



NEUTROPENIA FEBRIL 50

INTRODUCCION

Neutropenia febril se considera una URGENCIA INFECTOLÓGICA, por lo que el manejo correcto de esta delicada situación es fundamental para el pronóstico del paciente.

-FIEBRE: una única medición de temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, o $\geq 38^{\circ}\text{C}$ por más de 1 hora.
-NEUTROPENIA (NTP): recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$, o $< 1.000/\text{mm}^3$ que se prevea un descenso a valores < 500 .

El riesgo es directamente proporcional a valor del recuento, y tiempo de la Neutropenia. Un recuento < 1000 neutrófilos aumenta el riesgo de infección, pero se hace más importante ante recuentos < 500 y aún más si el recuento de neutrófilos es < 100 .

Características especiales

Más de la mitad de los pacientes neutropénicos febriles tienen una infección establecida u oculta, y más de 20% de los pacientes con recuento ≤ 100 neutrófilos/ mm^3 tienen bacteriemia. Las infecciones fúngicas son frecuentes en pacientes que han recibido antibióticos de amplio espectro, pero también son causa de infecciones primarias. Los sitios anatómicos de infección más frecuentes son: Tracto digestivo, donde la quimioterapia produce daño en la mucosa permitiendo la invasión de organismos oportunistas; Piel: la interrupción de esta barrera por procedimientos invasivos como por ejemplo los catéteres; Vía aérea (Neumonía, Sinusitis).

RECORDAR: Debido al bajo recuento de neutrófilos, los signos y síntomas de infección pueden estar ausentes o ser mínimos (neumonía sin infiltrado radiológico, infección urinaria sin piuria, meningitis sin pleocitosis).

Evaluación del paciente

-Historia clínica: interrogar los síntomas, historia previa de complicaciones infecciosas, medicación asociada (corticoides, nefrotóxicos), profilaxis antibiótica, tipo de quimioterapia y tiempo transcurrido para predecir el grado y duración de la NTP, alergias a ATB.

Examen físico: Exhaustivo examen diario. Los únicos signos de infección pueden ser el dolor y el eritema.

⇒ Piel y uñas: puede mostrar un portal de entrada a una infección sistémica o una lesión característica de infección sistémica (ej. Ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa*).

⇒ Salidas de vías venosas y catéteres, heridas quirúrgicas y áreas de biopsia. Agente más frecuente: *S. epidermidis*.

⇒ Cavidad oral, orofaringe y senos paranasales: presencia de mucositis, gingivostomatitis, aftas (riesgo de infección por *Streptococcus viridans*, anaerobios u hongos).

⇒ Pulmonar: una de las localizaciones más graves de infección.

⇒ Abdomen: Disrupción de la mucosa favorece la invasión de microorganismos produciendo bacteriemias. Colitis neutropénica una de las complicaciones más temidas.

⇒ Perineo y región perianal: son localizaciones de potenciales fuentes de infección por aerobios gram negativos y anaerobios (inspección y palpación, pero no realizar tacto rectal).

⇒ Exploración neurológica con fondo de ojo: considerar una endoftalmitis candidiásica en pacientes fungémicos con catéteres venosos centrales si presentan visión borrosa o escotomas.

-Estudios complementarios:

⇒ Laboratorio: Hemograma completo con recuento diferencial de leucocitos, bioquímica con enzimas hepáticas y función renal, ionograma, sedimento de orina.

⇒ Radiografía de tórax

⇒ Cultivos:

◆ Urocultivo

◆ Al menos dos hemocultivos (HC) tomados de diferentes puntos (incluyendo vena periférica y cada luz del catéter venoso central). Algunos sugieren realizar HC diarios si persiste con fiebre. Otros realizan 3 juegos y luego esperan 48-72hs, repitiendo sólo si hay inestabilidad hemodinámica o escalofríos.

