

PROTOSCOLOS
TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO
DOMICILIARIO ENDOVENOSO
(TADE)



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS
TRATAMIENTO
ANTIMICROBIANO
DOMICILIARIO
ENDOVENOSO (TADE)

Coordinadores

Manuel Mirón Rubio

Oriol Estrada Cuxart

Víctor José González Ramallo

ESCUB13712REV062008



CAPÍTULO XXII

Infecciones en pacientes con neutropenia

PEDRO SANROMA MENDIZABAL, ARANCHA BERMÚDEZ RODRÍGUEZ,
MANUEL FRANCISCO FERNÁNDEZ MIERA Y MARCOS PAJARÓN GUERRERO
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

CONCEPTO Y GENERALIDADES DE LAS INFECCIONES EN ENFERMOS NEUTROPÉNICOS

Concepto

La neutropenia se define como una cifra absoluta de neutrófilos $< 1.500/\mu\text{l}$. Su gravedad se gradúa de la siguiente manera: leve entre 1.000 y 1.500 neutrófilos/ μl ; moderada entre 500 y 1.000 neutrófilos/ μl ; grave menos de 500 neutrófilos/ μl y muy grave si es inferior a 100 neutrófilos/ μl . La fiebre se define como la elevación de la temperatura corporal en una toma superior a $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ o una temperatura mantenida superior a 38°C durante más de una hora.

En las últimas décadas se han modificado de forma importante las pautas y estrategias de actuación para el tratamiento de los pacientes con neutropenia febril y las características de los agentes patógenos causantes de infección, con un mayor grado de resistencia antimicrobiana y, por tanto, más difíciles de tratar. En este contexto, las unidades de hospitalización domiciliaria (HaD)

deben ser una importante herramienta para la administración de cuidados en esta situación de máximo riesgo de adquisición de infecciones, fundamentalmente nosocomiales. Para ello, es imprescindible ofrecer unos cuidados continuados de máxima calidad en el tratamiento de un procedimiento médico de elevada complejidad.

Microbiología

Sólo el 30% de los episodios febriles se identifica microbiológicamente. De las infecciones con aislamiento microbiológico, el 80% tiene su causa en la flora endógena. A menudo, la única evidencia de infección es la bacteriemia, que se documenta en el 25% de los casos. Los agentes patógenos específicos aislados en estos enfermos son casi exclusivamente bacterias piógenas o ciertos hongos. En general, se trata de bacterias endógenas, como *Staphylococcus aureus* de la piel, y gramnegativos provenientes del tracto urinario y gastrointestinal. La mayoría de los episodios infecciosos pueden explicarse por la aparición de mucositis digestiva, con la posterior siembra de la flora endógena en el torrente sanguíneo. Actualmente, en más del 70% de los casos los agentes aislados son grampositivos, y entre estos, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* y *Streptococcus viridans*. Los catéteres intravenosos son la puerta de entrada más común para estos microorganismos. Hay que prestar especial atención a las bacterias gramnegativas por la virulencia de las infecciones que producen (**tabla 1**). Los hongos patógenos son menos comunes que las bacterias, pero la infección se relaciona con mayor morbimortalidad. El riesgo de infección fúngica invasiva aumenta proporcionalmente con la duración y la gravedad de la neutropenia, con el uso prolongado de antibióticos y el número acumulado de ciclos de quimioterapia. Las infecciones víricas también son frecuentes, en especial las causadas por herpes simple.

