

## Guía clínica para la evaluación y el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre

J.A. García Rodríguez<sup>1</sup>, M. Gobernado<sup>1</sup>, M. Gomis<sup>1=</sup>, J. Mensa<sup>1</sup>, J. Picazo<sup>1</sup>, J. Prieto<sup>1</sup>, E. Carreras<sup>2</sup>, R. de la Cámara<sup>2</sup> y M.A. Sanz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ); <sup>2</sup>Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH)

### INTRODUCCIÓN

A lo largo de las dos últimas décadas se han logrado notables avances en el tratamiento del paciente neutropénico. Sin duda, uno de los más destacables ha sido la reducción en la morbilidad por complicaciones infecciosas, como consecuencia de los progresos logrados en la prevención de las infecciones y en su tratamiento, así como el acortamiento del periodo de neutropenia gracias al empleo de factores de crecimiento hematopoyético y, en el trasplante hematopoyético, de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. El tratamiento empírico de los procesos febriles con antibióticos, cada vez más eficaces y con mayor espectro de acción, ha hecho que las infecciones bacterianas sean desplazadas por la fúngicas como primera causa de muerte de estos pacientes.

Actualmente existen varios antibióticos betalactámicos cuya elevada actividad intrínseca frente a bacilos gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, ha propiciado su empleo en pautas de monoterapia. Si bien en diferentes ensayos clínicos prospectivos la monoterapia se ha mostrado tan eficaz como las asociaciones de un betalactámico con un aminoglucósido, existen algunas situaciones en que sigue siendo aconsejable la adición del aminoglucósido o de un gluco péptido. La identificación de los pacientes que pueden ser tratados en régimen de monoterapia, así como de las situaciones que justifican la asociación de antibióticos, la elección de la pauta de tratamiento empírico más apropiada, la duración del tratamiento, el posible empleo de antibioticoterapia por vía oral en un subgrupo de pacientes de bajo riesgo o el tratamiento del paciente con fiebre persistente sin respuesta al tratamiento antibiótico, son algunos de los problemas sin resolver que justifican el interés en actualizar periódicamente los criterios de evaluación y tratamiento del paciente neutropénico con fiebre. Por ello, la Sociedad Española de Quimioterapia y la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia encargaron a un grupo de profesionales de ambas sociedades la revisión de la experiencia nacional e internacional sobre el tema, así como la redacción de unas recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible que pudieran ser de utilidad para internistas, infectólogos, oncólogos y hematólogos que asisten a estos pacientes. A continuación se exponen, en forma de tablas para su mejor comprensión y consulta, las conclusiones de dicho grupo de trabajo.

### MICROORGANISMOS CAUSANTES DE INFECCIÓN EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

Los microorganismos causantes de infección en el paciente neutropénico proceden, en su mayoría, de la piel y las mucosas del propio paciente. Se trata de microorganismos pertenecientes a la flora normal o de microorganismos ingeridos con los alimentos o transportados por el personal que cuida al paciente. En la Tabla 1 se mencionan las bacterias clasificadas según el resultado de la tinción de Gram y su frecuencia relativa de aparición. En la Tabla 2 se recogen los resultados microbiológicos obtenidos en pacientes neutropénicos con fiebre incluidos en el último protocolo de tratamiento de los pacientes con neutropenia dirigido por el grupo PETHEMA.

Tabla 1. 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%) <i>nes</i>	Estafilococos coagulasa negativos <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i>	<i>Bacillus cereus</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
	Estreptococos del grupo <i>viridans</i> <sup>2</sup>	Estreptococos del grupo A <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium spp.</i> <sup>3</sup>	Otros <sup>4</sup>
Gramnegativas (30% a 40%) <i>res</i> <sup>5</sup>	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i>	Otras enterobacterias <sup>5</sup> <i>Capnocytophaga spp.</i>	<i>Aeromonas spp.</i> BGN no fermentadores
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Legionella spp.</i>

Tabla 2. Distribución de 275 microorganismos aislados de 835 pacientes con neutropenia y fiebre (Sanz, M.A. 40th ICAAC, Toronto 2000).