Según la clínica del paciente se pueden tomar muestras de otros sitios: esputo, lesiones cutáneas sospechosas, heces (y toxina de *Clostridium difficile*) si se presenta diarrea, líquido pleural o peritoneal o cultivo de punta de catéter.

⇒ La punción lumbar no está indicada si no existe sospecha de meningitis ya que la NTP no aumenta el riesgo de esta patología y además puede asociarse trombocitopenia.

⇒ Otras exploraciones: dependerán de la clínica y evolución de cada paciente. El rendimiento de la TC es mayor que la radiología simple ante sospecha de sinusitis, neumonía o diseminación fúngica abdominal (lesiones parenquimatosas en "ojo de buey" en la candidiasis hepato-esplénica). Más del 50 % de los infiltrados pulmonares que se evidencian en la TC no son objetivables en la Rx simple. El hallazgo en la TC de un halo de menor atenuación, rodeando un infiltrado



pulmonar en un paciente con NTP severa es muy sugestivo de aspergilosis. Cuando la NTP recupera, la aparición de una cavitación en el interior del infiltrado constituye el llamado “signo de la media luna”.

PATÓGENOS MÁS FRECUENTES

En sólo el 30-40% de los casos puede documentarse foco clínico o cultivos positivos. En el 25% de los pacientes la única evidencia de infección es la documentación de bacteriemia. En el 80% de las infecciones identificadas, el agente proviene de la flora endógena del paciente.

No existe una mayor predisposición a infecciones virales y parasitarias, y las infecciones fúngicas aparecen tras tratamientos prolongados con antibióticos y neutropenias prolongadas.

Bacterias:

La infección por bacterias ocurre en el 85-95% de los casos. (Tabla 1)

Cocos gram-positivos: Actualmente suponen el 60% de las bacteriemias documentadas, tras el aumento de su incidencia en los años 80-90. Causas relacionadas con este fenómeno son la pronta utilización de ATB frente a gram-negativos, el uso profiláctico de quinolonas y las infecciones por estafilococo asociadas a catéter.

-Estafilococo coagulasa-negativo, principalmente *S. epidermidis*. Representan la causa más frecuente en bacteriemias e infecciones asociadas a catéteres.

–*S. aureus*. Produce infecciones graves con riesgo de shock séptico.

–*Streptococo beta-hemolítico* y *Streptococo viridans* (habitual en la flora orofaríngea).

–*Enterococos*: principalmente *E. faecalis*. Constituyen la flora normal del TGI y producen infecciones intraabdominales y urinarias.

Bacilos aerobios gram-negativos (BGN): Producen el 30% de las bacteriemias y los microorganismos más frecuentes son: *E. coli*, *Klebsiella Pneumonie*, *Pseudomona aeruginosa*. Se observa un incremento en *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* y *Serratia marcescens*. Aunque en la actualidad son menos frecuentes, siguen siendo muy importantes por su elevada mortalidad entre 20-30% (dependiendo de la situación basal del paciente y de la neoplasia).

Anaerobios: Producen menos del 5% de las infecciones. Los más frecuentes son: *Bacterioides fragilis* y *Clostridium spp.* Pertenecen a la flora normal del TGI.

La cobertura específica para anaerobios se agrega cuando hay: mucositis necrotizantes, sinusitis, absceso periodontal, o perirrectal, infección pelviana o abdominal, colitis neutropénica o bacteriemia por anaerobios.

Mycobacterias: Son poco frecuentes.