Tabla 1. Patógenos encontrados en enfermos con neutropenia febril

Microorganismos frecuentes	Microorganismos menos frecuentes	Microorganismos adicionales
<p>Gramnegativos</p> <p><i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Enterobacter</i> <i>Corynebacterium</i> (JK)</p>	<p>Gramnegativos</p> <p><i>Proteus</i> <i>Haemophilus</i> <i>Citrobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Neisseria</i> <i>Legionella</i> <i>Moraxella</i> <i>Stenotrophomona</i></p>	<p>Hongos</p> <p><i>Cryptococo</i> <i>Histoplasma</i> <i>Coccidioides</i> <i>Zygomycetes</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i></p>
<p>Grampositivos</p> <p><i>Staphylococcus coagulasa-negativo</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Corynebacterium</i> (JK) <i>Streptococcus</i> spp.</p>	<p>Grampositivos</p> <p><i>Bacillus</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>	<p>Virus</p> <p>Herpes simple virus 1,2 Virus varicela-zoster Citomegalovirus Virus Epstein-Barr Herpesvirus Humano 6 Enterovirus Virus respiratorio sincitial Influenza</p>
<p>Otros</p> <p><i>Clostridium difficile</i> Anaerobios <i>Aspergillus</i> <i>Candida albicans</i> Otras especies de <i>Candida</i></p>		<p>Otros</p> <p>Babesia Toxoplasma Strongyloides Nocardia</p>

Expresividad clínica: evaluación del paciente con neutropenia febril

La infección en el paciente neutropénico puede ser poco sintomática, incluso manifestarse sin fiebre, en especial en pacientes ancianos o en los que están recibiendo tratamiento esteroide. Deben reconocerse la hipotensión, la hipotermia o el deterioro general como posibles signos clínicos de infección, que justifican

el inicio de antibioterapia empírica, aun en ausencia de fiebre. Tanto el interrogatorio como la exploración clínica deben ir encaminados a buscar los focos de infección más frecuentes: cavidad oral, faringe, pulmón, ano y periné, piel, zonas de aspirado o biopsia de médula ósea, puntos de entrada y trayecto subcutáneo de los catéteres centrales tunelizados.

Es esencial la evaluación diaria del paciente con revisión de síntomas y exploración física.

Los enfermos afectados de fiebre neutropénica precisan un elevado número de exploraciones complementarias con finalidad diagnóstica y de seguimiento durante el tratamiento. En la **tabla 2** se destacan las principales exploraciones recomendadas.

Tabla 2. Exploraciones complementarias frecuentes en la fiebre granulopénica

Sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Dos tandas de hemocultivos, con 2 muestras para cultivo convencional, una para cultivo en medio anaerobio y otra para cultivo de hongos • Repetir hemocultivos si persiste fiebre tras >72 horas del inicio tratamiento antibiótico o en caso de aparición de tiritona o inestabilidad hemodinámica. • Si el paciente es portador de un catéter venoso se tomarán hemocultivos tanto del catéter como de vena
Espuito	<ul style="list-style-type: none"> • Tinción de Gram y cultivo
Orina	<ul style="list-style-type: none"> • Tinción de Gram y cultivo
Catéter	<ul style="list-style-type: none"> • Tinción de Gram y cultivo si existe inflamación o supuración del orificio de entrada del catéter
Piel	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirado/biopsia de las zonas de celulitis y las lesiones cutáneas • Lesiones cutáneas vesiculares o ulceradas, se tomará cultivo de virus
Radiología	<ul style="list-style-type: none"> • Tórax PA + lateral y senos paranasales si hay sospecha clínica de afectación sinusal
Antígenos	<ul style="list-style-type: none"> • Si fiebre persistente durante más de 5 días, determinación de galactomanano (antígeno de <i>Aspergillus</i>)
Analítica	<ul style="list-style-type: none"> • Diario: hemograma, función renal, electrolitos • Semanal: función hepática
Farmacología	<ul style="list-style-type: none"> • Valores séricos de aminoglucósidos o glucopéptidos a los 3 días de tratamiento y luego según se precise

Evaluación del riesgo de la neutropenia

Los pacientes con cáncer y neutropenia no son una población homogénea y, según una serie de factores de riesgo, la mortalidad puede oscilar desde ser prácticamente inexistente hasta un 18%.

