



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido[☆]



José María Aguado^{a,*}, Juan Jesús Cruz^b, Juan Antonio Virizuela^c, Manuela Aguilar^d, Alberto Carmona^e, Javier Cassinello^f, Carlota Gudiol^g, Paula Jiménez Fonseca^h, Manuel Lizasoain^a, Francesc Marcoⁱ, Isabel Ruiz^j, Maribel Ruiz^k, Miguel Salavert^l, David Vicente^c y Jordi Carratalà^g

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^c Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de Macarena, Sevilla, España

^d Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^e Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

^f Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^g Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^h Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

ⁱ Laboratori de Microbiologia, Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB), ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Hospital Clínic - Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^j Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^k Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^l Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de mayo de 2015

Aceptado el 15 de junio de 2015

On-line el 14 de agosto de 2015

Palabras clave:

Cáncer
Neutropenia febril
Infección
Profilaxis
Factores de riesgo

Keywords:

Cancer
Febrile neutropenia
Infection
Prevention
Risk factors

R E S U M E N

Un grupo de expertos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) han revisado en este documento los principales aspectos que deben considerarse en la evaluación de los pacientes con cáncer sólido y complicaciones infecciosas. Para ello se han establecido unas recomendaciones sobre la profilaxis de las infecciones más prevalentes en estos pacientes, el uso de vacunas, las medidas de control de la infección por catéteres vasculares y la prevención de la infección ante determinadas maniobras quirúrgicas. A continuación, se han revisado los criterios de manejo de la neutropenia febril y del uso de factores estimulantes de colonias, para terminar dando una serie de pautas sobre el tratamiento del paciente oncológico con infección grave. El documento se completa con una serie de medidas para el control de la infección hospitalaria.

© 2015 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Management of Infection and Febrile Neutropenia in Patients with Solid Cancer

A B S T R A C T

A group of experts from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) have reviewed in this paper the main aspects to be considered in the evaluation of patients with solid cancer and infectious diseases. They have established a series of recommendations on the prevention of the most prevalent infections in these patients, the use of vaccines, the control measures of vascular catheter infection and prevention of infections before certain surgical procedures. Also the criteria for management of febrile neutropenia and the use of

[☆] Miembros todos ellos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y de la [#]Sociedad Española de Oncología Médica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaguadog1@gmail.com (J.M. Aguado).

colony-stimulating factors were revised. Finally they provide a series of recommendations for the treatment of cancer patients with severe infection. The document is completed with a series of measures for the control of hospital infection.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

A lo largo de las 2 últimas décadas, se han logrado notables avances en el tratamiento del paciente oncológico. Sin duda, uno de los más destacables ha sido la reducción en la morbimortalidad por complicaciones infecciosas como consecuencia de los progresos logrados en la prevención y tratamiento de estas infecciones, así como el acortamiento del periodo de neutropenia gracias al empleo de factores de crecimiento hematopoyético.

A pesar de estos avances, las complicaciones infecciosas continúan siendo una de las principales causas de muerte en el paciente con cáncer. Estos pacientes están sometidos a un mayor riesgo de reactivación de ciertas infecciones y tienen un riesgo incrementado de padecer infecciones nosocomiales como consecuencia de las intervenciones quirúrgicas, el uso de catéteres venosos o urinarios y otros dispositivos, así como a las manipulaciones a las que son sometidos. La aparición de microorganismos multirresistentes en los últimos años ha contribuido a dificultar el abordaje antibiótico de estos pacientes. Por otro lado, el uso cada vez más frecuente de nuevos anticuerpos monoclonales y terapias biológicas ha incrementado en estos enfermos el riesgo de padecer determinadas infecciones graves.

Aunque existen numerosas guías clínicas dirigidas al paciente hematológico, son escasas las guías dirigidas específicamente al paciente con un tumor sólido. Por ello, expertos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) han decidido realizar este documento, en el que se revisa la información existente en este tema y se realizan una serie de recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, para que sirvan a oncólogos e infectólogos en su práctica clínica diaria.

Evaluación inicial del paciente oncológico

La evaluación inicial del paciente oncológico pretende detectar infecciones activas o latentes con riesgo de reactivación en pacientes con cáncer sólido que van a recibir un tratamiento potencialmente inmunosupresor.

La evaluación clínica debe incluir: (1) antecedentes de enfermedades infecciosas que pueden haber quedado latentes y reactivarse en caso de inmunosupresión; (2) historia epidemiológica completa que incluya los contactos con pacientes con patología infecciosa, así como con otros pacientes inmunodeprimidos; (3) procedencia del paciente y las estancias o viajes a países fuera de nuestro entorno con enfermedades endémicas que potencialmente puedan reactivarse; y (4) antecedentes de posibles reacciones medicamentosas a antibióticos. En la mujer, además, se debe aconsejar la revisión ginecológica y el cribado del virus del papiloma humano (VPH).

La evaluación microbiológica inicial está destinada a realizar un cribado de las principales infecciones crónicas o latentes que puedan reactivarse en caso de inmunosupresión en el paciente y dependerá del tipo de tratamiento quimioterápico recibido y del riesgo de inmunosupresión concreto de cada paciente oncológico. En casos indicados según el tratamiento y el riesgo de inmunosupresión, sería conveniente conocer la serología para: (1) virus de la hepatitis A, B y C (VHA, VHB y VHC); (2) virus varicela zoster (VZV); y (3) virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Además, se debe

descartar la existencia de tuberculosis (TBC) latente mediante la realización de una prueba de Mantoux y/o alguna técnica de cuantificación de liberación de gamma-interferón (IGRA) en todo paciente con antecedentes dudosos sobre dicha enfermedad, en contacto de afectos o en poblaciones de riesgo como los institucionalizados. En pacientes procedentes de determinadas áreas geográficas es conveniente tener en cuenta determinadas enfermedades regionales (tabla 1).

Prevención de la infección

Vacunación

Las vacunas indicadas en el paciente con cáncer sólido están descritas en la tabla 2 y deben ser vacunas inactivadas¹. Las vacunas con microorganismos vivos atenuados como rotavirus, triple vírica (sarampión, parotiditis, rubéola) y varicela están contraindicadas durante la quimioterapia².

Los pacientes con tumores sólidos activos y aquellos en tratamiento con quimioterapia deben recibir anualmente la vacuna antigripal². Se recomienda que los pacientes sean vacunados frente al neumococo según las pautas establecidas para enfermos inmunodeprimidos.

Dependiendo de las características antes comentadas (tipo de quimioterapia, duración de ésta, situación clínica del paciente), es aconsejable emplear una dosis de recuerdo de la vacuna antitetánica y antidiftérica. Los pacientes que no hayan sido vacunados contra la tos ferina se recomienda utilizar la vacuna difteria-tétanos-tos ferina acelular (DTPa). Asimismo, hay que considerar la vacunación de VPH, las del meningococo y las de VHA, siempre que haya indicación específica. La administración de la vacuna frente a VHB debe ser valorada en aquellos pacientes no inmunizados, tras evaluar su situación serológica y clínica.