Hongos

La infección por hongos ocurre con mayor probabilidad tras tratamiento ATB de amplio espectro y/o esteroides, y en casos de NTP prolongada o inmunodepresión celular. También son factores de riesgo los catéteres venosos

centrales y la nutrición parenteral. Los hongos más frecuentes son: *Cándida spp.* (*C. albicans* y *C. tropicalis*). Los sitios más frecuentes son: catéteres vasculares, limitadas a superficies (orofaringe, esófago), o producir infecciones profundas. La introducción de fluconazol y otros azoles ha condicionado la selección de *Cándida* no *albicans* resistentes (*C. Krusei*, *C. lusitaniae*). *Aspergillus spp.* (*A. fumigatus*, *A. flavus*). La aspergilosis invasiva supone una complicación de gran severidad; la vía de entrada es aérea. Se debe sospechar aspergilosis pulmonar en presencia de dolor pleurítico, hemoptisis y derrame pleural o infiltrado pulmonar localizado. Son menos frecuentes las infecciones por: *Tricosporum*, *Fusarium*, *Rizopus*.

Virus:

Son poco frecuentes las infecciones por virus. Se asocian preferentemente a situaciones de inmunodepresión celular en pacientes con linfomas y leucemias. Los virus más frecuentes son: virus respiratorios: adenovirus, virus sinticial respiratorio, parainfluenza, influenza A y B, rinovirus; y herpes virus: HVS, VZV, CMV, EBV. Las infecciones por HVS1 y 2 se presentan como infecciones de piel, hepatitis, encefalitis, esofagitis, neumonía y eritema multiforme.

Tabla 1

FRECUENTES		
Gram negativos	Gram positivos	Otros
<i>E. coli</i>	<i>S. coagulasa</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>Klebsiella</i>	negativo.	Anaerobios
<i>Pseudomonas</i>	<i>S. aureus</i>	Mycobacterias
<i>Enterobacter</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Aspergillus</i>
	<i>Corynebacterium</i>	<i>Candida albicans</i> y no <i>albicans</i>
	<i>S. pyogenes</i>	
MENOS FRECUENTES		
Gram negativos	Gram positivos	Anaerobios
<i>Proteus</i>	<i>S. viridans</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Haemophilus</i>	<i>Bacillus</i>	<i>Clostridios</i>
<i>Citrobacter</i>	<i>Listeria</i>	<i>Propionobacterias</i>
<i>Serratia</i>		<i>Fusobacterias</i>
<i>Acinetobacter</i>		
<i>Neisseria</i>		
<i>Moraxella</i>		
<i>Stenotrophomona</i>		
OTROS		
Hongos	Virus	Otros
<i>Candida</i>	HVS 1 y 2	<i>Babesia</i>
<i>Aspergillus</i>	VZV, CMV	<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>Cryptococo</i>	EBV, HVS-6	<i>Toxoplasma</i>
<i>Histoplasma</i>	Enterovirus	<i>Strongyloides</i>
<i>Coccidioides</i>	VSR	<i>Cryptosporidium</i>
<i>Zygomycetes</i>	Influenza	<i>Nocardia</i>

TERAPÉUTICA ANTIBIÓTICA EMPÍRICA

Principios

Debido a que la progresión de la infección en los pacientes con NTP puede ser rápida, y que inicialmente



es difícil diferenciar a los pacientes infectados de los que no, la terapéutica ATB debe iniciarse rápidamente en todo paciente con NTP febril, así como también en los paciente afebriles pero que presentan otros signos de infección.

Los cocos Gram positivos corresponden a 60-70% de las infecciones documentadas, aunque la frecuencia de BGN esta en aumento. Algunas cepas pueden ser meticilino-resistentes (MR) y por lo tanto solo sensibles a vancomicina. Estas infecciones son frecuentemente indolentes y el retraso de unos días en el inicio del ATB específico no sería perjudicial para el paciente, aunque aumenta el tiempo de hospitalización. Otros cocos Gram positivos: *S. aureus*, *S. viridans* y Neumococo pueden causar infecciones fulminantes si no se tratan rápidamente.

Los BGN, especialmente *P. aeruginosa*, *E. coli*, y *Klebsiella* son importantes patógenos que deben ser cubiertos en el esquema inicial.

En la selección del esquema ATB inicial, se debe considerar: tipo, frecuencia y sensibilidad de los rescates bacteriológicos del centro. El uso de algunas drogas puede estar limitado en algunas circunstancias como alergia o insuficiencia de órgano.