El principal factor predictivo de riesgo de infección es la gravedad de la neutropenia y su duración. Una duración mayor de 7-10 días incrementa significativamente el riesgo de infección, y si la neutropenia grave persistiera durante más de 3 semanas, prácticamente todos los pacientes se infectarían. Hay otros factores de riesgo adicionales, como la situación de la neoplasia (activa o en remisión), el tipo de tratamiento causante de la neutropenia (quimioterapia, trasplante), la presencia de comorbilidad que precisa ingreso, el uso de catéteres venosos periféricos/centrales y el empleo de anticuerpos monoclonales frente a diferentes receptores celulares. En la **tabla 3** se especifican los principales marcadores para valorar el riesgo de una granulopenia.

Tabla 3. Clasificación del nivel de riesgo de las neutropenias.

Alto riesgo	Riesgo moderado	Bajo riesgo
Neutropenia esperada > 10 días	7-10 días	< 7 días
Leucemia aguda	Linfoma	Tumor sólido
Quimioterapia de inducción	Mieloma múltiple	
Quimioterapia de consolidación	Leucemia linfocítica crónica	
Neoplasia activa		Remisión
TPH alogénico	TPH autólogo	Quimioterapia convencional
Tratamiento con Alemtuzumab	Tratamiento con análogos de las purinas: fludarabina, 2-CdA	
EICH tratada con esteroides a dosis altas	Neutropenia anterior al 7-10º día	

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

TRATAMIENTO DOMICILIARIO DEL ENFERMO CON NEUTROPENIA FEBRIL

Los pacientes con granulopenia afectados de alguna complicación infecciosa deben ser cuidadosamente seleccionados antes de recibir tratamiento domiciliario. En la **tabla 4** se enumeran los criterios que deben reunir estos pacientes para ser tratados en régimen de HaD.

Tabla 4. Criterios de inclusión de pacientes con neutropenia febril en hospitalización domiciliaria

-
- Infraestructura institucional y apoyo 24 h/día, 7 días/semana (urgencias, laboratorios, radiología)
 - Equipo de HaD experto en el tratamiento de pacientes con cáncer y neutropenia
 - Cumplimiento de criterios generales en HaD en cuanto a características de la vivienda
 - Cuidadosa selección de pacientes, con estrecha valoración de medio socio-familiar
 - Disponibilidad de cuidador principal 24 h/día, y residencia en el área de cobertura por la unidad
 - Pacientes y familiares motivados y buenos cumplidores
 - Disponibilidad de datos epidemiológicos institucionales (susceptibilidad y resistencia a antimicrobianos)
 - Control de cuidados con visita diaria
 - Adecuadas dotaciones de transportes y comunicaciones, que aseguren un inmediato contacto con el equipo de hospitalización a domicilio y un rápido traslado al hospital en caso necesario
-

HaD: hospitalización a domicilio.

En los casos en que se constata una falta de respuesta favorable al tratamiento domiciliario se debe contemplar el retorno al hospital para seguir el tratamiento en régimen de hospitalización

convencional. En la **tabla 5** se citan algunos criterios que indican el cese del episodio HaD y aconsejan el traslado a la hospitalización convencional.

Tabla 5. Criterios de reingreso hospitalario para pacientes con neutropenia febril

-
- Datos clínicos y analíticos de sepsis
 - Datos clínicos y radiológicos de neumonía sin respuesta al tratamiento en 72 h
 - Sospecha de neumonía intersticial o distrés respiratorio
 - Infección diseminada con afectación del sistema nervioso central
 - Sangrado mayor
 - A petición del paciente o de la familia
-

Normas generales de tratamiento

La atención de un paciente con neutropenia grave y fiebre es una urgencia vital. Es necesario iniciar el tratamiento empírico de forma urgente con antibióticos bactericidas de amplio espectro en dosis plenas ajustadas a la función renal o hepática. Para el inicio del tratamiento debe considerarse la historia del paciente (alergias, síntomas y signos de infección, los antibióticos recibidos recientemente), así como el patrón de infecciones nosocomiales de cada centro. Una vez iniciado el tratamiento antibiótico, deberá evaluarse diariamente la respuesta a éste y, si no hay respuesta en 3-5 días, se asociará tratamiento antifúngico frente a hongos filamentosos como *Aspergillus*, dada la morbimortalidad asociada con este tipo de infecciones fúngicas invasivas. En nuestra práctica habitual usamos caspofungina debido a la facilidad de administración y las escasas interacciones. Otras alternativas que cabe considerar serían el itraconazol, el voriconazol o la anfotericina B liposomal.