Los pacientes deben recibir las vacunas indicadas antes de comenzar la quimioterapia. En el caso de vacunas inactivadas, se recomienda su administración al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento (salvo la vacuna antigripal, que se administrará anualmente, incluso durante el tratamiento con quimioterapia), mientras que las vacunas vivas atenuadas deben ser empleadas al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento³.

Prevención de la hepatitis B

El cribado del VHB es especialmente importante en pacientes considerados de alto riesgo (por ejemplo, los pacientes tratados con everolimus, temozolomida, rituximab, etc.), y se debe valorar, según juicio médico, en el resto de pacientes. Se llevará a cabo mediante la detección de antígeno de superficie (HBsAg), el anticuerpo del núcleo de la hepatitis B (anti-HBc) y el anticuerpo de superficie de la hepatitis B (anti-HBs). Si todo es negativo, no hay infección y el paciente debe ser vacunado antes de iniciar la terapia inmunosupresora. Si HBsAg es positivo, se debe completar el estudio con la determinación de la carga viral, el antígeno e (HBeAg), pruebas de función hepática y biopsia hepática, si procede. En función de los resultados, se puede saber si el paciente tiene una hepatitis crónica, está en fase de inmunotolerancia o es un portador inactivo de VHB. En el caso de una hepatitis crónica, el paciente

Tabla 1
Enfermedades regionales o importadas según el área geográfica de procedencia

Países de procedencia	Microorganismos posibles	Técnica de cribado
México, Panamá, Venezuela, Guatemala o el sur de EE. UU. Sur de EE. UU., México, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Argentina, Paraguay, Venezuela y Colombia	<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i>	Serología Serología
Caribe, Suroeste de Japón, América Central y del Sur, África subsahariana México, América Central o cono sur (Chile, Argentina, Bolivia, Brasil, Paraguay) Áreas tropicales y subtropicales, incluyendo sur de EE. UU.	HTLV-I-II <i>Trypanosoma cruzii</i> <i>Strongyloides estercoralis</i>	Serología Dos técnicas serológicas Técnica Agar-Cultivo en heces Serología
Zona endémica de malaria en los últimos 2-5 años: descartar parasitemias asintomáticas	<i>Plasmodium sp</i>	PCR Gota gruesa

HTLV-I-II: virus linfotrópicos de células T humanas tipo I y II; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Tabla 2
Vacunas recomendadas en adultos con tumores sólidos

Vacuna	Recomendación	Pauta
Neumococo	Recomendada	1.ª dosis (VNC13) al diagnóstico antes de iniciar tratamiento; dosis posteriores: una dosis de VNP23 a las 8 semanas
Gripe	Recomendada	Anualmente
Hepatitis A	Solo si existen factores de riesgo	1.ª dosis al diagnóstico; 2.ª dosis a los 6-12 meses
Hepatitis B	Recomendada en pacientes no inmunizados	1.ª dosis: 0 mes; 2.ª dosis: 1.er mes; 3.ª dosis: 6.º mes
Difteria-tétanos-tos ferina acelular (DTPa)	Dosis de recuerdo de DT o DTPa si no vacuna previa frente a tos ferina	-----
Virus papiloma humano (VPH)	Si corresponde en calendario vacunal	1.ª dosis: 0 mes; 2.ª dosis: 1.er o 2.º mes; 3.ª dosis: 6.º mes
Meningococo	Sólo si existen factores de riesgo	-----

debe recibir tratamiento antiviral con entecavir o tenofovir. En los otros dos casos, el paciente deberá recibir profilaxis antiviral.

Si HBsAg es negativo y anti-HBc es positivo, se trata de una hepatitis B resuelta. En este caso, independientemente de cómo sea el anti-HBs, se deben determinar niveles de ácido desoxirribonucleico (ADN) viral. Si la carga viral es positiva, se trata de una infección oculta y por tanto el paciente debe recibir profilaxis. Si la carga viral es negativa, se debe comprobar periódicamente la posibilidad de reactivación durante todo el tratamiento inmunosupresor para detectarla precozmente e iniciar el tratamiento lo antes posible. Esta monitorización se realizará mediante la determinación de la bioquímica hepática, HBsAg y/o carga viral. En pacientes de alto riesgo, la mayoría de los autores considera que se debe iniciar directamente una pauta de profilaxis^{4,5}. Para los pacientes que no tienen factores de riesgo de HBV ni se prevee que con el tratamiento oncológico exista activación del riesgo de la enfermedad, la evidencia actual no soporta la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento contra el cáncer⁶.

Prevención de la tuberculosis

Todos los pacientes que, una vez descartada la enfermedad activa, tengan uno o más de los siguientes criterios deben recibir profilaxis de la TBC⁴⁻¹⁰: (1) prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD) positiva (≥ 5 mm); (2) prueba de IGRA positiva; (3) antecedentes de TBC tratada incorrectamente; (4) hallazgos radiológicos sugestivos de lesiones residuales de TBC, tales como lesiones fibronodulares apicales, engrosamiento pleural, etc.; o (5) contacto con un paciente con TBC activa. Las pautas son las habituales con las precauciones conocidas.

Prevención de la infección de catéter venoso central

Actualmente, no existe suficiente evidencia para recomendar un tipo específico de catéter venoso central (CVC) de larga duración, ya sea CVC tunelizado (Hickman), «port-a-cath» (PAC), o CVC de

inserción periférica (PICC); ni una localización de inserción determinada, aunque en general se desaconseja el acceso femoral por llevar asociado un mayor riesgo de infección⁸.

Las medidas más importantes en la prevención de infecciones de CVC son: (i) la educación y entrenamiento de los profesionales sanitarios; (ii) el cuidado estricto de la higiene de manos; y (iii) el uso de técnicas asépticas durante la colocación y el recambio de los CVC, ni la aplicación de antimicrobianos tópicos en el punto de inserción, ya que pueden favorecer las infecciones fúngicas y la aparición de resistencias. El uso de CVC recubiertos o impregnados con antimicrobianos/antisépticos como clorhexidina y sulfadiazina de plata o minociclina/rifampicina y/o catéteres impregnados con heparina puede disminuir el riesgo de infecciones, aunque su beneficio es relativo y su coste es elevado¹⁰. No se ha demostrado que la administración profiláctica de antibióticos antes de la colocación de un CVC reduzca la incidencia de infecciones¹¹.

Prevención de la infección tras procedimientos endoscópicos

Generalmente, no se recomienda la administración de antibióticos profilácticos antes de un procedimiento endoscópico para evitar el desarrollo de endocarditis bacteriana, ya que los casos son escasos y no existen suficientes datos que avalen su relación, ni la utilidad de los antibióticos en este contexto¹².

En el caso de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), se debe considerar la administración de antibioterapia profiláctica para la cobertura de bacilos entéricos gram-negativos y enterococos en pacientes con obstrucción en los que exista la posibilidad de no conseguir un drenaje completo de la vía biliar. Si el procedimiento no logra resolver la obstrucción, se aconseja mantener el antibiótico¹². En las gastrostomías percutáneas endoscópicas (PEG), la administración de antibioterapia (cefazolina, 1 g iv; 30 minutos antes del procedimiento) ha demostrado reducir de forma significativa el riesgo de infección¹³.

