

Neutropenia Febril: una revisión del tema

Dr. Harrys A. Torres

Resumen

La neutropenia febril en pacientes con cáncer es una complicación frecuente de la quimioterapia. Mientras las intervenciones diagnósticas y terapéuticas han avanzado en las últimas décadas; el aumento del número de afectados, los cambios en el espectro microbiano y el incremento de resistencia a antibióticos, continúan siendo problemáticos, por lo que su manejo puede variar ampliamente. En general, su tratamiento ha mejorado notablemente la sobrevida de estos pacientes en años recientes, especialmente en el campo de las infecciones bacterianas.

Palabras claves

Fiebre, neutropenia, infección, cáncer.

Title

Febrile neutropenia: an overview

Abstract

Febrile neutropenia in cancer patients is among the most serious complications related to chemotherapy, and is also among the most common. While diagnostic and therapeutic interventions have improved greatly over the last decades, increases in the number of patients with neutropenia, changes in the etiologic agents involved, and growing antibiotic resistance have continued to be problematic, consequently the management of this complication can vary widely. In general the management of febrile neutropenia has improved greatly in recent years, especially in the field of bacterial infections.

Key words

Fever, neutropenia, infection, cancer.

Consideraciones generales

La neutropenia febril es una entidad común en el manejo de personas afectadas con enfermedades hematológicas.¹ Es definida como un conteo absoluto de neutrófilos < 1000/ml, siendo $\leq 500/\text{mL}$ de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos $\leq 100/\text{ml}$.² Su duración también es otro factor importante asociado con el riesgo de infecciones severas en inmunocomprometidos.^{2,5} Por otro lado, se define fiebre como la temperatura oral $> 38,3^\circ \text{C}$ (101°F) en ausencia de causas ambientales obvias; o $\geq 38,0^\circ \text{C}$ ($100,4^\circ \text{F}$) por al menos una hora.² Entre el 30-60% de pacientes neutropénicos que presentan fiebre, se les detecta una infección establecida u oculta.^{2, 5,8} Así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes.^{6, 8}

Numerosos patrones de fiebre han sido asociados con varias enfermedades infecciosas y no infecciosas, pero no existen patrones patognomónicos ni tampoco algún grado de fiebre claramente asociado con infecciones específicas en pacientes inmunocomprometidos.⁹ Además, quienes están profundamente inmunocomprometidos pueden, aunque rara vez, estar afebriles y presentar infecciones locales serias o sistémicas.^{2,4} La fiebre también puede estar suprimida o disminuida por agentes inmunosupresores que

sean parte del régimen terapéutico, especialmente los esteroides suprarrenales y drogas anti-inflamatorias no esteroideas. Sin embargo, los pacientes con infección usualmente tienen fiebre a pesar del uso de éstos agentes.⁴ Una de las decisiones más importantes con respecto al paciente inmunocomprometido es determinar si la fiebre requiere una evaluación urgente con rápida instauración de terapia antimicrobiana empírica.^{4, 6}

En general, el manejo de la neutropenia febril ha mejorado dramáticamente la sobrevivencia de estos pacientes, con una mortalidad atribuible a infecciones bacterianas, de 90% en la década de los sesentas a menos del 10% en los noventas.¹⁰

Evaluación inicial del paciente con neutropenia febril

La evaluación inicial del paciente neutropénico febril debe empezar con un buen interrogatorio, para obtener información sobre el estado del cáncer subyacente, así como la naturaleza, ciclo y curso de quimioterapia recibida. Además, es de suprema importancia establecer si el paciente está recibiendo, profiláctica o empíricamente, antibióticos, esteroides suprarrenales, agentes inmunosupresores (Ej., ciclosporina, tacrolimus), factores estimulantes de colonia (Ej., G-CSF, GM-CSF). También, es conveniente investigar sobre antecedentes de alergias a drogas, previos procesos infecciosos y comorbilidad con enfermedades que pueden aumentar el riesgo de infecciones severas (Ej., diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica). Es preciso un cuidadoso examen físico con particular atención en áreas que pudiesen ocultar la infección, como la cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región perineal incluyendo el ano, piel, sitios de aspiración de médula ósea, ojo (fondo de ojo), sitios de venopunción, catéteres, y tejido periungueal.^{2, 5} También, debe considerarse la presencia de infecciones concurrentes en otros pacientes hospitalizados en la misma área.¹¹