Medidas generales

Medidas de aislamiento y profilaxis

Es importante la aplicación de medidas de aislamiento. En pacientes con neutropenia de riesgo moderado-alto es necesario el uso de medidas de aislamiento respiratorio, con utilización de mascarillas por parte de los acompañantes. Debe realizarse un lavado cuidadoso de manos antes y después del contacto con el enfermo, tanto por el personal sanitario como por los familiares, con un jabón antiséptico o un desinfectante, como la clorhexidina. Debe aplicarse gel dental de clorhexidina y realizar lavados bucales si hay mucositis.

Medidas dietéticas

El tratamiento de estos enfermos incluye medidas dietéticas. El estado nutricional debe cuidarse y recurrir a la nutrición enteral o parenteral si fuese necesario. Se debe administrar comida con baja carga microbiana. Los alimentos deben ser cocinados y se deben evitar las ensaladas, las verduras y la fruta fresca, así como quesos, yogures y otros productos frescos. El agua debe ser mineral embotellada.

Tratamiento de la granulopenia y otras citopenias asociadas

En la mayoría de los casos, la neutropenia se acompañará de déficit de las otras series celulares, por lo que debemos poder realizar transfusiones domiciliarias, tanto de hematíes como de plaquetas. La opción terapéutica para el tratamiento de la granulopenia es la administración de factores estimuladores de la recuperación granulocitaria. Su uso reduce la duración de la neutro-

penia, pero no se ha demostrado que tenga impacto en la mortalidad. Se indicarán como profilaxis primaria cuando, para un esquema de quimioterapia, se prevea una incidencia de neutropenia febril en torno al 20% y un estado neutropénico de más de 10 días de duración, G-CSF 5 $\mu\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$, iniciándolo 24-72 h tras finalizar la quimioterapia. Como profilaxis secundaria, se utilizará cuando el paciente ha presentado previamente episodios de neutropenia febril y para acortar la duración de una neutropenia grave.

ANTIBIOTERAPIA EN PACIENTES CON NEUTROPENIA

Tratamientos preventivos

Profilaxis antibacteriana

Su uso es debatido, pues favorece la selección de cepas resistentes. De forma ambulatoria o domiciliaria se debe realizar exclusivamente en las neutropenias de riesgo moderado y alto, con la administración de levofloxacino. Debe comenzarse 5 o 6 días antes del inicio presumible de la neutropenia y mantenerse hasta que se resuelva (> 500 neutrófilos $/\mu\text{l}$) o se inicie la antibioterapia empírica.

Profilaxis antifúngica

Se debe realizar exclusivamente en las neutropenias de riesgo moderado y alto, con fluconazol. Son excepciones el síndrome mielodisplásico (SMD) y la leucemia mieloide aguda con neutropenia prolongada, en los que se administra posaconazol o voriconazol. En el caso de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogénico están indicados fluconazol, itraco-

nazol, micafungina, voriconazol, posaconazol o caspofungina, según la presencia de otros factores de riesgo asociados: tratamiento inmunodepresor, corticoides, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y de la fase del trasplante. La duración del tratamiento es controvertida; se mantendrá al menos en toda la fase de neutropenia y puede prolongarse más allá del primer mes postrasplante en función de que el paciente tenga otros factores de riesgo para presentar infecciones fúngicas invasivas.