Prevención de la infección por *Pneumocystis jiroveci*

Se debe considerar la profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* (*P. jiroveci*) en aquellos pacientes que van a recibir: (1) temozolamida con radioterapia; (2) fármacos que produzcan linfopenia T profunda; y (3) esteroides en dosis equivalente a ≥ 20 mg/día de prednisona durante 4 semanas o más¹⁴.

La pauta de elección es cotrimoxazol (800/160 mg, un comprimido 3 veces por semana). En caso de alergia a co-trimoxazol, se debe considerar la posibilidad de desensibilización^{15,16}. Alternativamente, se puede usar atovaquona (1,5 g/día)¹⁷, dapsona (100 mg/día), aunque se debe descartar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)¹⁸, o pentamidina inhalada (300 mg, 4 veces por semana o iv mensual)^{19,20}. Se debe mantener la profilaxis al menos mientras dure el tratamiento quimioterápico, y se recomienda prolongarlo al menos 2 meses o hasta que la cifra de linfocitos CD4 esté por encima de 200 U/mm³.

Situaciones especiales

Dada las características actuales de la población residente en España y las relaciones frecuentes entre distintas zonas geográficas, hay que tener en cuenta la prevención de la hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis*²⁰ y la prevención de la enfermedad de Chagas (*Trypanosoma cruzi*)²¹.

Prevención con factores estimulantes de colonias de granulocitos

La administración profiláctica de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) reduce la incidencia, duración y severidad de la neutropenia y previene las infecciones asociadas²². Por tanto, se debe realizar una estimación del riesgo de neutropenia febril (NF) antes del inicio de la quimioterapia, teniendo en cuenta diferentes factores, como el tipo de tumor, el esquema de quimioterapia empleado, las características del paciente o la intención del tratamiento. Se recomienda el uso profiláctico de G-CSF en aquellos pacientes con un riesgo estimado de NF superior al 20%^{23,24}. Si el riesgo estimado se encuentra entre el 10% y el 20%, se aconseja realizar una valoración individualizada, planteando administrar G-CSF principalmente si la intención del tratamiento es curativa, con el fin de evitar retrasos y reducciones de dosis, o en pacientes de alto riesgo, como mayores de 65 años, con episodios previos de NF, afectación extensa de médula ósea, en aquellos que han sido sometidos recientemente a una cirugía extensa, sobre todo si incluye una resección intestinal. Su empleo profiláctico es más controvertido en pacientes con tumores muy avanzados, frágil estado general o nutricional, comorbilidades importantes, en los que el beneficio de la quimioterapia y más aun el de mantener una intensidad de dosis es dudoso. No está indicado el uso rutinario de G-CSF en pacientes con un riesgo menor de 10%, salvo circunstancias específicas que impliquen graves consecuencias en caso de NF.

El tratamiento con G-CSF en la NF disminuye la duración de la hospitalización y el tiempo hasta la recuperación de los neutrófilos, pero no se asocia con un beneficio en la supervivencia de los pacientes^{25,26}. Por tanto, se debe considerar su administración en aquellos casos que se asocian con un alto riesgo de complicaciones, como ocurre ante una neutropenia severa (neutrófilos $<100/\text{mm}^3$) o que se prevé de larga duración (>10 días). Asimismo, se debe considerar su uso en pacientes mayores de 65 años, en casos de sepsis, neumonía, infección fúngica invasiva, hospitalización en el momento de aparición de la fiebre o episodios previos de NF²⁷.

Profilaxis antibiótica

Se considera que los pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia convencional tienen un bajo riesgo de sufrir

complicaciones infecciosas^{25,28}. En estos pacientes, las fluorquinolonas poseen algún efecto protector^{29,30}, pero no disminuyen la mortalidad. En pacientes de alto riesgo, las fluorquinolonas han demostrado su efectividad en la prevención de infecciones en fase neutropénica³⁰, especialmente en el primer ciclo de quimioterapia³¹. Dado el alto número de pacientes que requieren tratamiento para prevenir una infección, el coste, los efectos adversos, la aparición de superinfecciones y la selección de resistencias^{32–37}, la profilaxis antibacteriana en pacientes de bajo riesgo que reciben quimioterapia convencional con o sin agentes biológicos no está indicada^{34,36}. En situaciones específicas, como durante el primer ciclo de quimioterapia, cuando se prevé una neutropenia profunda y prolongada, con regímenes citostáticos muy agresivos, cuando existe alta morbilidad de base o en pacientes de edad avanzada, se considerará su administración de forma individualizada^{38,39}.

Neutropenia febril

Evaluación del riesgo de infección en un paciente con neutropenia febril

La tasa de complicaciones infecciosas en los pacientes con NF es del 25%-30% y la mortalidad alcanza el 11% en algunos grupos²⁷. Sin embargo, este riesgo no es homogéneo, por lo que el sobretreatmento de episodios de bajo riesgo es común³⁹. El objetivo de la evaluación del riesgo de infección en estos pacientes es predecir el riesgo de complicaciones graves y, por lo tanto, la necesidad de ingreso hospitalario y tratamiento parenteral. En la evaluación inicial se debe incluir la valoración de: (1) datos de respuesta inflamatoria sistémica, mediante la exploración de signos vitales como temperatura, frecuencia cardiaca y respiratoria; (2) datos de sepsis grave como hipotensión, signos de hipoperfusión tisular o de disfunción orgánica aguda; y (3) existencia de foco/s primarios o secundarios de infección, teniendo en cuenta el contexto clínico-epidemiológico.

La herramienta pronóstica más validada es la escala del *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)*⁴⁰, aunque no es específica de pacientes con tumores sólidos y en el 9%-15% de los episodios clasificados de bajo riesgo se pueden desarrollar complicaciones infecciosas^{40–42}. La selección de pacientes en ensayos clínicos de tratamiento oral/ambulatorio se ha basado en criterios de exclusión, considerándose que los resultados han sido satisfactorios⁴³. Los pacientes definidos de forma empírica como de “bajo riesgo” son aquellos que tienen neutropenia (<500 neutrófilos/ mm^3) durante menos de 7 días de duración, sin complicaciones en la evaluación inicial y sin disfunción orgánica aguda^{43,44} (tabla 3).

La *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* recomienda evitar el manejo ambulatorio de pacientes que tengan algún criterio clínico de riesgo, y que están resumidos en la tabla 3, independientemente de la clasificación del paciente en una u otra escala de riesgo³³. Además, recientemente, se ha publicado el primer índice pronóstico para predecir la incidencia de complicaciones graves en pacientes con tumores sólidos y, aparentemente, episodios estables de NF⁴⁵. El *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)* incluye 6 predictores asociados de forma independiente con la incidencia de complicaciones graves (ECOG PS ≥ 2 [2 puntos], bronquitis crónica [1 punto], enfermedad cardiovascular [1 punto], mucositis NCI grado ≥ 2 [1 punto], monocitos $<200/\text{mm}^3$ [1 punto] e hiperglicemia inducida por estrés [2 puntos]). Estos factores se integran en una escala de 0 a 8, que permite clasificar a los pacientes en tres categorías pronósticas: riesgo bajo (0 puntos), riesgo medio (1–2 puntos) y riesgo alto (≥ 3 puntos). La finalidad última de este índice es prevenir el alta precoz a los pacientes que, a pesar de su