Los accesos vasculares (catéteres semi-implantables y tipo Port-a-Cath) no requieren ser removidos, excepto que haya infección del túnel establecida, si la infección es recurrente, o no hay mejoría a los 2-3 días de tratamiento. Las indicaciones de retirar los catéteres - junto a la administración de antibióticos- son: evidencia de infección del túnel subcutáneo, embolia séptica, hipotensión, o falta de permeabilidad del catéter.

Las bacteriemias por: *Bacillus*, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter*, *C. jeikeium*, o Enterococos vancomicina resistentes (EVR), y la fungemia por *Candida*, tienen mala respuesta al tratamiento ATB, y se recomienda retirar el catéter si es posible.

(Para mejor comprensión del tema remitirse al capítulo de Infecciones asociadas a Catéteres).

Terapéutica oral y manejo ambulatorio en pacientes de bajo riesgo

Puede realizarse en pacientes cuidadosamente seleccionados: no presentan foco u otros signos (hipotensión, escalofríos) además de la fiebre que sugiera infección sistémica, deben efectivamente tomar la medicación, y la vigilancia debe ser diaria, los 7 días de la semana y con fácil acceso al hospital. Los pacientes con recuperación de la NTP son mejores candidatos. El esquema indicado es: amoxicilina-clavulanico + ciproflaxacina y sólo está recomendado en adultos.

El sistema MASCC RISK INDEX FOR FEBRILE NEUTROPENIA desarrollado por la American Society of Clinical Oncology identifica a los pacientes de bajo riesgo. (Tabla 2).

Terapéutica con ATB parenterales

Existen 3 esquemas iniciales: Monoterapia, Terapia combinada sin Vancomicina, y Vancomicina asociada a una o dos ATB de amplio espectro.

Tabla 2

Sistema de puntaje para la identificación de pacientes de bajo riesgo con NTP febril. MASCC risk index.	
Características	Puntaje
Extensión de la enfermedad:	
-Sin síntomas	5
-Síntomas leves	5
-Síntomas moderados	3
Sin hipotensión	5
No EPOC	4
Tumor sólido o sin infección fúngica	4
Sin deshidratación	3
Inicio de la fiebre fuera del hospital	3
Edad < 60 años	2
Un puntaje ≥ 21 indica un paciente de bajo riesgo	

Factores de bajo riesgo de infección severa en pacientes con NTP

Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 100c/mm^3$
 Recuento absoluto de monocitos $\geq 100c/mm^3$
 Radiografía de tórax normal
 Resultados de función hepática y renal normales
 Duración de la NTP < a 7 días
 Resolución de la NTP esperada dentro de los 10 días
 Sin signos de sospecha de infección relac a catéter
 Evidencia temprana de recuperación de la MO
 Enfermedad en remisión
 Temperatura < 39C
 Sin alteraciones neurológicas
 Sin dolor abdominal
 Sin comorbilidades

Esquemas:

1. Monoterapia: Una cefalosporina de tercera generación con actividad anti-Pseudomonas (ceftazidima) o cuarta generación (cefepime), o un carbapenem (imipenem o meropenem) pueden ser utilizados con éxito, aunque debe recordarse que la aparición de BLEE han reducido la utilidad de la cefalosporinas como monoterapia. Piperacilina-tazobactam también es efectiva como monoterapia. Hay nuevos estudios con Cefalosporinas de 5ta generación (Ceftaroline y Ceftobiprole) que amplían el espectro para SAMR y EVR.

2. Terapia combinada sin Vancomicina: un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina o amikacina) asociado a:



- una penicilina antipseudomonica (ticarcilina-clavulanico o piperacilina-tazobactam)
- o cefalosporina con espectro antipseudomona (ceftazidima o cefepime),
- o carbapenem (imipenem o meropenem).