Profilaxis antiviral

Se debe realizar de manera exclusiva en pacientes serológicamente positivos para virus del herpes simple o virus de la varicela-zoster. Únicamente en neutropenias de riesgo moderado-alto se administrarán aciclovir, famciclovir o valaciclovir mientras dure la neutropenia. Se mantendrá hasta el día 30 si se trata de un TPH.

Cuidado de catéteres

El cuidado correcto de los catéteres es una de las estrategias más eficaces para prevenir las infecciones en pacientes con neutropenia. Casi todos los pacientes con neutropenia de riesgo moderado o alto suelen ser portadores de catéteres venosos centrales. En los pacientes con TPH se suelen utilizar catéteres tunelizados tipo Hickman, insertados en la vena subclavia. Se realizará una cura diaria del orificio de entrada (lavado con povidona yodada y aplicación de gasa estéril) y se procederá al recambio diario del sistema de infusión con llave de 3 pasos. Los criterios de retirada del catéter por complicación infecciosa se especifican en la **tabla 6**.

Tabla 6. Criterios de retirada de catéter por inyección

Retirar siempre si:	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas graves de sepsis • Tromboflebitis/trombosis central • Persistencia de bacteriemia a las 48-72 h de iniciar un tratamiento antibiótico correcto • Sepsis relacionada con el catéter por una bacteria difícilmente tratable sólo con antibióticos (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Xantomonas maltophilia</i>, <i>Serratia</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Bacillus</i> spp., <i>Enterococcus</i> y <i>Corynebacterium JK</i>) • Sepsis con cultivo positivo para hongos • Infección con datos de endocarditis infecciosa o signos embólicos a cualquier nivel
Infección de trayecto subcutáneo tunelizado (con o sin bacteriemia)	Retirar si no responde al tratamiento antibiótico
Infección por <i>Staphylococcus</i> plasmocoagulasa negativo	No es necesario retirar el catéter inicialmente

Tratamiento antimicrobiano empírico

Todo paciente neutropénico debe recibir tratamiento empírico de amplio espectro al primer signo de infección. El tratamiento debe tener en cuenta el grado de riesgo de la neutropenia, así como la prevalencia de infecciones por bacterias multirresistentes de cada centro, incluidas infecciones por *Enterococcus* resistentes a vancomicina y gérmenes productores de betalactamasa de espectro ampliado, la colonización o las infecciones previas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, los patrones locales de susceptibilidad de antibióticos, los tratamientos antibióticos previos y la cobertura anti-*Pseudomonas*. Numerosas pautas de antibióticos han sido estudiadas y ninguna de las que se

exponen a continuación se ha demostrado claramente superior sobre las otras. Se describen las principales pautas en la **tabla 7**.

Tabla 7. Dosificación de los diversos antimicrobianos

Dosis de antimicrobianos utilizados en pautas profilácticas

Antibacterianos

Levofloxacino: 500 mg p.o. o iv/día
 Trimetoprim sulfametoxazol/día p.o.
 (3 veces por semana)

Antivirales

Aciclovir 800 mg/12 h p.o.

Antifúngicos

Fluconazol: 200-400 mg p.o. o iv/24 h
 Itraconazol p.o. 400 mg/día

Micafungina 50 mg/día iv
 Posaconazol: 200 mg p.o./8 h
 Voriconazol
 iv 6 mg/Kg/12 h (2 dosis), seguido de 4 mg/kg/12 h
 p.o. 200 mg/12 h

Dosis de antimicrobianos en pautas terapéuticas a dosis plenas

Antibacterianos

Atovaquona 750 mg p.o./12 h
 Cefepima 2 g iv/8 h
 Cefotaxidima 2 g iv/8 h
 Ciprofloxacino 500-750 mg p.o./
 12 h o 400 mg iv/8-12 h
 Daptomicina 4-6 mg/kg iv/día
 Imipenem/cilastatina: 500 mg iv/6 h
 Linezolid 600 mg p.o./iv/12 h
 Meropenem 1 g iv/8 h
 Pentamidina: 4 mg/kg/día iv
 Piperacilina-tazobactam: 4-0,5 g iv/8 h
 Quinupristin/dalfopristin: 7,5 mg/kg iv/8 h
 Teicoplanina 10 mg/kg/día
 Trimetoprim-sulfametoxazol (*Pneumocystis*)
 15-20 mg/kg/día iv/6-8 h
 Vancomicina 15 mg/kg iv cada 12 h