Al menos dos muestras de hemocultivos para bacterias y hongos deben ser tomados en todos los pacientes. Si el paciente tiene un catéter endovenoso, al menos una muestra debe ser tomada a través del catéter y otra de sangre periférica. Para pacientes con catéteres multilumen, un cultivo debe ser obtenido de cada lumen, identificándolo claramente en la botella del cultivo.^{2, 5} La detección de bacteremia se logra solamente entre el 19-40% de los pacientes neutropénicos febriles.^{8, 12, 14} El examen simple de orina puede ser de utilidad, pero debido a la ausencia de granulocitos, el examen microscópico de la orina puede ser normal en presencia de infección del tracto urinario. El urocultivo está indicado si el paciente presenta síntomas o signos de infección, catéter urinario o uroanálisis anormal.²

La mayoría de los pacientes con neutropenia febril presentan radiografía de tórax normal. No obstante, la realización de una radiografía de tórax es conveniente aún en ausencia de síntomas respiratorios, pues sirve como línea de base para comparar con próximos estudios radiológicos.^{2, 5} El examen de líquido cefalorraquídeo no es recomendado como un procedimiento de rutina, pero puede ser considerado si la infección del sistema nervioso central es sospechada, recordando que la inflamación meníngea y la pleocitosis pueden estar ausentes en pacientes neutropénicos con meningitis.² Adicionalmente, la hematología completa, pruebas de funcionalismo hepático y renal deben ser obtenidos como parte del plan de cuidado y vigilancia de toxicidad por drogas.² En presencia de diarrea, las heces deben ser examinadas para toxinas de *C. difficile* y enteropatógenos.² Es importante mencionar, que los fluidos o sitios accesibles con infección potencial deben ser aspirados o biopsiados si es posible, aplicándoles a las muestras obtenidas coloraciones específicas para bacterias, microbacterias y hongos.^{2, 5}

Las infecciones de partes blandas, las relacionadas a catéteres, las infecciones urinarias y la bacteremia, tienden a ser las infecciones más comúnmente encontradas en pacientes neutropénicos febriles.^{2, 15}

Algunos clínicos creen que en ausencia de un foco identificable de infección, la fiebre observada dentro de las seis horas de la administración de un hemoderivado, es poco probable que sea de origen infeccioso.² A pesar de esto y debido a las dificultades diagnósticas, los episodios febriles que sean temporalmente asociados con la administración de hemoderivados o con la administración de antineoplásicos, deben ser considerados potencialmente infecciosos y tratados como tal.⁵

Terapia antibiótica empírica

Las bacterias conforman el 85-90% de los patógenos asociados con fiebre en pacientes inmunosuprimidos.¹⁶ La administración empírica de antibióticos es necesaria en pacientes neutropénicos febriles, porque actualmente no existen pruebas diagnósticas disponibles lo suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar o excluir la causa microbiana de la fiebre.^{2,17} En general, el manejo del paciente neutropénico, se realiza a base de antibióticos contra un conjunto de potenciales patógenos a los que el paciente resulta vulnerable en el período de inmunosupresión. Cuando estos pacientes desarrollan fiebre, un régimen antibacteriano de amplio espectro debe ser iniciado rápidamente de forma intravenosa y a las dosis terapéuticas máximas.^{2, 5, 15-18}

Una amplia variedad de bacterias gram-positivas y gram-negativas pueden ser responsables de estas infecciones.¹⁶ Y a pesar de que los organismos gram-positivos predominan en la mayoría de los centros como agentes causales de infección en pacientes con cáncer¹, la mayoría de estos microorganismos no causan infecciones que comprometan inmediatamente la vida del paciente.^{14, 19}

La principal razón para una evaluación rápida y para el uso de antibioticoterapia empírica en el paciente inmunocomprometido con infección bacteriana es el riesgo de infecciones por bacterias gram-negativas, pues éstas tienden a ser más virulentas.^{5, 6, 20} Recientes series muestran que los microorganismos más frecuentes en pacientes con cáncer incluyen organismos gram-positivos (Ej., estafilococos coagulasa negativa, enterococos, *Staphylococcus aureus*).²¹ Sin embargo, variaciones geográficas de la flora microbiana existen, con muchos centros reportando un incremento en la incidencia de bacteremias por gram-negativos.¹⁰ Hoy, patógenos como *Stenotrophomonas maltophilia* han emergido en algunos hospitales oncológicos como la causa más frecuente de infección por gram-negativos en pacientes neutropénicos¹, con una alta mortalidad asociada a ésta infección; sin dejar de lado que patógenos tradicionalmente descritos en neutropenia febril como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, son también frecuentes en pacientes con cáncer.²¹