Microorganismos grampositivos	n (%)	Microorganismos gramnegativos	n (%)
<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	86 (31,1)	<i>Escherichia coli</i>	62 (22,5)
Estreptococos grupo <i>viridans</i>	26 (9,5)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (5,8)
<i>Corynebacterium spp.</i>	15 (5,5)	<i>Klebsiella spp.</i>	15 (5,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (4)	<i>Enterobacter spp.</i>	7 (2,5)
<i>Enterococcus spp.</i>	7 (2,5)	<i>Acinetobacter spp.</i>	6 (2,0)
Neumococos	3 (1,1)	Otros <sup>2</sup>	11 (4)
Otros <sup>1</sup>	10 (3,6)		
Total	158 (57,5)	Total	117 (42,5)

### EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE NEUTROPÉNICO CON FIEBRE

La anamnesis y la exploración física deben dirigirse a:

- 1) Descartar posibles causas de fiebre de origen no infeccioso.
- 2) Buscar el posible foco de la infección.
- 3) Plantearse los microorganismos más probables.
- 4) Prever las posibles complicaciones.

Para ello es necesario averiguar la situación de la enfermedad de base (activa o en remisión), el tratamiento citorrductor utilizado (quimioterapia, radioterapia), la existencia de factores inmunodepresores adicionales (corticosteroides, esplenectomía, hipogammaglobulinemia), las infecciones previas y las pautas de tratamiento antimicrobiano empleadas.

Las puertas de entrada y las localizaciones más frecuentes de las infecciones durante un episodio de neutropenia son los pulmones, los catéteres venosos, la región periodontal, la mucosa orofaríngea, el tercio inferior del esófago, el colon (especialmente en la región cecal), la región perianal, los lugares de punción cutánea (punción esternal) y la región periungueal.

En la mayoría de los casos la aparición de fiebre es el síntoma más precoz y a menudo el único indicador de infección. La respuesta inflamatoria local es muy pobre y las manifestaciones clínicas pueden ser muy poco expresivas, en particular cuando la cifra de neutrófilos es inferior a 100/μl. El dolor es el síntoma de inflamación más constante.

El diagnóstico de neumonía puede ser difícil porque la imagen radiológica aparece tardíamente y la expectoración es rara; del mismo modo, en caso de infección urinaria puede no existir piuria, en la faringitis no suele aparecer exudado y en la meningitis bacteriana el líquido cefalorraquídeo a menudo no es purulento. Toda lesión cutánea de aparición reciente debe considerarse de etiología infecciosa. El ectima gangrenoso es una lesión cutánea que inicialmente aparece como una pápula indurada rodeada de un halo eritematoso y, en cuestión de horas, evoluciona hacia la formación primero de una bolla y posteriormente de una úlcera. Se localiza principalmente en la región perianal y las ingles. La mayoría de las veces está producido por *P. aeruginosa*, pero se han descrito casos asociados a infecciones por otros microorganismos. La aparición de dolor en la región perianal, aun sin otro signo de inflamación, traduce a menudo la existencia de una celulitis.

La infección por bacilos gramnegativos o por estreptococos del grupo *viridans* puede progresar con rapidez y evolucionar en pocas horas a un cuadro de sepsis grave (sepsis asociada a hipotensión, hipoperfusión o disfunción de uno o más órganos), "shock" séptico y muerte.

En la Tabla 3 se mencionan los datos clínicos que deben sugerir la existencia de una infección durante el periodo de neutropenia. En la práctica, ante cualquier cambio en el estado clínico del paciente no explicado por otra causa debe considerarse la posibilidad de que éste sufra una infección. En la Tabla 4 se resumen las causas de fiebre de origen no infeccioso que deben tenerse presentes en el diagnóstico diferencial. En la mayoría de estas situaciones el diagnóstico se establece tras la exclusión de toda patología infecciosa.