Antiviricos

Aciclovir 10 mg/kg/día iv

Antifúngicos

Anfotericina en complejo lipídico 5 mg/kg/día iv
 Anfotericina liposomal: 3 mg/kg/día iv
 Anidulafungina: 200 mg iv (primera dosis), seguido de 100 mg/día
 Caspofungina: dosis inicial 70 mg iv/día y luego 50 mg/kg/día
 Fluconazol 400-800 mg iv, p.o./24 h
 Itraconazol iv 200 mg/12 h/4 dosis seguido por 200 mg/día
 Micafungina 100 mg/iv/día
 Posaconazol 400 mg/p.o./12 h
 Voriconazol
 iv 6 mg/kg/12 h (2 dosis), seguido de 4 mg/kg/12 h p.o. 200 mg/12 h

Tratamiento oral de neutropenia febril de bajo riesgo

Es absolutamente imprescindible conocer los patrones locales de sensibilidad de los principales microorganismos a los antibióticos que van a ser utilizados. No se usará si se ha seguido profilaxis con quinolonas. Se prescribe ciprofloxacino 750 mg/8-12 h asociado con amoxicilina-ácido clavulánico: 875-125 mg/8 h o con clindamicina 600 mg/6 h en caso de alergia a betalactámicos.

Monoterapia endovenosa

Es un pauta utilizada con frecuencia, demostrándose resultados comparables a los obtenidos con betalactámico + aminoglucósido. Se recomienda la utilización de uno de los siguientes antibióticos: cefepima, imipenem/cilastatina, meropenem, piperacilina/tazobactam.

Tratamiento antimicrobiano combinado

Hay distintas asociaciones útiles en el tratamiento parenteral de la neutropenia febril. Se recomienda la utilización de un esquema que incluya cefepima o meropenem. En los casos de mayor riesgo se recomienda añadir amikacina y un glicopéptido. Ante la sospecha de infección por grampositivos, añadir un glicopéptido (teicoplanina). Si se documenta alergia a betalactámicos se emplea aztreonam + glicopéptido o linezolid. A continuación, se especifican las principales opciones de tratamiento combinado.

- Aminoglucósido combinado con penicilina antipseudomónica: se obtienen respuestas favorables en el 55-83% de los episodios. Pauta recomendada en infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Mala actividad frente a bacterias grampositivas. En pacientes que no toleran el aminoglucósido, se sustituye éste por aztreonam. Se sigue recomendando el tratamiento ini-

cial con betalactámico y aminoglucósido, con retirada del aminoglucósido al tercer día si no se documenta bacteriemia por bacilos gramnegativos: amikacina + piperacilina/tazobactam.

- Aminoglucósido + cefalosporina de amplio espectro: amikacina + cefepima.
- Ciprofloxacino + penicilina antipseudomónica: ciprofloxacino + piperacilina/tazobactam.
- Asociación de glicopéptido: debido a la emergencia de bacterias resistentes a glicopéptidos (*Enterococcus* y *Staphylococcus* resistentes a vancomicina), no se recomienda su uso sistemático (en nuestro medio teicoplanina), lo que limita su recomendación a los casos con alto riesgo de infección por grampositivos como las infecciones asociadas a catéter, pacientes con bacteriemia por grampositivos hasta la identificación final del microorganismo, colonización conocida por *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas o *Staphylococcus* resistente a metilicina, pacientes con hipotensión o shock séptico sin patógeno identificado, infección de partes blandas o pacientes con serio riesgo de bacteriemia por *Streptococcus viridans* por mucositis grave o por haber recibido profilaxis con quinolonas o trimetropim-sulfametoxazol.