El tratamiento empírico de amplio espectro tradicionalmente puede necesitar la combinación de dos o más antibióticos.^{2,18} Aunque existen aún controversias en relación al uso de terapia combinada versus monoterapia en pacientes neutropénicos febriles.¹⁰ La terapia combinada continúa siendo una alternativa de primera línea en el manejo de pacientes neutropénicos febriles.²² Diferentes combinaciones de antibióticos usados en neutropenia febril incluyen aminoglucósidos más β-lactámicos antipseudomona^{2, 15, 16, 18, 23, 24}, o regímenes de β-lactámicos dobles.^{2,15} Ninguna combinación particular ha demostrado ser claramente superior a otra. El régimen a escoger depende de muchos factores entre los que destacan, los patrones de sensibilidad institucional, la experiencia institucional e individual, los parámetros clínicos y

los costos.^{2, 5, 16, 17, 20} También, ciertas circunstancias como alergia a drogas o disfunción de órganos (Ej.: renal, hepático), pueden limitar el uso de algunos antibióticos.²

El desarrollo de cefalosporinas de tercera generación y cuarta generación (Ceftazidima, Cefepime o Cefpirome), así como los carbapenems (Imipenen/Cilastatina o Meropenem), ofrecen alternativas efectivas como monoterapia en pacientes neutropénicos febriles, con bajas tasas de mortalidad.^{2, 5, 15, 16, 22, 23, 25} Muchos de estos antibióticos usados como monoterapia proveen altos niveles bactericidas, con mínima toxicidad, no requiriendo el monitoreo de niveles séricos. Tienen un amplio rango de actividad, aunque con inadecuada cobertura contra gram-positivos, particularmente las viejas cefalosporinas.^{15, 16, 23}

Recomendaciones para tratamiento de pacientes neutropénicos febriles

Las recomendaciones de tratamiento de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para pacientes neutropénicos con fiebre inexplicada son señaladas en la **Tabla 1**.² Sin embargo, es importante mencionar que ningún esquema específico, droga o combinación de drogas, ni ningún período de tratamiento puede ser inequívocamente aplicado a todos los pacientes neutropénicos febriles.² El manejo de estos pacientes debe ser altamente individualizado. Es también recomendado involucrar un especialista en enfermedades infecciosas familiarizado con el manejo de infecciones en pacientes inmunocomprometidos con cáncer.²

La clasificación de los pacientes adultos según el riesgo de infección se muestra en la **Tabla 2**.²⁶ Hasta hace poco, todos los pacientes neutropénicos febriles y aún algunos con cáncer no neutropénicos eran hospitalizados y recibían antibióticos parenterales de amplio espectro.¹⁵ Sin embargo, la evaluación del riesgo se está aceptando en la práctica clínica, lo cual la convierte actualmente en uno de los mayores cambios en el manejo de los pacientes neutropénicos febriles.^{15, 18, 27, 28} En niños, un conteo inicial de monocitos ≥ 100 cells/mm³, sin comorbilidad para infección y radiografía de tórax normal indican bajo riesgo para infección bacteriana.²⁹

La monoterapia con vancomicina no está indicada. Se recomienda el uso de uno de los siguientes antibióticos: cefepime, ceftazidima, imipenem o meropenem. Si se prefiere el uso de dos drogas, se recomienda usar un aminoglucósido más una penicilina antipseudomona, cefalosporina (Ej. cefepime o ceftazidime), o carbapenem.² Combinaciones incluyendo quinolonas con β -lactámicos o glicopéptidos son una opción para el manejo inicial de pacientes que no han recibido profilaxis con quinolonas.²

Si el paciente tiene criterios para uso de vancomicina, ésta puede combinarse con ceftazidima, con o sin un aminoglucósido; carbapenem con o sin un aminoglucósido; o penicilina antipseudomona con un aminoglucósido.² La inclusión de vancomicina como terapia empírica inicial es recomendada en los siguientes escenarios:

1. Sospecha clínica de infección severa relacionada con catéteres. Ej., bacteriemia, celulitis.
2. Colonización con neumococos resistentes a penicilinas, o cefalosporinas, o *S. aureus* resistente a meticilina.
3. Hemocultivo positivo para bacterias gram-positivas antes de obtener la identificación final y pruebas de susceptibilidad.
4. Hipotensión u otra evidencia de afectación cardiovascular.

