ampC; EPC: enterobacterales productoras de carbapenemasas; MS: sensible a meticilina. MR resistente a meticilina. \*El tratamiento de elección es un betalactámico, no un glucopéptido, aunque sea activo



## Actividad de los betalactámicos frente a bacterias gramnegativas multirresistentes:

by  @guiaprioam

|                  | EB BLEE | EB ampC | EB-CR |       |      | PA-MDR | AB-MDR | SM | SARM |
|------------------|---------|---------|-------|-------|------|--------|--------|----|------|
|                  |         |         | KPC   | OXA48 | NDM1 |        |        |    |      |
| Piperacilina/tzb |         |         |       |       |      |        |        |    |      |
| Ertapenem        |         |         |       |       |      |        |        |    |      |
| Meropenem        |         |         |       |       |      |        |        |    |      |
| Colistina        |         |         |       |       |      |        |        |    |      |
| Ceftolozano/tzb  |         |         |       |       |      |        |        |    |      |
| Ceftazidima/avi  |         |         |       |       |      |        |        |    |      |
| Aztreonam/avi    |         |         |       |       |      |        |        |    |      |
| Meropenem/vab    |         |         |       |       |      |        |        |    |      |
| Imipenem/releb   |         |         |       |       |      |        |        |    |      |
| Cefiderocol      |         |         |       |       |      |        |        |    |      |
| Eravaciclina     |         |         |       |       |      |        |        |    |      |
| Plazomicina      |         |         |       |       |      |        |        |    |      |
| Delafoxacino     |         |         |       |       |      |        |        |    |      |

EB-BLEE: Enterobacterias productoras de BLEE

EB-ampC: Enterobacterias productoras de ampC

EB-CR: Enterobacterias productoras de carbapenemasas

PA-MDR: *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente

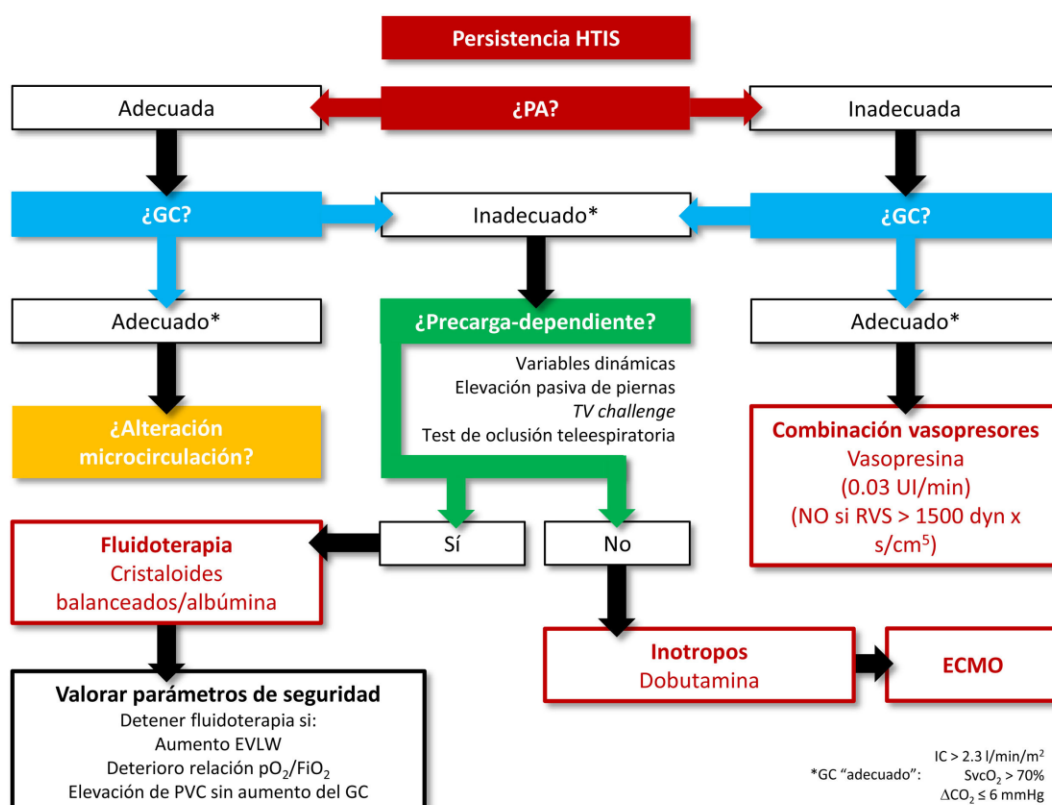
AB-MDR: *Acinetobacter baumannii* multirresistente