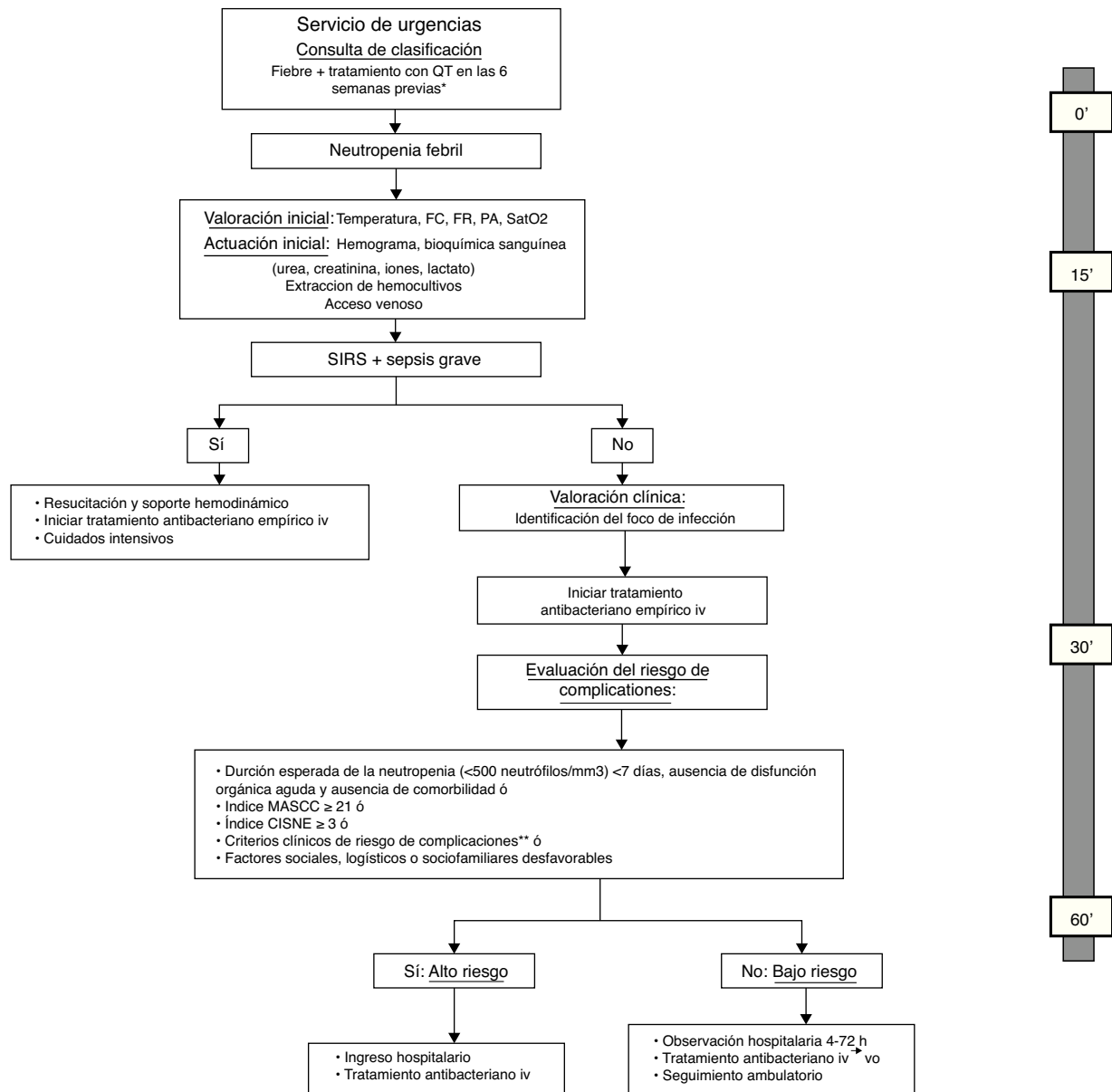


Figura 1. Algoritmo de actuación para la atención inicial del paciente con neutropenia febril en el Servicio de Urgencias y evaluación del riesgo de complicaciones y de la modalidad de tratamiento, incluyendo el tiempo máximo deseable para cada una de las actuaciones.

Modificado de: Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guideline. In edition Northern Ireland Cancer Network 2010; 1-11.

*No es necesario esperar a la confirmación analítica de la neutropenia para iniciar la evaluación; **criterios clínicos de riesgo: aparición de alteraciones o empeoramiento de disfunción orgánica, comorbilidad, alteración de signos vitales, síntomas o signos clínicos, infección focal documentada o datos analíticos o de imagen.

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; iv: intravenoso; MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer; PA: presión arterial; QT: quimioterapia; SatO2: saturación arterial de oxígeno; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; vo: vía oral.

aparente estabilidad clínica, tienen un riesgo alto de complicaciones (≥ 3 puntos). Otros factores sociales, psicológicos o logísticos deben ser tenidos en cuenta para decidir la modalidad de tratamiento. En la **figura 1** se propone un algoritmo de actuación para la atención de pacientes con NF en el Servicio de Urgencias que ayude al clínico en la elección de la modalidad de tratamiento.

Tratamiento de la neutropenia febril

Aunque la hospitalización y el tratamiento intravenoso de los pacientes con NF han logrado una reducción significativa de la mortalidad, la hospitalización puede originar por sí misma múltiples problemas, tales como toxicidad por tratamientos intravenosos, aumento de los costes, exposición a patógenos nosocomiales y pérdida de calidad de vida del paciente. Por este motivo, se han

desarrollado estrategias de tratamiento hospitalario o ambulatorio, según la estratificación del riesgo individual.

El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse lo antes posible, debido a que una demora en su inicio puede comprometer el pronóstico del paciente. Antes de iniciar el tratamiento antibiótico, se deben recoger hemocultivos (si el paciente es portador de CVC, hacer una de las extracciones a través del catéter) y muestras de posibles focos de infección en función de los datos clínicos (orina, esputo, exudado, lesiones mucosas o cutáneas, heces, líquido cefalorraquídeo, antígenos urinarios para neumococo y/o *Legionella*, frotis nasal para virus influenza en periodo estacional, etc.).