5. Uso de quimioterapia que produzca daño sustancial en la mucosa e incremente el riesgo de infecciones estreptocócicas causadas por cepas resistentes a penicilina. Ej., *Streptococcus viridans*.
6. Uso profiláctico de quinolonas ^{2, 15, 18, 22}.

Algunos autores consideran que una adecuada cobertura contra organismos gram-positivos puede ser lograda sin recurrir al uso inicial de la vancomicina, en lo cual resultan útiles por ejemplo, un aminoglucósido (amikacina, tobramicina, gentamicina), más una penicilina antipseudomona (ticarcilina con o sin ácido clavulánico, piperacilina con o sin tazobactan, azlocilina, mezlocilina), o una cefalosporina de espectro extendido (cefepime, ceftazidima); o combinaciones de una penicilina antipseudomona más una cefalosporina de espectro extendido, o una droga como la ceftazidima o el aztreonam más un β -lactámico con actividad contra gram-positivos (nafcilina, oxacilina).^{18,19} La teicoplanina ha sido usada como alternativa a la vancomicina, pero estudios adicionales son requeridos en pacientes neutropénicos febriles. El linezolid, es una droga prometedora para el tratamiento de infecciones por bacterias gram-positivas susceptibles y resistentes a drogas de uso convencional, incluyendo enterococos resistentes a vancomicina; aunque su asociación con mielosupresión puede limitar su uso en pacientes neutropénicos.³⁰ Quinupristina-dalfopristina es efectiva contra *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.² Nuevos antimicrobianos como gatifloxacina, moxifloxacina, levofloxacina, y ertapenem necesitan evaluaciones adicionales que soporten su uso en pacientes con neutropenia febril.

Al menos de tres a cinco días de tratamiento antibiótico, son usualmente requeridos para determinar la eficacia de un régimen inicial. Sin embargo, las condiciones de algunos pacientes pueden deteriorarse en menos de tres días, por lo que se necesita una reevaluación del paciente y del régimen empírico. El tiempo de defervescencia para pacientes neutropénicos febriles con bajo riesgo es de dos días; mientras que para los pacientes con alto riesgo se precisan de cinco a siete días.² Si para el tercer día de tratamiento el paciente está afebril y el agente causal es identificado, el régimen de antibióticos puede ser cambiado si es necesario, pero la cobertura de amplio espectro debe ser mantenida por más de siete días, hasta que los cultivos sean estériles y el paciente se halla recuperado clínicamente.²

En caso de que el paciente presente condiciones febriles persistentes después de tres a cinco días de terapia antimicrobiana, sin que se pueda identificar el sitio de infección o el microorganismo, se sugiere que: tenga una infección no bacteriana, una infección bacteriana resistente a los antibióticos usados, la emergencia de una infección secundaria, inadecuados niveles séricos y tisulares del antibiótico, fiebre por drogas, infección por bacterias deficientes en pared celular, o infección en sitios avasculares. Ej., abscesos, catéteres.² Entonces, tres posibilidades de manejo puede ser consideradas:

1. Continuar el tratamiento con los antibióticos iniciales.
2. Cambiar o añadir antibióticos.
3. Añadir drogas antifúngicas, como anfotericina B, con o sin cambio de los antibióticos.

Una cuarta elección de retirar todos los antimicrobianos puede no ser de utilidad según la Sociedad de Americana de Enfermedades Infecciosas, aunque en algunos casos donde se compruebe un origen no infeccioso de la fiebre, el médico puede suspender los antibióticos.^{2, 6}

Las razones para modificar el tratamiento antibiótico empírico inicial incluyen: deterioro de signos vitales, como la presión arterial, ventilación; desarrollo de nuevos focos clínicos de infección o progresión de los ya existentes en presencia de neutropenia continua; persistencia de un patógeno a pesar de la terapia

antimicrobiana; patógeno resistente *in vitro* identificado en el cultivo inicial y en ausencia de mejoría clínica; aislamiento de nuevo patógeno durante la terapia; presencia de nuevos episodios febriles; fiebre inexplicada por más de cinco días; efectos secundarios atribuidos a la terapia empírica; síntomas típicos unidos a epidemias locales con microorganismos poco comunes como *Legionella pneumophila*.¹¹