Las ventajas de la terapia combinada son: los potenciales efectos sinérgicos contra algunos BGN y la disminución en el desarrollo de resistencia durante el tratamiento. Las desventajas son: la falta de actividad de algunas combinaciones sobre Gram positivos, la oto y nefrotoxicidad, y la hipokalemia.

3. Terapia con vancomicina + 1 o 2 drogas

Debido a la emergencia de gérmenes resistentes asociados con el uso excesivo de Vancomicina, su uso debe estar limitado a las indicaciones específicas. (Tabla 4). Las infecciones por Gram positivos son frecuentemente indolentes, pero algunas son sólo sensibles a Vancomicina y en ocasiones pueden ser serias y provocar la muerte en 24hs si no se tratan rápidamente.

Tabla 4

La terapéutica inicial con vancomicina debe ser considerada en:
1.Sospecha clínica de infección severa asociada a catéter (bacteriemia, celulitis)
2.Colonización conocida con neumococo o S.aureus resistente
3.HC positivos para Gram positivos antes de la sensibilidad e identificación
4.Hipotensión u otra evidencia de compromiso CV
Discutido:
-quimioterapia intensiva con gran daño de mucosa
-profilaxis con quinolonas en NTP afebriles
-inicio brusco de Temp. > 40°C

EVALUACIÓN DEL RÉGIMEN ATB DURANTE LA PRIMER SEMANA.

Se requieren 3-5 días de tratamiento para determinar la eficacia del régimen.

(Ver algoritmos)

A.Paciente afebril a los 3-5 días de tratamiento:

Si el agente causal es identificado, el régimen puede modificarse si es necesario para un tratamiento con menores efectos adversos y menor costo. El tratamiento debe continuarse por un mínimo de 7 días o hasta que los cultivos indiquen que el organismo ha sido erradicado, la infección este resuelta, y el paciente no tenga signos ni síntomas. Es deseable un recuento de neutrófilos ≥ 500 /mm³ antes de que el tratamiento sea suspendido, excepto que la NTP sea prolongada. En este caso hay que observar estrechamente al paciente, los tegumentos tienen que estar intactos, sin procedimientos invasivos, ni quimioterapia ablativa. El tratamiento ATB sólo, en presencia de NTP persistente, puede suprimir la infección, pero no erradicarla.

En ausencia de foco infeccioso discernible y cultivos negativos, el tratamiento puede rotarse a la vía oral en

adultos adherentes al tratamiento y de bajo riesgo (ciprofloxacina + amoxicilina-clavulanico), y puede suspenderse en algunos casos. (Ver Duración del tratamiento ATB).

B.Fiebre persistente durante los primeros 3-5 días de tratamiento:

La fiebre que persiste por más de 3 días sugiere: el paciente no tiene una infección bacteriana, infección bacteriana resistente a los ATB empleados, una respuesta lenta al tratamiento, la emergencia de una infección secundaria, niveles inadecuados de los ATB en suero o tejidos, fiebre por ATB, o infección de un sitio avascular (abscesos, catéteres). En la reevaluación del paciente luego de 3 días de tratamiento, se debe intentar identificar los factores que puedan explicar la falta de respuesta. Sin embargo, algunos pacientes, incluso cuando la infección esta definida y el tratamiento es el correcto, pueden requerir 5 días de tratamiento para que desaparezca la fiebre.

En la reevaluación se debe realizar:

- Revisión de todos los cultivos previos
- Examen físico minucioso con evaluación de los catéteres
- Rx de tórax
- Nuevos HC y cultivos de sitios específicos.
- Realizar imágenes de cualquier órgano sospechado de infección. (TC y/o Ecografía).
- Determinación de las concentraciones séricas de ATB (si es posible).

Si el paciente persiste febril luego de 5 días de tratamiento ATB y no se ha encontrado ninguna causa en la reevaluación:

1.Continuar con el esquema inicial: si el paciente está febril pero estable, y se espera que la NTP resuelva.