Tratamiento ambulatorio oral

Los pacientes de bajo riesgo son candidatos a tratamiento ambulatorio, siempre que el paciente tolere la vía oral y tenga

Tabla 3
Criterios de riesgo de complicaciones que excluyen al paciente del manejo oral/ambulatorio

Categoría	Criterio de gravedad
Hematológico	Trombocitopenia severa (≤ 10.000 células/mm ³) Anemia (≤ 8 g/dL)
Cardiovascular	Enfermedad tromboembólica Hipotensión (tensión arterial sistólica ≤ 90 mm Hg) Arritmia clínicamente relevante Insuficiencia cardíaca aguda Enfermedad cardiovascular crónica
Digestivo-hepático	Hemorragia grave Intolerancia oral Náuseas o vómitos Diarrea Dolor abdominal agudo Elevación transaminasas (x 5 límite superior de la normalidad) Bilirrubina (≥ 2 mg/dL)
Sistema nervioso central	Síndrome confusional agudo Meningitis Focalidad neurológica
Infecciosos	Infección grave (neumonía, infección intraabdominal, infección de catéter, celulitis ≥ 5 cm, pielonefritis) Signos de sepsis Uso previo de antibióticos (≤ 72 horas previas) Alergia a antibióticos orales
Signos vitales	Taquicardia, taquipnea, hipotensión
Otros datos de laboratorio	Hipoxemia, hipercapnia, alteración clínicamente relevante de cualquier valor analítico con respecto al valor previo
Renal	Deshidratación Oliguria Insuficiencia renal aguda
Otra comorbilidad relevante	Alteraciones hidroelectrolíticas Cualquier complicación grave o disfunción orgánica considerada al inicio, embarazo

buen soporte sociofamiliar. La combinación más usada es ciprofloxacino con amoxicilina-clavulánico, y en pacientes alérgicos a β -lactámicos, ciprofloxacino con clindamicina⁴⁶. En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego publicado recientemente, moxifloxacino resultó igual de eficaz que la combinación de amoxicilina-clavulánico con ciprofloxacino, y con menos efectos adversos gastrointestinales⁴⁷. Sin embargo, moxifloxacino tiene una menor actividad antipseudomónica y mayor riesgo de hepatotoxicidad. Además es necesario tener en consideración las tasas de resistencia local a quinolonas en bacilos gram-negativos. Los pacientes que están recibiendo profilaxis con fluoroquinolonas no deben recibir tratamiento empírico con estos antibióticos por el riesgo de que la infección sea causada por bacterias que se hayan hecho resistentes a los mismos.

Los pacientes que son dados de alta con tratamiento ambulatorio oral deberán seguir un control a las 48 horas para comprobar la buena evolución clínica, los resultados de microbiología, intentar ajustar el tratamiento antibiótico y definir su duración. Si aparece un empeoramiento clínico, se debe valorar la realización de nuevas pruebas diagnósticas y el ingreso hospitalario con tratamiento antibiótico intravenoso.

Tratamiento intravenoso

Los pacientes con NF de alto riesgo precisan ingreso hospitalario y antibiótico intravenoso. Las opciones de tratamiento incluyen antibióticos β -lactámicos antipseudomónicos, como piperacilina combinado con tazobactam, cefepime, meropenem o imipenem junto con cilastatina. En muchos centros, la ceftazidima ya no se considera adecuada en monoterapia debido a su baja

Tabla 4
Dosis de los antibióticos orales y endovenosos de uso habitual

Antibióticos orales	Dosis
Amoxicilina-clavulánico	875 mg/8 h
Ciprofloxacino	750 mg/12 h
Moxifloxacino	400 mg/24 h
Levofloxacino	500 mg/24 h
Clindamicina	600 mg/6 h
Antibióticos endovenosos	Dosis
Cefepime	2 g/8 h
Ceftazidima	2 g/8 h
Piperacilina-tazobactam	4 g/8 h
Imipenem	500 mg/6 h
Meropenem	1 g/8 h
Amikacina	1 g/24 h
Tobramicina	3 mg/kg/24 h
Gentamicina	3 mg/kg/24 h
Ciprofloxacino	200-400 mg/8-12 h
Colistina	4,5 MU/12 h (dosis de carga 9 MU)
Tigeciclina	100 mg/12 h (dosis de carga 150 mg)
Fosfomicina	2 g/6 h
Vancomicina*	1 g/12 h
Teicoplanina	400 mg/12 h x 3 dosis, 400 mg/24 h
Daptomicina**	10 mg/kg/24 h
Linezolid	600 mg/12 h

MU: millones de unidades.

* Ajustar dosis según tipo de infección y microorganismo y según niveles plasmáticos.

** La dosis puede variar según el tipo de infección y microorganismo.

actividad frente a muchos microorganismos gram-positivos, como los estreptococos. En el caso de alergia a los antibióticos β -lactámicos, la alternativa es la combinación de vancomicina con aztreonam (y con metronidazol si existe un foco abdominal). En aquellos pacientes que presentan complicaciones o en los que se sospecha una infección por patógenos resistentes, se debe valorar el uso de otros fármacos, como aminoglicósidos, quinolonas, y glicopéptidos, y más ocasionalmente daptomicina, linezolid, fosfomicina, tigeciclina y rifampicina. La adición empírica de un glicopéptido al régimen antibiótico inicial no mejora en general el pronóstico de estos pacientes⁴⁸ aunque puede ser considerado en casos concretos (mucositis, infección de catéter, colonización por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) resistente a meticilina, hemocultivo positivo para cocos gram-positivo a la espera de antibiograma, etc). En la [tabla 4](#) se refieren las dosis de los antibióticos orales y endovenosos de uso habitual.

Estrategias de tratamiento empírico de un paciente con neutropenia febril

Las últimas guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) publicadas recientemente recomiendan el uso de un fármaco β -lactámico antipseudomónico en monoterapia como tratamiento antibiótico inicial en la NF²⁵. Un metaanálisis encontró que la monoterapia era significativamente más ventajosa que la combinación de un β -lactámico con un aminoglicósido, con menos efectos adversos, menor morbilidad y con tasas de supervivencia similares⁴⁹. No obstante, no se puede excluir completamente que algún subgrupo de pacientes sí pueda beneficiarse del uso inicial de combinaciones de antibióticos, por lo que pragmáticamente se han usado 2 tipos de estrategias: las de escalada y de desescalada. En particular, en las últimas décadas, estamos observando un aumento de las infecciones por bacterias gram-negativas en los pacientes con cáncer, y paralelamente, también estamos observando una urgencia de la multiresistencia entre estos microorganismos^{50,51}. Ante esta situación, surge la duda de si el tratamiento empírico inicial con un antibiótico β -lactámico en monoterapia es suficientemente seguro en los pacientes con NF⁵², en particular cuando coexisten criterios de gravedad asociados.

La estrategia de escalada consiste en comenzar con un tratamiento intravenoso en monoterapia, y en el caso de que el paciente se deteriore o bien se aíse un patógeno resistente, la terapia se escalará a un antibiótico o combinación de antibióticos de espectro más amplio. Las ventajas de esta estrategia son que evita el uso temprano de algunos antibióticos de amplio espectro, que produce menos toxicidad, que tiene un coste económico menor y un menor riesgo de selección de resistencias, fundamentalmente a los carbapenémicos. Por el contrario, el pronóstico de los pacientes se puede ver comprometido en el caso de que los microorganismos resistentes no estén adecuadamente cubiertos desde el principio.

La estrategia de escalada se debe utilizar en aquellos pacientes de alto riesgo en las siguientes situaciones: (1) presentación clínica no complicada; (2) ausencia de factores de riesgo de infección por bacterias resistentes; y (3) en centros en los que la prevalencia de microorganismos resistentes es baja.

Las opciones terapéuticas iniciales incluyen un antibiótico β -lactámico antipseudomónico no carbapenémico como cefepime, ceftazidima, piperacilina combinado con tazobactam. Los carbapenemes deberían evitarse en pacientes sin complicaciones que carecen de factores de riesgo para bacterias resistentes. No obstante, pueden ser la opción más adecuada en pacientes con ingreso previo reciente (<1 mes), uso previo de antibióticos, o procedimientos invasivos previos, que podrían tener un mayor riesgo de infecciones por bacilos gram-negativos con betalactamasas de espectro ampliado.