La terapia antibiótica debe ser continuada por un mínimo de siete días o hasta que se demuestre erradicación del germen en los cultivos, hasta que todos los sitios de infección estén resueltos y el paciente este libre de síntomas y signos. Si el organismo no es aislado, la terapia antibiótica (monoterapia o terapia combinada) debe ser continuada por un mínimo de siete días, por lo que se podría requerir terapias más prolongadas si la neutropenia persiste.²

Las recomendaciones en cuanto a la duración de la terapia en neutropénicos febriles es mostrada en la **Tabla 3**. Sin embargo, la última decisión de continuar o discontinuar una terapia, descansa en varios parámetros clínicos como: el grado de potencial toxicidad del antibiótico; la duración predecible de la neutropenia; la severidad de la infección inicial; y la presencia o ausencia de un sitio continuo de infección o de factores predisponentes a infecciones subsecuentes.⁵

Infecciones fúngicas y virales

Infecciones Fúngicas

Aproximadamente 7% de todos los episodios febriles durante neutropenia pueden ser atribuidos a hongos.³¹ Es importante mencionar que los hongos son la principal causa de muerte en pacientes febriles con neutropenia refractaria.¹ Estas infecciones son principalmente producidas por mohos y especies no *albicans* de *Candida*.¹ Las infecciones graves por *Candida* tienen opciones terapéuticas que incluyen Anfotericina B (considerando las menos tóxicas, pero más costosas preparaciones lipídicas), fluconazol o equinocandinas.³² La respuesta a estos agentes en el paciente neutropénico es subóptima³³ y la recuperación de los neutrófilos es de importancia crítica en el manejo de las infecciones fúngicas sistémicas.³¹ En pacientes neutropénicos febriles con fiebre inexplicada y características clínicas sugestivas de micosis sistémica, la mayoría de los médicos prefieren el uso de anfotericina B hasta que la evaluación diagnóstica sea completada. El fluconazol puede ser una alternativa para algunos pacientes con falla renal o que no toleren la anfotericina B, y en quienes no se sospeche infecciones por mohos. Nuevas antifúngicos tales como caspofungina o voriconazol, parecen ofrecer buenas alternativas para el tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos febriles³⁴, aunque estudios adicionales son requeridos para validar su uso en esta población de pacientes.

Virus

Ciertos virus pueden causar fiebre agudamente en pacientes inmunocomprometidos, particularmente el virus sincitial respiratorio, adenovirus, parainfluenza y citomegalovirus.^{4,35} La infección sistémica debida a citomegalovirus es una causa poco común de fiebre en pacientes neutropénicos febriles, con excepción de aquellos que están sometidos a trasplante de médula ósea.²

Medidas adicionales

La bacteremia que se desarrolla en pacientes con cáncer y neutropenia que tienen catéteres endovenosos, puede frecuentemente ser tratada sin la remoción del catéter. Sin embargo, en ciertas

infecciones bacterianas, como *Bacillus spp.*, o fúngicas, como *Candida species*, es necesario remover el catéter. Igualmente, los catéteres deben ser removidos en pacientes con infección del túnel, sea por bacterias, micobacterias u hongos.³⁵

El uso de inmunomoduladores como G-CSF y GM-CSF son ciertamente beneficiosos para un subgrupo de pacientes, pero probablemente son sobreutilizados clínicamente.³³ Los factores estimulantes de colonia (G-CSF, GM-CSF) pueden acortar la duración de la neutropenia y acelerar la recuperación aunque con variable efecto en la incidencia e impacto de la infección y sin ningún efecto demostrado en la duración de la fiebre, y mortalidad relacionada a infección.^{1, 33, 36, 37} La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana de Oncología Clínica no recomienda para pacientes neutropénicos con fiebre inexplicada el uso rutinario de factores estimulantes de colonias, aunque se debe considerar su uso en ciertas condiciones tales como en pacientes en los que se espera un empeoramiento de su cuadro clínico y se predice un período largo para la recuperación de la neutropenia^{2, 38}. Estas condiciones incluyen neumonías, episodios de hipotensión, celulitis severa o sinusitis, infección fúngica sistémica y disfunción multiorgánica secundaria a sepsis.