2.Cambiar o agregar ATB: si hay evidencia de enfermedad progresiva o complicación. Esto dependerá del régimen inicial adoptado. Se deberá considerar el agregado de vancomicina si no fue utilizado en el esquema inicial.

3.Agregar un antifúngico al régimen, cambiando o no los ATB. La droga de elección continúa siendo la Anfotericina B. Un tercio de los paciente que permanecen febriles luego de 1 semana de ATB, presentan infecciones fúngicas, y más frecuentemente a *Candida* o *Aspergillus*. Se deben realizar todos los esfuerzos para determinar si hay una infección por hongos (incluyendo TC de abdomen, tórax y senos paranasales y toma de biopsias y cultivos), antes de iniciar Anfotericina, ya que esto determinara cuando deba suspenderse. Estudios recientes demuestran que Voriconazol y Caspofungin no son inferiores a Anfotericina en Neutropenia febril y podrían ser utilizados como terapia antifúngica de inicio.

Ante la sospecha de infección por *Aspergillus* puede tenerse en cuenta el dosaje de Galactomananos en Suero y en BAL que tiene una Sensibilidad y Especificidad



cercana al 70 y 95 % respectivamente (dependiendo del punto de corte a usar) para las Aspergilosis Invasivas.

DURACION DEL TRATAMIENTO ATB

(Ver algoritmos)

El factor más importante que determina una interrupción exitosa de los ATB es el recuento de neutrófilos.

Si no se identifica infección luego de 3 días de tratamiento, si el recuento de neutrófilos es mayor a 500c/mm³ por 2 días consecutivos, y si el paciente se encuentra afebril por 48hs, el ATB puede ser suspendido.

Si el paciente esta afebril pero permanece con NTP, la conducta esta menos definida. Algunos sugieren continuar con ATB hasta la resolución de la NTP, pero esta conducta aumenta el riesgo de toxicidad y súperinfección por hongos o bacterias resistentes. Los pacientes NTP en buen estado general, de bajo riesgo, sin evidencia de infección, ni foco, es razonable discontinuar los ATB luego de 5-7 días de encontrarse afebriles y con evidencia de recuperación hematológica. Si la suspensión de ATB se realiza durante la NTP, el paciente debe ser estrictamente monitorizado y reiniciar los ATB IV ante fiebre o cualquier signo de infección. Se debe considerar continuar con los ATB durante todo el periodo de NTP en los pacientes con: NTP profunda (<100 c/mm³), mucositis, o signos vitales inestable. En los pacientes con NTP prolongada, en los cuales no se espera recuperación, se puede suspender el tratamiento luego de 2 semanas, si no se ha identificado sitio de infección.

La duración de la Anfotericina varía. Si se identifica la infección, debe cumplirse el curso de la misma según el agente y la extensión de la misma. Si no pudo documentarse la infección, la NTP esta resuelta, el paciente esta clínicamente estable, y la TAC sin lesiones, la anfotericina puede suspenderse. Para paciente con NTP prolongada y clínicamente estables, se sugiere luego de 2 semanas de Anfotericina, si no hay evidencias clínicas ni en imágenes, esta puede suspenderse. En los pacientes inestables o de alto riesgo, se debe continuar ATB + anfotericina durante la NTP.

Para pacientes que permanecen febriles luego de la recuperación de la NTP a pesar de haber recibido tratamiento con ATB de amplio espectro, la reevaluación debe ser orientada a una infección fúngica, (especialmente candidiasis crónica sistémica, aspergilosis, histoplasmosis, y trichosporonosis), mycobacterial, o viral. Los ATB pueden suspenderse luego de 4-5 días luego de la recuperación (recuento mayor a 500c/mm³) y sin lesiones identificadas. Los estudios por imágenes (eco, TAC, RMN) pueden ser útiles para la detección de infecciones sistémicas (esplénica, hepática, renal) y estas pueden hacerse aparentes o aumentar a medida que el recuento de neutrófilos aumenta.