**Tabla 3. 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

**Tabla 4. 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/μl)
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 des-

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS OTILES EN LA EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA Y FIEBRE**

Ante la sospecha clínica de infección en un paciente con neutropenia debe practicarse una exploración física completa, prestando especial atención al examen de la orofaringe, la piel, la región perianal y el punto de inserción del catéter venoso. La exploración ha de repetirse a diario (o con más frecuencia), en particular si no se identifica la causa de la fiebre o el paciente sufre una sepsis grave. Entre las pruebas complementarias necesarias para confirmar la existencia de una infección, conocer su localización e identificar el microorganismo etiológico, se incluyen las citadas en la Tabla 5.

**Tabla 5. 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>

**INDICACIÓN Y PAUTAS DE TRATAMIENTO EMPERICO ANTIMICROBIANO**

Existe indicación de comienzo de tratamiento antibiótico empírico cuando el paciente tenga una cifra de neutrófilos inferior a 1000/μl y:

a) Fiebre (temperatura axilar igual o superior a 38 °C en una sola determinación, o igual o superior a 37,8 °C en dos determinaciones consecutivas practicadas con un intervalo de seis horas) no atribuible a causas no infecciosas (transfusión, fármacos, enfermedad de base) (Tabla 4).

b) Cualquier otro signo o síntoma sugestivo de infección (incluso en ausencia de fiebre) (Tabla 3).

La inmensa mayoría de los pacientes neutropénicos que tienen fiebre deben recibir tratamiento en régimen hospitalario. En las Tablas 6 a 10 se exponen las pautas de tratamiento antibiótico empírico que actualmente se consideran más apropiadas, tanto por la experiencia clínica recogida hasta la fecha como por los patrones de sensibilidad en nuestro medio de los microorganismos implicados con mayor frecuencia. Las recomendaciones se han calificado según su solidez y calidad, empleando un sistema de letras (A-E) y números romanos (I-III), tal como se muestra en la Tabla 11.

**Tabla 6. Pautas de tratamiento antimicrobiano empírico inicial.**

		Solidez y calidad de las recomendaciones
nes		
Monoterapia con uno de los siguientes antibióticos betalactámicos <sup>1</sup> :		<b>A, II</b>
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.	<b>A, II</b>
Colonización por <i>S. aureus</i> resistente a meticilina <sup>1</sup>	o Teicoplanina <sup>4</sup> 400 mg/24 h i.v.	<b>A, II</b>
Existencia de mucositis importante <sup>4</sup>		<b>B, III</b>
Existencia de clínica de infección focal <sup>7</sup> (excepto la infección del catéter)		<b>A, II</b>
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>B, III</b>
Tratamiento con un betalactámico en el curso del mes previo		<b>B, III</b>
Paciente con sepsis grave, "shock" séptico o distrés respiratorio	Añadir un glucopéptido (vancomicina 1 g/12 h i.v. o teicoplanina <sup>6</sup> 400 mg/24 h i.v.) y un aminoglucósido (amikacina 15 mg/kg/24 h i.v., en dosis única diaria)	<b>A, II</b>
Paciente con alergia a los antibióticos betalactámicos	Iniciar tratamiento con la asociación de: aztreonam <sup>8</sup> 2 g/8 h i.v. o amikacina 15 mg/kg/24 h i.v. (en dosis única diaria) y un glucopéptido	<b>B, III</b>

**Tabla 7. Persistencia de la fiebre a los tres a cinco días de tratamiento antibiótico<sup>1</sup>.**

Resultados de los cultivos	Pauta recomendada
Positivos	Adecuar el tratamiento al antibiograma del microorganismo aislado  Retirar el catéter si existen signos de infección en el área de inserción <sup>2</sup>  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  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>
Negativos <sup>5</sup>	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  En caso de aparición de dolor en el hemiabdomen derecho (posible tiflitis) o perianal, o de gingivitis

**Tabla 8. Fiebre persistente a los cinco a siete días de tratamiento antibiótico o segundo episodio febril.**

- Considerar la adición de amfotericina 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*.