Por el contrario, en la estrategia de desescalada el tratamiento antibiótico inicial administrado cubre incluso a los patógenos más resistentes. Posteriormente, la terapia se desescala a un tratamiento de menor espectro, una vez se descarta la presencia de

patógenos resistentes, o bien se identifica un patógeno y se define su perfil de sensibilidad antibiótica. La principal ventaja de la desescalada es que es más probable que se logre una cobertura antibiótica inicial adecuada. En contraposición, esta estrategia conlleva a un uso muchas veces innecesario de antibióticos de amplio espectro, los médicos generalmente no suelen desescalar cuando tienen la oportunidad de hacerlo, y existe un mayor riesgo de selección de resistencias.

La estrategia de desescalada se debe utilizar: (1) en presentaciones clínicas complicadas; (2) cuando existen factores de riesgo de infección por bacterias resistentes; y (3) en aquellos centros donde la prevalencia de microorganismos resistentes es alta.

Las opciones terapéuticas iniciales incluyen: (1) monoterapia con meropenem o imipenem en pacientes gravemente enfermos o cuando existe historia previa de colonización/infección por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido; (2) β -lactámico antipseudomónico combinado con aminoglucósido o quinolona en pacientes gravemente enfermos o si se sospecha de la presencia de bacilos gram-negativos no fermentadores resistentes (*Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter spp.*); (3) β -lactámico junto con colistina con o sin aminoglucósido, fosfomicina o tigeciclina si hay sospecha de infección por bacilos gram-negativos productores de carbapenemasas, o bacilos gram-negativos no fermentadores multiresistentes, (4) β -lactámico combinado con cotrimoxazol si se sospecha infección por *Stenotrophomonas maltophilia*. En cualquier caso, si existen factores de riesgo de infección por un microorganismo gram-positivo resistente o se trata de una infección grave relacionada con el catéter vascular o de piel y partes blandas, se puede añadir un glicopéptido, daptomicina o linezolid a la terapia inicial.

Tabla 5
Recomendaciones para el tratamiento de la neutropenia febril cuando existe un foco clínico evidente

Localización	Microorganismos	Terapéutica
Mucositis	<i>S. grupo viridans</i> , <i>S. aureus</i> , gram-positivos y gram-negativos anaerobios, virus herpes simple, <i>Candida spp.</i>	Asegurar cobertura anaerobocida Si <i>S. grupo viridans</i> altamente resistentes a penicilina frecuentes en el centro añadir glicopéptido o daptomicina o linezolid Considerar tratamiento antiherpes (aciclovir) Considerar tratamiento antifúngico (fluconazol, equinocandina, otros azoles)
Esofagitis Colitis neutropénica	<i>Candida</i> , virus herpes simple Bacilos gram-negativos aerobios y anaerobios, <i>Clostridium spp.</i> (tiflitis), <i>Clostridium difficile</i>	Añadir fluconazol o equinocandinas y aciclovir Asegurar cobertura anaerobocida Metronidazol o vancomicina oral si sospecha <i>C.difficile</i> o disbacteriosis Si antecedentes previos de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o incidencia muy alta en el centro añadir amikacina Añadir metronidazol o vancomicina oral si sospecha <i>C.difficile</i> o disbacteriosis
Diarreas	<i>Clostridium difficile</i> , bacteria gram-negativa (<i>Campylobacter spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i>), virus	Añadir metronidazol o vancomicina oral si sospecha <i>C.difficile</i> o disbacteriosis
Infiltrados pulmonares	<i>S. pneumoniae</i> , BGN, <i>S. grupo viridans</i> , anaerobios, virus respiratorios, <i>P. jiroveci</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumoniae</i> , <i>Aspergillus</i> , Nocardia, micobacterias...	Si sospecha clínica de neumonía atípica añadir levofloxacino o azitromicina Añadir oseltamivir en época gripal si sospecha clínica TMP-SMX si posibilidad <i>P. jiroveci</i> (linfopenia mantenida, patrón intersticial, en paciente con corticoides a altas dosis, temozolamida, inmunomoduladores...) Si sospecha SARM por colonización previa añadir vancomicina o linezolid
Infección CVC, PIC	SCN, <i>S. aureus</i> , <i>C. jeikeium</i> , <i>Bacillus spp.</i> , gram-negativos (<i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S. maltophilia</i>), <i>Candida spp.</i>	Añadir glicopéptido (vancomicina, teicoplanina) o daptomicina o linezolid Equinocandina o fluconazol si sospecha de Candidiasis
Celulitis	SCN, <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>C. jeikeium</i> , <i>Bacillus spp.</i> , gram-negativos (<i>Pseudomonas spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>)	Si alta incidencia de SARM o colonización previa añadir glicopéptido (vancomicina, teicoplanina) o daptomicina o linezolid Si ectima gangrenoso o incidencia elevada de BLEES en centro o colonización conocida del paciente añadir amikacina
Infección urinaria	Enterobacterias, <i>Enterococcus spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida</i>	Si sospecha de BLEE valorar betalactámico con inhibidor de betalactamasa, carbapenem y fosfomicina
Infección SNC y neuroquirúrgicas	SCN, <i>S aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , virus herpes simple <i>Listeria monocytogenes</i>	Valorar añadir linezolid, aciclovir y ampicilina con/sin anfotericina B

CVC, PICC: catéter venoso central de inserción periférica; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SCN: *Staphylococcus coagulasa negativo*; SNC: sistema nervioso central; TMP-SMX: trimetropima y sulfametoxazol.

Seguimiento clínico una vez iniciado el tratamiento empírico

A las 48-72 horas de iniciar el tratamiento empírico se debe valorar la evolución clínica y los resultados desde el punto de vista microbiológico. En el caso de aislar un agente etiológico o un foco clínico, el tratamiento se debe intentar simplificar y ajustar al perfil de sensibilidad antibiótica de cada microorganismo o tipo de infección, tal y como queda reflejado en la [tabla 5](#).

En las situaciones en las que no se ha documentado ningún foco clínico ni agente etiológico y el paciente está estable, se debe

intentar desescalar el tratamiento antibiótico a un agente de menor espectro y/o deben retirarse los fármacos que se han administrado en combinación (aminoglucósido, quinolona, colistina, etc.). Si la presentación inicial era no grave, y el paciente lleva más de 72 horas afebril y está asintomático, se puede valorar la posibilidad de suspender el tratamiento. En cambio, si el paciente se encontraba en una situación clínica grave o inestable, es recomendable no modificar el tratamiento antibiótico inicial.