USO DE FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS (G-CSF o filgrastim)

Si bien no está demostrada su intervención de forma significativa en la tasa de mortalidad, uso de antibióticos y otros objetivos, existe evidencia bibliográfica para su uso situaciones específicas. (Tabla 5)

Tabla 5

Indicaciones de G-CSF en Neutropenia febril.

<ul style="list-style-type: none"> -neumonía -hipotensión -celulitis o sinusitis severa -infecciones fúngicas sistémicas -disfunción multiorgánica por sepsis -NTP severa con infección documentada que no responde al tratamiento dirigido. -NTP prolongadas (<7-10 días)
--

Prevención primaria con Factores estimulantes de colonias.

Actualmente está autorizado su uso en pacientes con quimioterapia con alto riesgo de Neutropenia febril (> 20%), en aquellos con baja reserva de Neutrófilos (<1500), más de 65 años con esquemas QT curativos para NHL agresivos y pacientes HIV+.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

El uso de profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos afebriles es controversial. El uso de ATB disminuye la incidencia de fiebre y de infección pero no produce cambios significativos en la Mortalidad. Además aumenta el riesgo de seleccionar cepas resistentes.

Los ATB más importantes usados como profilaxis son Trimetoprima- sulfametoxazol, y Quinolonas.

NUEVAS DISCUSIONES EN NEUTROPENIA FEBRIL.

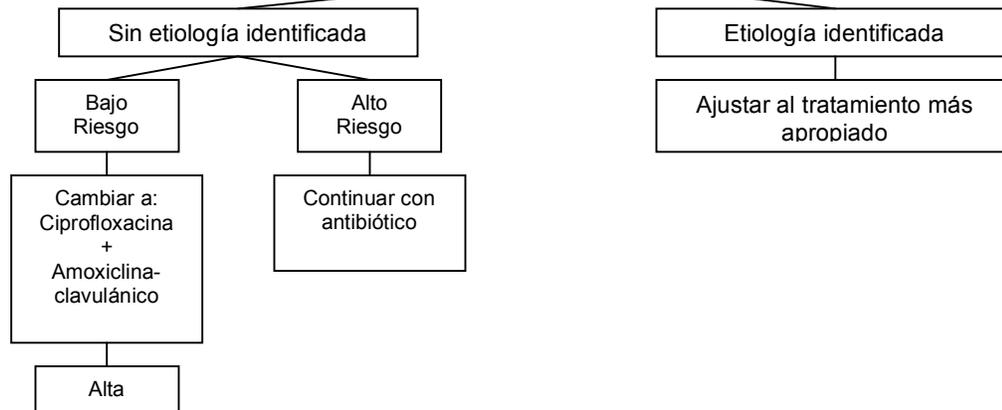
Uso del dosaje de procalcitonina.

Existen numerosos estudios que demuestran que niveles elevados de Procalcitonina se asocian a peor pronóstico en pacientes neutropénicos febriles. Se ha intentado utilizar para diferenciar Fiebre secundaria a infección vs Fiebre secundaria a enfermedad de base (Neoplasia, factores estimulantes de colonias) con buenos resultados, pero su utilidad aún no es lo suficientemente significativa como para ser incluida en Guías de uso masivo.