SM: *Stenotrophomonas maltophilia*

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

## ANEXO 2. MANEJO DE LA SEPSIS Y EL SHOCK SÉPTICO.

| PACIENTE EN URGENCIAS/PLANTA                                                                                                                                                               | PACIENTE EN UCI                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sospecha de SEPSIS:</b>                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                               |
| sospecha de infección + disfunción de órganos                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Evaluación individualizada:<br>Evolución SIRS, biomarcadores...<br>Revisión resultados microbiológicos<br>Diagnóstico diferencial con otras causas de fiebre, SIRS o disfunción de órganos |                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Hipoperfusión Tisular Inducida por Sepsis (HPTIS)</b><br>PAS <90 mmHg o caída de 40 mmHg y/o<br>Lactato $\geq 4$ y/o<br>Alteración de la conciencia, de la perfusión cutáneo o diuresis |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Diagnóstico diferencial alteraciones hemodinámicas:<br>arritmias, otras causas de shock, fármacos, interacciones respirador....                                                            |                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>RESUCITACIÓN INICIAL</b>                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Inicio de cristaloides balanceados 30 cc/Kg (3 h)<br>Noradrenalina si no se alcanza el objetivo                                                                                            | Monitorización hemodinámica: Ecocardiografía TT, Variación del Volumen Sistólico, Variación Presión de Pulso o maniobra de elevación pasiva de piernas.<br>Cristaloides balanceados 250-500 cc y valorar respuesta<br>Inicio de noradrenalina |
| Resolución HPTIS: detener resolución y continuar vigilancia                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                               |



## **TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL SHOCK SÉPTICO**

- **SOPORTE DE ÓRGANOS**

- Oxigenoterapia/TAFN/VMI

- Reemplazo renal

- **TRATAMIENTO PREVENTIVO**

- Úlceras estrés

- Trombosis venosa profunda

- **CONTROL GLUCEMIA**

- **CORTICOIDES:** si noradrenalina  $\geq 0,25\text{mcg/Kg/h}$  durante  $\geq 4$  h.

- Hidrocortisona 200 mg/día durante 7 días o hasta retirada amins.

### ANEXO 3. INDICACIÓN EMPÍRICA DE NUEVOS BETALACTÁMICOS EN PACIENTES COLONIZADOS POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

-En pacientes con **infección o colonización reciente (<3 meses) por bacterias gramnegativas multirresistentes** está indicado el tratamiento empírico con un betalactámico activo frente al microorganismo que coloniza, especialmente en pacientes graves, con foco abdominal/perianal o mucositis grado >2.

-El tratamiento debe **incluir otro fármaco activo frente a estreptococos** cuando se usen betalactámicos con actividad limitada frente a grampositivos (ej. ceftazidima avibactam o ceftolozano-tazobactam), especialmente en pacientes con mucositis; **y frente a anaerobios** en caso de foco abdominal perianal cuando se usen betalactámicos con actividad limitada frente a anaerobios (ceftazidima avibactam o ceftolozano-tazobactam) especialmente en foco abdominal.

| Microrganismo colonizante                                                                                 | Elección                                                                                                                                        | Alternativa                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Enterobacterales productoras de BLEE</b>                                                               | Meropenem                                                                                                                                       | Piperacilina-tazobactam + amikacina                               |
| <b>Enterobacterales productoras de amp-C</b>                                                              | Cefepima                                                                                                                                        | Meropenem (pacientes graves)                                      |
| <b>Enterobacterales productoras de carbapenemasas</b><br><b>-KPC</b><br><br><b>-OXA-48</b><br><b>-MBL</b> | - Ceftazidima-avibactam o meropenem-vaborbactam<br><br>-Ceftazidima-avibactam<br>-Aztreonem-avibactam ó<br>ceftazidima-avibactam +<br>aztreonam | -Imipenem-relebactam, cefiderocol<br>-Cefiderocol<br>-Cefiderocol |
| <b><i>P. aeruginosa</i> DTR</b>                                                                           | Ceftolozano-tazobactam (dosis altas)                                                                                                            | Ceftazidima-avibactam                                             |