En la mayoría de las infecciones documentadas suele ser suficiente con 10-14 días de tratamiento antibiótico. En algunos casos,

Tabla 6
Aplicación de precauciones estándar y tipos de precauciones específicas a adoptar según enfermedad infecciosa o microorganismo, y su periodo de transmisibilidad

Procedimiento	Ejemplos	Higiene de manos ^a	Guantes ^b	Bata adicional ^c	Mascarilla ^d
No contacto	Hablar al paciente	No	No	No	No
Contacto piel intacta o ropa no manchada	Exploración física, toma de constantes	Antes y después	No	No	No
Contacto (o posibilidad) con piel no intacta, mucosas, fluidos, secreciones, excreciones	Extracciones, curas, manipulación catéteres, sondaje, drenajes, etc.	Antes y después	Sí ^b	No ^d	No ^d
Secreciones respiratorias	Aspiración, terapia respiratoria Cura traqueotomía	Antes y después	Sí ^b	Sí	Sí
Enfermedad o microorganismos	Tipos de precauciones o medidas de aislamiento	Periodo de transmisión posible			
Patógenos bacterianos multirresistentes (SARM, ERV, Enterobacterias-BLEE+, <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR)	Contacto	Transmisión cruzada mientras exista colonización o infección por el microorganismo correspondiente. Si ingreso de larga duración, realizar cultivos epidemiológicos de vigilancia semanales tres semanas consecutivas, si son negativos, levantar precauciones. Ingresos de corta duración: durante todo el ingreso.			
Adenovirus	Gotas y contacto	Las infecciones por adenovirus pueden ser transmisibles hasta 14 días después de su comienzo.			
Gripe (Influenza)	Gotas	De 3 a 5 días desde la aparición del cuadro clínico en adultos. En niños puede llegar a 7 días.			
Virus sincital respiratorio	Contacto	Abarca el lapso inmediatamente anterior a la enfermedad activa y toda la duración de la misma.			
Parainfluenza	Gotas- fomites	Desde antes del inicio de los síntomas hasta la mejora clínica (se puede transmitir por portadores asintomáticos).			
Sarampión	Aéreas	Desde 4 días antes del exantema, hasta 4 días después (contagio mínimo después del 2º día de exantema).			
Rubeola (congénita)	Contacto	Puede arrojar virus durante meses en los lactantes.			
Rubeola	Gotas	Desde 1 semana antes del exantema a 7 días después.			
Parotiditis	Gotas	El virus se aísla en la saliva desde 7 días antes hasta 9 días después del inicio del cuadro manifiesto. El máximo riesgo de contagio abarca desde 2 días antes del comienzo de la enfermedad hasta 4 días después.			
Hepatitis A	Contacto (Fecal - oral)	Período de infectividad: Desde 2 ó 3 semanas previas al inicio de los síntomas y una semana después del comienzo de los mismos.			
Rotavirus	Contacto (Fecal - oral)	Durante la fase aguda y mientras persista la excreción de virus.			
Parvovirus B19	Gotas	Si el paciente presenta sólo exantema, la transmisibilidad es máxima antes de la erupción e improbable después del exantema. Si existe crisis aplásica, el período de transmisibilidad abarca hasta 1 semana después de su aparición.			
Varicela -Zóster	Aéreas y de contacto	4 a 5 días antes de la erupción y hasta que las lesiones están en costra (unos 7 días).			
Salmonella	Contacto (Fecal - Oral)	Desde la primera semana hasta el final de la convalecencia (1-2 semanas). En <i>S. Typhi</i> , valorar portadores crónicos.			
Tuberculosis	Aéreas	Duran todo el tiempo en el que se expulsan bacilos tuberculosos en esputo. La quimioterapia antimicrobiana eficaz elimina la transmisibilidad en el término de 2 a 4 semanas.			
Impétigo	Contacto	Hasta que las lesiones estén completamente curadas (suele ser 1-2 semanas).			
Mycoplasma (Neumonía Atípica Primaria)	Gotas - (fomites recién contaminados o secreciones respiratorias)	Duración de menos de 20 días. El Tratamiento no erradica el microorganismo de las vías respiratorias donde puede persistir hasta 13 semanas.			
Tosferina	Gotas	Persiste hasta 5 días después de tratamiento eficaz.			
<i>H. influenzae</i> tipo B	Gotas	Deja de ser transmisible en las 24-48 horas siguientes al comienzo de tratamiento eficaz con antibióticos.			
<i>Neisseria meningitidis</i>	Gotas	Persisten hasta que los meningococos vivos desaparecen de las secreciones de nariz y boca, o sea, 24 horas después de iniciar tratamiento adecuado.			
Escarlatina	Gotas	Persiste hasta 24 horas después de tratamiento eficaz.			
<i>Clostridium difficile</i>	Contacto	Puede persistir durante semanas y meses en las formas no vegetativas o esporas.			
Escabiosis (sarna)	Contacto	Muy persistente hasta que no se destruyan los ácaros y huevos. No hay transmisión 24 horas después de tratamiento eficaz (Permetrina al 5%).			

BLEE: beta-lactamasas de espectro extendido; ERV: enterococos resistentes a la vancomicina; MDR: multirresistencia; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

^a Agua y jabón o solución hidroalcohólica (siempre que no haya suciedad visible).

^b Cambiarlos entre pacientes y entre distintas zonas contaminadas y no contaminadas.

^c Se refiere a bata de algodón o desechable de uso específico en procedimientos, no al uniforme habitual.

^d Salvo cura de heridas.

el tratamiento puede extenderse más allá de la resolución de la fiebre y la neutropenia, si es necesario. En el caso que se documente infección del catéter debe valorarse su retirada o sellado con antimicrobianos, en función de las características del paciente y microorganismo aislado. En los pacientes con fiebre persistente, se deberá hacer una reevaluación completa con búsqueda activa de posibles focos de infección o de otras causas de fiebre como toxicidad medicamentosa, fiebre tumoral etc.

Los biomarcadores son parámetros analíticos que pueden complementar a otras variables clínicas y microbiológicas en la evaluación de un episodio de NF y su gravedad. Asimismo, la normalización de sus valores apoya la respuesta al tratamiento. De los parámetros bioquímicos, los de mayor interés son la hiperglucemia de estrés como reactante de la fase aguda y la hipoalbuminemia como marcador de desnutrición y fragilidad⁴². De los marcadores séricos específicos de proceso inflamatorio/infeccioso, los más usados son lactato, procalcitonina y proteína C reactiva. Su utilidad no está bien definida debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a los pocos pacientes incluidos en los ensayos clínicos publicados⁵³. La procalcitonina (valor >0,5 ng/ml) es un marcador más útil y precoz que la proteína C reactiva (valor ≥ 90 mg/dl), especialmente en el diagnóstico de bacteriemia, ya que no se eleva en infecciones víricas, y en la predicción de la gravedad y complicaciones de la NF. La adición de procalcitonina a escalas clínicas de riesgo podría aumentar la sensibilidad y el valor predictivo negativo para detectar bacteriemia y fallo del tratamiento antibiótico⁵⁴. Interleucina 6, 8 y 10 podrían ser mejores predictores de gravedad y complicaciones, pero se usan menos por su elevado coste, falta de disponibilidad y baja especificidad. La proteína de unión de lipopolisacárido, interleucina 2, factor de necrosis tumoral entre otros no tienen en la actualidad una aplicación en el contexto de la NF del paciente con cáncer.