Se tolera mejor la teicoplanina que la vancomicina. Si se inicia tratamiento con glicopéptido, debe reevaluarse a los 2 o 3 días, suspendiéndose si no se aísla un grampositivo. Los nuevos fármacos con actividad de amplio espectro contra grampositivos (linezolid, daptomicina, quinupristin/dalfopristin y tigeciclina) se reservan para gérmenes con resistencias farmacológicas en el antibiograma.

Asociación de un fármaco antifúngico

Si la fiebre persiste de 3 a 5 días, o más, se debería añadir de forma empírica caspofungina u otro antifúngico con espectro frente a hongos filamentosos.

Continuidad y duración del tratamiento antibiótico

La duración del tratamiento se decidirá por la valoración de distintos aspectos. Si el paciente queda afebril tras el tratamiento antibiótico empírico y ha habido documentación microbiológica, ajustaremos el tratamiento según el antibiograma. Si el paciente queda afebril, pero no hay documentación microbiológica de la infección, en las neutropenias de bajo riesgo podemos pasar a tratamiento oral ciprofloxacino/amoxicilina-ácido clavulánico (cefixima en niños). En las de alto riesgo mantendremos el tratamiento sin cambios.

Es recomendable en los pacientes con neutropenia febril que recuperan la cifra de neutrófilos $> 500 \mu\text{l}$, y que han obtenido respuesta a la pauta antibiótica, continuar 5-7 días adicionales de tratamiento antibiótico. Si la cifra de neutrófilos no alcanza los $500/\mu\text{l}$, pero el paciente lleva 5-7 días afebril y si la neutropenia es de bajo riesgo, se puede interrumpir el tratamiento. En las neutropenias de alto riesgo se debe continuar tratamiento antibiótico.

En los casos en que persiste la fiebre se debe reevaluar a los 3 días, y si el paciente está estable, continuar con los antibióticos. Si en el cultivo no se aíslan grampositivos en ese plazo, se suspenderá la teicoplanina. La inestabilidad clínica durante el tratamiento domiciliario es indicación de reingreso hospitalario y modificación del tratamiento. Cuando la fiebre es persistente pero se ha producido la recuperación de neutrófilos $> 500 \mu\text{l}$, y la situación clínica es estable, se puede interrumpir el tratamiento y revalorar el caso. En caso contrario, se continuará el tratamiento 2 semanas más y se revalorará el caso. En la **tabla 8** se resume la duración aconsejada de los distintos esquemas con antimicrobianos en función del agente etiológico.

Tabla 8. Duración del tratamiento antimicrobiano según los diferentes síndromes

Bacteriemias por grampositivos	7-14 días
Bacteriemias por gramnegativos	10-14 días
Bacteriemia por <i>S. aureus</i>	Al menos 2 semanas tras negativización de cultivos y con ecocardiograma transesofágico normal
Fungemia por levaduras	Al menos 2 semanas tras negativizarse el cultivo
Infección invasiva por hongos filamentosos (<i>Aspergillus</i>)	Mínimo 12 semanas (dosis total en lugar de tiempo)
Infecciones localizadas en piel y/o tejidos blandos	7-14 días
Neumonía bacteriana	10-21 días
Sinusitis	10-21 días
Fiebre de origen desconocido	Hasta alcanzar 500 neutrófilos/ μ l

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006; 42:2433-53.
- Baehner RL. Overview of neutropenia. 2008 UpToDate®. Disponible en: www.uptodate.com
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64:328-40.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra E, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.
- Larson RA. Prophylaxis of infection during chemotherapy-induced neutropenia. 2008 UpToDate®. Disponible en: www.uptodate.com

- Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2005;103:1103-13.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3187-205.
- Van Tiel FH, Harbers MM, Kessels AG, Schouten HC. Home care versus hospital care of patients with haematological malignancies and chemotherapy-induced cytopenia. *Ann Oncol*. 2005;16:195-205.