**Tabla 9. 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 (cefibuteno, 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,	Mantener el tratamiento antibiótico hasta que la cifra de neutrófilos sea superior a

**Tabla 10. Otras medidas terapéuticas.**

Problema clínico	Tratamiento
Temperatura superior a 38 °C en un paciente con insuficiencia cardíaca 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	
Neumonía, sinusitis o celulitis graves	
Criterios de sepsis grave (ver Tabla 11)	
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

**Tabla 11. Categorías que reflejan la solidez y calidad de los resultados en que se han basado las recomendaciones.**

Categoría	Definición
Solidez de los resultados:	
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
Calidad de los resultados:	
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

**INDICACIONES Y PAUTAS DE TRATAMIENTO DOMICILIARIO**

Los criterios que se mencionan en la Tabla 12 identifican un pequeño subgrupo de enfermos en los que, eventualmente, puede considerarse la posibilidad de tratamiento antibiótico oral o en régimen domiciliario. Se trata de situaciones de gravedad leve y bajo riesgo de aparición de complicaciones, en las cuales la evolución es previsiblemente favorable. Sin embargo, la decisión de realizar el tratamiento en régimen ambulatorio sólo debería tomarse si se dispone de infraestructura y medios para mantener un control estricto de la evolución y proceder al ingreso inmediato si ésta no es buena.

**Tabla 12. 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

En la Tabla 13 se exponen las posibles pautas de tratamiento antimicrobiano indicadas para el tratamiento de pacientes no hospitalizados.

**Tabla 13. Pautas de tratamiento antimicrobiano empírico del paciente con criterios de bajo riesgo<sup>1</sup>.**

Sin antecedentes de haber recibido tratamiento o profilaxis con fluoroquinolonas	Levofloxacino <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.

**ÁREAS DE FUTURO DESARROLLO EN LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS Y FÚNGICAS DURANTE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA**

- 1) Debería definirse mejor la necesidad o conveniencia del empleo de una fluoroquinolona o de un antifúngico, o de ambos, como pautas de descontaminación intestinal selectiva.
- 2) Ante la alta incidencia de infección por estafilococos coagulasa negativos como causa del primer episodio febril, es necesario analizar en estudios prospectivos las posibles ventajas de incluir un glucopéptido en el tratamiento empírico inicial. La preocupación por la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina ha limitado el empleo de este fármaco. Sin embargo, si el glucopéptido se retira sistemáticamente al tercer día, en caso de que no se documente la participación de estafilococos coagulasa negativos, es posible que su consumo, y la presión selectiva ejercida con su empleo, no sean superiores a los del tratamiento dirigido, con la ventaja del tratamiento precoz.
- 3) En pacientes que reciben profilaxis con ciprofloxacino la incidencia de infección por *P. aeruginosa* es muy baja. Es posible que en esta situación la dosis de los diferentes antibióticos recomendados como pauta de monoterapia inicial pueda reducirse (cefepima 2 g/12 h i.v., piperacilina-tazobactam 4-0,5 g/8 h i.v. o un carbapenémico 0,5 g/6 h i.v.).
- 4) La necesidad de mantener el tratamiento antibiótico mientras persista la neutropenia, una vez alcanzada la apirexia, no está bien definida, especialmente en los pacientes que reciben profilaxis con una fluoroquinolona.
- 5) Deben definirse mejor las posibles indicaciones de tratamiento en régimen domiciliario, así como las pautas de antibioticoterapia más apropiadas, en especial las que pueden emplearse por vía oral.
- 6) En los pacientes que reciben profilaxis con fluconazol y no se ha documentado la existencia de colonización de una mucosa por *Candida* spp. debería definirse mejor el momento de inicio del tratamiento antifúngico empírico, en caso de persistencia de la fiebre a pesar del tratamiento antibiótico.