Medidas de precaución específicas

El objetivo de estas medidas es evitar la transmisión de determinados patógenos desde un paciente colonizado o con una infección activa al resto de los pacientes o personal sanitario. Un aspecto clave es que la aplicación de tales medidas no debe afectar a la calidad asistencial recibida por el paciente, y que estas medidas se deben añadir a las precauciones denominadas estándar, como son la higiene y descontaminación de las manos, el uso de guantes, de bata y/o mascarilla según casos, situaciones e indicaciones y que se muestran en la [tabla 6](#).

Las medidas de precaución específicas se clasifican en función de las formas de transmisión de los microorganismos en: (1) precauciones respiratorias, cuyo objetivo es evitar la diseminación aérea de partículas menores a 5 μ, que pueden permanecer suspendidas en el aire durante periodos prolongados de tiempo como en los casos de TBC respiratoria, VVZ diseminados, sarampión, etc.; (2) precauciones de gotas, dirigidas a evitar la transmisión de microorganismos patógenos a través de gotas de mayor tamaño y que requiere de un contacto cercano entre la fuente de exposición y el huésped susceptible, como en la infección meningocócica, gripe, etc.; y (3) precauciones de contacto, que pretenden evitar la transmisión por contacto directo o indirecto mediante objetos o superficies contaminadas. En la [tabla 6](#) se recogen las recomendaciones y medidas específicas a adoptar según la enfermedad infecciosa o microorganismo de que se trate.

Las precauciones de contacto son las que con más frecuencia se necesitan en los pacientes con cáncer y están indicadas en las siguientes situaciones: (1) infecciones respiratorias, gastrointestinales, cutáneas y/o de heridas colonizadas o infectadas por patógenos multirresistentes; (2) infecciones diarreicas, incluyendo

la infección por *Clostridium difficile*; (3) infecciones por virus respiratorios; y (4) infecciones cutáneas o de mucosas.

En relación con los microorganismos multirresistentes, la Comisión de Infecciones o el Equipo de Control de Infecciones de cada centro debe decidir cuáles de ellos son más importantes y susceptibles de ser sometidos a la implantación de precauciones de contacto, basándose en las recomendaciones existentes, y considerando siempre la propia epidemiología local y la capacidad de transmisión entre pacientes de cada uno de los patógenos multirresistentes valorados. Para ello, puede ser necesaria la realización de cultivos de vigilancia epidemiológica.

En la mayoría de los hospitales se recomienda la aplicación de precauciones de contacto en los siguientes escenarios: (1) todos los casos de *S. aureus* resistentes a la meticilina; (2) *Enterococcus* resistentes a la vancomicina; (3) Enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido; (4) Enterobacterias productoras de carbapenemasas; (5) bacilos gram-negativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* con patrones de multirresistencia o panresistencia.

Las medidas de aislamiento inverso estarían indicadas solo en aquellos pacientes con cáncer sólido que reciben esquemas de quimioterapia que conducen a neutropenias profundas y prolongadas. Las habitaciones con aislamiento inverso deben reunir una serie de características especiales que permitan reducir la contaminación ambiental impulsando aire desprovisto de microorganismos e impidiendo la penetración de microorganismos en el interior mediante presión positiva.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Las Juntas Directivas de la SEIMC y de la SEOM han aprobado la redacción final y contenidos de este Documento.

Bibliografía

1. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 2.2014., 2014; Vol. (National Comprehensive Cancer Network. (NCCN).
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:309–18.
3. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60:1–64.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:227–42.
5. Castellano G, Manzano ML. Tratamiento y profilaxis de la hepatitis B en pacientes inmunosuprimidos. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:1–19.
6. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, et al. Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol.* 2015;33:2212–20.
7. Lorente L, Henry C, Martin MM, Jimenez A, Mora ML. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care.* 2005;9:R631–5.
8. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e162–93.
9. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope DG, El-Rayes BF, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31:1357–70.
10. Ranson MR, Oppenheim BA, Jackson A, Kamthan AG, Scarffe JH. Double-blind placebo controlled study of vancomycin prophylaxis for central venous catheter insertion in cancer patients. *J Hosp Infect.* 1990;15:95–102.
11. Banerjee S, Shen B, Baron TH, Nelson DB, Anderson MA, Cash BD, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:791–8.
12. Jain NK, Larson DE, Schroeder KW, Burton DD, Cannon KP, Thompson RL, et al. Antibiotic prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Ann Intern Med.* 1987;107:824–8.
13. Sepkowitz KA. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without AIDS. *Clin Infect Dis.* 1993;17 Suppl 2:S416–22.
14. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1052–9.

15. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton DL, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987;316:1627–32.
16. Colby C, McAfee S, Sackstein R, Finkelstein D, Fishman J, Spitzer T. A prospective randomized trial comparing the toxicity and safety of atovaquone with trimethoprim/sulfamethoxazole as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24:897–902.
17. Sangiolo D, Storer B, Nash R, Corey L, Davis C, Flowers M, et al. Toxicity and efficacy of daily dapsone as *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a case-control study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:521–9.
18. De Masi JM, Cox JA, Leonard D, Koh AY, Aquino VM. Intravenous pentamidine is safe and effective as primary pneumocystis pneumonia prophylaxis in children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:933–6.
19. Marras TK, Sanders K, Lipton JH, Messner HA, Conly J, Chan CK. Aerosolized pentamidine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia after allogeneic marrow transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2002;4:66–74.
20. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:208–17.
21. Martinez-Perez A, Norman FF, Monge-Maillo B, Perez-Molina JA, Lopez-Velez R. An approach to the management of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas' disease) in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12:357–73.
22. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:3158–67.
23. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v248–51.
24. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56–93.
25. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacqy C, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2002;10:181–8.
26. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:4198–214.
27. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106:2258–66.
28. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med.* 2005;353:988–98.
29. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med.* 2005;142:979–95.
30. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005;353:977–87.
31. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:545–53.
32. Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, Callis MG, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis.* 1995;20:557–60, discussion 561–553.
33. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31:794–810.
34. Kern WV, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker J, Marre R. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:681–7.
35. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2013;92:433–42.
36. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1254–60.
37. Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer.* 2009;101 Suppl 1:S11–4.
38. Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzone A, Manegold CH, Burghouts J, van Meerbeek J, et al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol.* 2001;12:1359–68.
39. Mayordomo JI, Lopez A, Vinolas N, Castellanos J, Pernas S, Domingo Alonso J, et al. Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2533–42.
40. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol.* 2006;24:4129–34.
41. Carmona-Bayonas A, Gomez J, Gonzalez-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, Gonzalez ML, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer.* 2011;105:612–7.
42. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.* 1988;148:2561–8.
43. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM, Beyene J, Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011;22:2358–65.
44. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637.
45. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol.* 2015;33:465–71.
46. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy—EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol.* 2013;31:1149–56.
47. Paul M, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD003914.
48. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD003038.
49. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cismal M, Sanchez-Ortega I, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:657–63.
50. Marin M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratala J. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:143–9.
51. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013;98:1826–35.
52. Meidani M, Khorvash F, Abolghasemi H, Jamali B. Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia. *South Asian J Cancer.* 2013;2:216–9.
53. Jimeno A, Garcia-Velasco A, del Val O, Gonzalez-Billalabeitia E, Hernandez S, Hernandez R, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer.* 2004;100:2462–9.
54. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection.* 2008;36:396–407.