Referencias

1. **Torres HA, Bodey GP, Rolston KVI, Kantarjian HM, Raad II, Kontoyiannis DP.** Infections in Patients with Aplastic Anemia: Experience at a Tertiary Care Cancer Center. *Cancer* 2003 Jul 1;98(1):86-93.
2. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS.** 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):730-51.
3. **Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ.** Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64(2):328-340.
4. **Pizzo PA.** Fever in Immunocompromised Patients. *N Engl J Med*. 1999;341(12): 893-900.
5. **Pizzo PA.** The compromised host. In: Goldman L, Bennett JC, eds. *Cecil textbook of medicine*. 21st ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000:1569-1581.
6. **Pizzo PA.** Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.
7. **Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH.** Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975;135:715-9.
8. **Kinnunen U, Syrjala H, Koskela M, Kujala P, Koistinen P.** Continuous-monitoring blood culture screening system improves the detection of bacteremia in neutropenic patients. *Scan J Infect Dis* 1996;28:287-92.
9. **Mackowiak PA, Bartlett JG, Borden EC, et al.** Concepts of fever: recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis* 1997;35:119-38.
10. **Viscoli C, Castagnola E.** Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis*. 2002 Aug;15(4):377-82.
11. **De Pauw B.** Infections in patients with hematologic malignancies. In: Rolston KVI, Rubenstein EB, eds. *Textbook of Febrile Neutropenia*. 1st ed. Great Britain: Martin Dunitz Ltd. 2001: 111-124.
12. **Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, Ronald AR, Harding GKM.** Granulocytopenia in hospitalized patients. I. Prognostic factors and etiology of fever. *Am J Med* 1978;64:121-6.
13. **Klastersky J, Zinner SH, Calandra T, Gaya H, Glauser MP, Meunier F, et al.** Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: lessons from four EORTC trials. *Eur J Can Clin Oncol* 1988;24 Suppl 1;35-45.
14. **Rintala E.** Incidence and clinical significance of positive blood culture in febrile episodes of patients with hematological malignancies. *Scan J Infect Dis* 1994;26:77-84.
15. **Rolston KVI.** Expanding the options for risk-based therapy in febrile neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:411-416.
16. **Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA.** Infections in the cancer patient. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:2659-704.
17. **Bodey GP.** Empirical antibiotic therapy for fever in neutropenic patients. *Clinical Infectious Diseases* 1993;17(Suppl 2):S378-84.
18. **Rolston KVI.** New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:515-21.
19. **Ramphal R, Bolger M, Oblon D, et al.** Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen of febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized comparative study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1062-7.
20. **Rolston KVI, Elting L, Waquespack S, Ho DH, LeBlanc B, Bodey GP.** Survey of antibiotic susceptibility among gram-negative bacilli at a cancer center. *Chemotherapy* 1996;42:348-353.

21. **Yadegarynia D, Rolston KVI, Tarrand J, Raad II.** Current spectrum of bacterial infection in patients with hematological malignancies and solid tumors. Abstracts of the 40th Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America (IDSA), Abstract 139, Chicago, Illinois, USA, 2002.
22. **Ramphal R.** Is Monotherapy for Febrile Neutropenia Still a Viable Alternative?. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:508-14.
23. **Del Favero A, Menichetti F, Micozzi A, Bucaneve G, Martino P.** Double-Blind, randomized, clinical trial comparing monotherapy with piperacillin-tazobactam vs. piperacillin-tazobactam plus amikacin as empiric therapy for febrile neutropenic cancer patients [abstracts no 1092]. In: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999. September 26-29; San Francisco, CA: American Society of Microbiology, 1999:722.
24. **Glasmacher A, Hahn C, Molitor E, Fixson A, Mey U, Sauerbruch T, et al.** A randomized comparison of Piperacillin-Tazobactam vs. Ceftriaxone and Gentamicin in 172 severely neutropenic patients with hematologic malignancies [abstracts 1090]. In: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999. September 26-29; San Francisco, CA American Society of Microbiology, 1999:721.
25. **Bauduer F, Cousin T, Boulat O, Attal M, Molina L, Rossi JF, et al.** A Randomized prospective multicenter trial of ceftazidime vs. piperacillin-tazobactam in febrile neutropenia [abstracts no 1089]. In: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999. September 26-29; San Francisco, CA: American Society of Microbiology, 1999:720.
26. **Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J.** The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Clin Oncol.* 2000 Aug;18(16):3038-51.
27. **Paganini H, Gomez S, Ruvinsky S, Zubizarreta P, Latella A, Fraquelli L, Iturres AS, Casimir L, Debbag R.** Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer.* 2003 Apr 1;97(7):1775-80.
28. **Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E.** Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer.* 2003 Jul 7;89(1):43-49
29. **Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ.** "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. 2000 Mar;18(5):1012-9.
30. **Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R;** Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001 Feb 1;32(3):402-12.
31. **De Pauw BE.** Treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *J Chemother.* 2001 Nov;13 Spec No 1(1):181-92.
32. **Graybill J.** The future of antifungal therapy. *Clinical Infectious Diseases* 1996; 22(Suppl.2): 166-78.
33. **Rolston KV.** Fungal infections in immunosuppressed cancer patients. *Med Microbiol Lett* 1996; 5: 315-318.
34. **Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV.** Infections in the neutropenic patient-new views of an old problem. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).* 2001;:113-39.