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

? Sanz, M.A., Villalón, L., Lahuerta, J.J. y cols. *Cefepime plus amikacin versus piperacillin/tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in hematological patients with febrile neutropenia: Results of an open, randomized, multicenter study.* 40th ICAAC, Toronto, 2000.

? Anaissie, E., Kiwan, E. *Management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies: An update.* Hematology 1999; 4: 550-558.

? Bodey, G. *Empirical antibiotic therapy for fever in neutropenic patients.* Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl. 2): S378-S384.

? Bow, E., Loewen, R., Vaughan, D. *Reduced requirement for antibiotic therapy targeting Gram-negative organisms in febrile, neutropenic patients with cancer who are receiving antibacterial chemoprophylaxis with oral quinolones.* Clin Infect Dis 1995; 20: 907-912.

? Cornelissen, J., Rozenberg, M., Dekker, A. *Discontinuation of intravenous antibiotic therapy during persistent neutropenia in patients receiving prophylaxis with oral ciprofloxacin.* Clin Infect Dis 1995; 21: 1300-1307.

? Daw, M., Munnelly, P., McCann, S., Daly, P., Falkiner, F., Keane, C. *Value of surveillance cultures in the management of neutropenic patients.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7: 742-747.

? Fienberg, R., Talcott, J. *Fever and neutropenia ? How to use a new treatment strategy.* N Engl J Med 1999; 341: 362-364.

? Freifeld, A., Marchigiani, D., Walsh, T. y cols. *A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy.* N Engl J Med 1999; 341: 305-311.

? Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G. y cols. *1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever.* Clin Infect Dis 1997; 25: 551-573.

? Jones, R. *Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia.* Clin Infect Dis 1999; 29: 495-502.

? Malik, I., Khan, W., Karim, M. *Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: Results of a prospective randomized trial.* Am J Med 1995; 98: 224-231.

? Marie, S., van den Broek, P., Willemze, R., van Furth, R. *Strategy for antibiotic therapy in febrile neutropenic patients on selective antibiotic decontamination.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12: 897-906.

? Nucci, M., Spector, N., Bueno, A. y cols. *Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer.* Clin Infect Dis 1997; 24: 575-579.

? Pascale, R., Amador, G., Moreau, P. y cols. *Viridans streptococcal bacteraemia in patients with neutropenia.* Lancet 1995; 345: 1607-1609.

? Pizzo, P., Robichaud, K., Gill, F. y cols. *Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer.* Am J Med 1979; 67: 194-200.

? Pizzo, P., Ladisch, S., Robichaud, K. *Treatment of Gram-positive septicemia in cancer patients.* American Cancer Society 1980; 45: 206-207.

? Ramphal, R., Bolger, M., Oblon, D. y cols. *Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: A randomized prospective study.* Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1062-1067.

- ? Rubin, M., Hathorn, J., Marshall, D., Gress, J., Steinberg, S., Pizzo, P. *Gram-positive infections and use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia*. Ann Intern Med 1988; 108: 30-35.
- ? Tancrede, C., Andremon, A. *Bacterial translocation and Gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies*. J Infect Dis 1985; 152: 99-103.
- ? Tice, A. *Outpatient parenteral antibiotic therapy for fever and neutropenia*. Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 963-977.
- ? Wade, J. *Antibiotic therapy for the febrile granulocytopenic cancer patient: Combination therapy vs. monotherapy*. Rev Infect Dis 1989; 11 (Suppl. 7): S1572-S1581.
- ? Winfried, V., Cometta, A., Bock, R. y cols. *Oral versus intravenous empirical antibiotic therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy*. N Engl J Med 1999; 341: 312-308
- ? Gross, P., Barret, T., Dellinger, E. y cols. *Purpose of quality standards for infectious diseases*. Clin Infect Dis 1994; 18: 421.

[Índice revista](#)