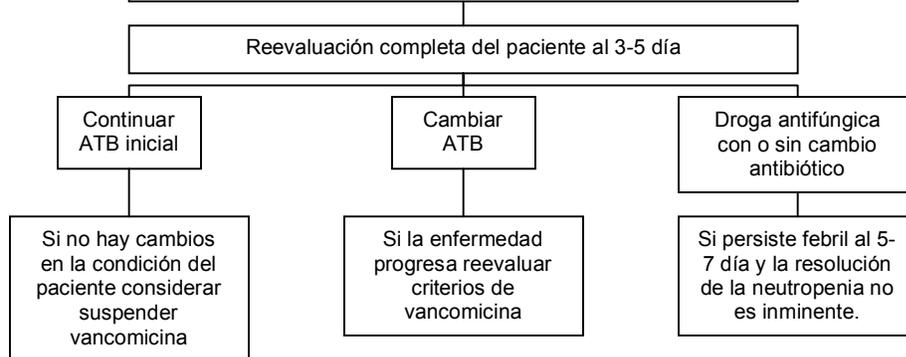
ALGORITMOS



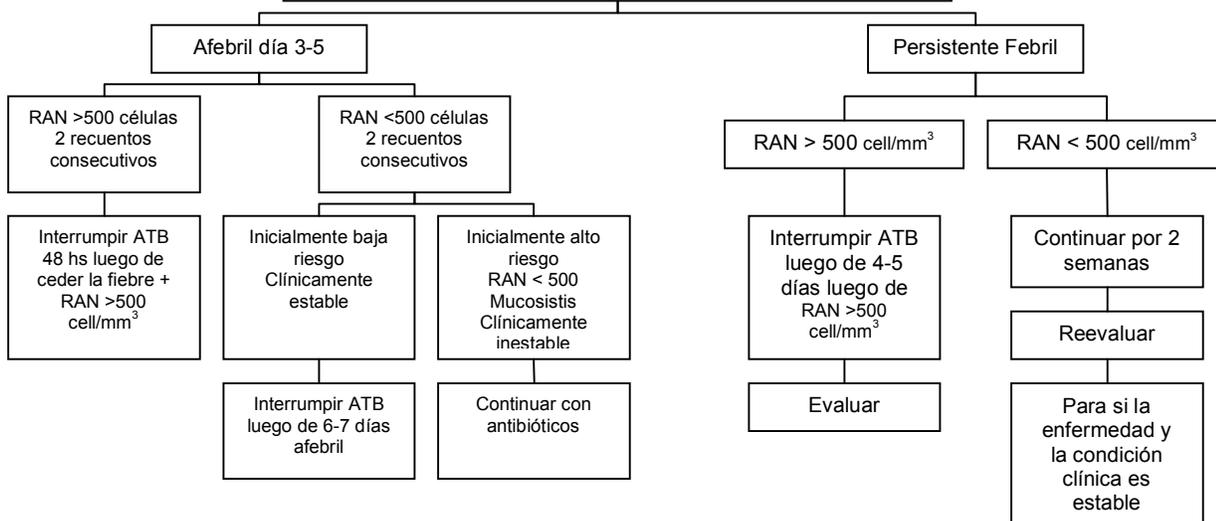
Afebril dentro de los primeros 3-5 días del tratamiento



Persistentemente febril dentro de los primeros 3-5 días del tratamiento: sin etiología



Duración de la terapia antimicrobiana



**REFERENCIAS**

- 1) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730–751.
- 2) S. Kannagara. Management of febrile neutropenia. *Commun Oncol* 2006;3:585–591
- 3) Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying lowrisk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038–3051.
- 4) J. Crawford, C. Caserta. Hematopoietic growth factors: Clinical Practice Guidelines for the applications. *Annals of Oncology*. 2010. v248–v251.
- 5) Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, Paraskevi Grecka. Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic Marker of Underlying Infection in Patients with Febrile Neutropenia. *Clin. Infect Dis* 2001;32 (15 June)
- 6) Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Marker in Patients with Solid Tumors and Febrile Neutropenia. *CANCER* June 1, 2004 / Volume 100 / Number 11
- 7) O. Penack, P. Rempf, B. Graf, I., Aspergillus galactomannan testing in patients with long-term neutropenia: implications for clinical management. *Annals of Oncology* 19: 984–989, 2008
- 8) Klastersky J. Antifungal Therapy in Patients with Fever and Neutropenia — More Rational and Less Empirical? *N Engl J Med* 2004. 351:1445-1447