35. **Pizzo PA.** Management of Fever in Patients with Cancer and Treatment-Induced Neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328(18):1323-32.
36. **Joshi P, Hershov R, Vernon M.** Risk factors for and outcomes of vancomycin-resistant and susceptible enterococcal bacteremia [abstracts 1716] In: Programs and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999. September 26-29; San Francisco, CA: American Society of Microbiology, 1999:642.
37. **Meyer RD, Singer C.** Overview of patients with neutropenia: Old and New Treatment Modalities. *Clinical Infectious Diseases* 1993;17(Suppl 2):S390-1.
38. **Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, Wade JL 3rd, Winn RJ, Wozniak AJ, Somerfield MR American Society of Clinical Oncology.** Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidencebased, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol.* 2000 Oct 15;18(20):3558-85.

Pacientes con bajo riesgo de infección
Ciprofloxacina más amoxicilina-clavulanato
Pacientes con alto riesgo de infección
<p>Si la vancomicina es requerida:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vancomicina + cefepime, o ceftazidima, o imipenen, o meropenen ± aminoglucósido <p>Si la vancomicina no es requerida:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monoterapia: Cefepime, ceftazidima, imipenen, o meropenen. ▪ Duoterapia: aminoglucósido + β- lactámico antipseudomona, o cefepime, o ceftazidima, o imipenen, o meropenen.

Tabla 1: Guías para manejo inicial de pacientes adultos con neutropenia febril
Tomado: Hughes WT, et al. Clin Infect Dis 2002; 34(6):730-51.

Características	Puntuación
Extensión de la enfermedad ^a	
Asintomático	5
Síntomas leves	5
Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido y ausencia de infección fúngica	4
Ausencia de deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad menor de 60 años ^b	2

^aUna puntuación = 21 indica que el paciente probablemente tiene bajo riesgo para complicaciones y mortalidad.

^bNo aplica a pacientes = 16 años.

Tabla 2: Guía para identificación de pacientes neutropénicos febriles con bajo riesgo de complicaciones y mortalidad.

Tomado: Hughes WT, et al. Clin Infect Dis 2002; 34(6):730-51.

Afebril para el día 3-5
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contaje absoluto de neutrófilos $\geq 500/\text{mL}$ más ausencia de fiebre por 2 días consecutivos: discontinuar el tratamiento. ▪ Contaje de neutrófilos $< 500/\text{mL}$ para el día 7 <ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo y clínicamente bien: discontinuar el tratamiento después de 5-7 días afebril. - Alto Riesgo: continuar antibióticos.
Fiebre Persistente
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contaje absoluto de neutrófilos es $\geq 500/\text{mL}$: discontinuar el tratamiento después de 4-5 días del contaje de neutrófilos $> 500/\text{mL}$, reevaluar. ▪ Contaje absoluto de neutrófilos es $< 500/\text{mL}$: continuar por 2 semanas, reevaluar y discontinuar el tratamiento sino hay sitio de infección y la condición del paciente esta estable.

Tabla 3: Duración de terapia antibiótica en pacientes neutropénicos febriles

Tomado: Hughes WT, et al. Clin Infect Dis 2002; 34(6):730-51.