



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11237 Leje.

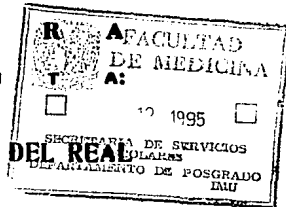
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

MOTIVACIONES PARA EL USO Y CAMBIO DE ANTIMICROBIANOS EN EL PACIENTE CON CANCER.

T E S I S QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: P E D I A T R A E S E N T A



DR. FERNANDO AGUILAR DEL REAL



SUBVICERÍA DE ENSEÑANZA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. AARON PACHECO RIOS  
DRA. ELORIA CELESTE SAMUPE DOMINGUEZ

MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Angélica, sin tu amor, ayuda y apoyo no  
hubiera alcanzado mis metas.

A mis padres, Fernando y María Luisa  
por estar siempre presentes y hacerme saber  
que cuento con ellos.

A mi hijo, como un voto para que nazca bien  
y sepa lo que lo quiero.

Al Dr. Aarón Pacheco Ríos, el maestro y amigo.

Al Dr. José Ignacio Santos Preciado, por saber  
ser un jefe que motiva a sus alumnos.

GRACIAS

Fernando

## I N D I C E

	PAGINA
<b>CAPITULO I</b>	
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	4
DEFINICIONES	4
FIEBRE Y NEUTROPENIA	5
INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA	5
INFECCION NOSOCOMIAL	5
<b>CAPITULO II</b>	
PREDISPOSICION A LA INFECCION EN EL PACIENTE ONCOLOGICO	6
MECANISMOS DE DEFENSA DEL HOSPEDERO	6
LA QUIMIOTERAPIA EN EL PACIENTE CON CANCER	7
EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ESTEROIDES	8
INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA A PROCESOS MALIGNOS	13
INFECCION NOSOCOMIAL EN EL PACIENTE CON CANCER	15
INFECCIONES RELACIONADAS A CATETER	17
INFECCIONES EN RESERVORIOS INTRAVENTRICULARES	22
MODIFICACION DE LA FLORA EN EL PACIENTE ONCOLOGICO	23
RADIOTERAPIA	25
INFECCIONES DE TRANSMISION SANGUINEA	27
<b>CAPITULO III</b>	
RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ANTIBIOTICOS EN EL PACIENTE ONCOLOGICO INFECTADO	30

MANEJO DE PACIENTES CON CATETERES DE PERMANENCIA	33
MANEJO INICIAL DEL PACIENTE NEUTROPENICO FEBRIL	36
DURACION DEL TRATAMIENTO	42
PACIENTES CON INFECCION CLINICAMENTE DOCUMENTADA	43
MODIFICACION AL MANEJO DURANTE EL CURSO DE LA NEUTROPENIA	44
TRATAMIENTO ANTIFUNGICO EMPIRICO	47
TRATAMIENTO CON ESTIMULANTES DE LA PRODUCCION LEUCOCITARIA	49

#### CAPITULO IV

DISEÑO DEL ESTUDIO	50
MATERIAL Y METODOS	50
POBLACION Y VARIABLES	51
CALENDARIO Y CRONOGRAMA	52

#### CAPITULO V

RESULTADOS Y ANALISIS	53
-----------------------	----

#### CAPITULO VI

DISCUSION	65
CONCLUSIONES	69
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	70

# MOTIVACIONES PARA USO Y CAMBIO DE ESQUEMAS ANTIMICROBIANOS EN EL PACIENTE CON CANCER Y NEUTROPENIA.

## RESUMEN

Se revisó el archivo del Hospital Infantil de México para determinar las causas que motivaron el uso y cambio de antibióticos en los pacientes con cáncer que acudieron a consulta o que fueron hospitalizados. La neutropenia fue un factor determinante para que los pacientes con cáncer fueran sujetos a esquemas de antimicrobianos por uno a varios días, y se individualizó en cada uno, entre otros factores el uso de antimicrobianos determinando si se encontraba otro foco infeccioso, se sobreinfectaba, o se aislaban germenés resistentes al tratamiento inicial.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

### CAPITULO I

#### DEFINICIONES

**INMUNODEPRESION.** Bajo el término de inmunodepresión se agrupa cualquier deficiencia congénita o adquirida, del sistema inmunológico. Estrictamente este término debería aplicarse únicamente a las alteraciones de la inmunidad humoral y celular; es decir, tal término tendría que restringirse tan solo a los mecanismos defensivos específicos, compuestos por la respuesta inmunitaria (1).

Como se sabe entre las defensas inespecíficas, tanto las células fagocíticas como el sistema del complemento tienen numerosas e íntimas relaciones con los mecanismos inmunológicos específicos, por lo tanto es lícito incluir también sus alteraciones dentro del concepto de inmunodepresión. Este concepto ampliado de inmunodepresión es

adecuado desde el punto de vista clínico, pues son numerosas las circunstancias en las que se combinan las deficiencias del sistema inmunológico estrictamente considerado con las de los elementos celulares encargados de la fagocitosis, siendo difícil discernir cuál de las alteraciones es la responsable de la disminución de las defensas antiinfecciosas y en caso de que lo sean ambos, en que proporción cabría atribuir la responsabilidad de la mayor propensión a las infecciones a uno u otro de los trastornos señalados. Tal es el caso de diversos trastornos hematológicos malignos (leucemia, linfomas, etc) (1).

**GRANULOCITOPENIA (Neutropenia grave):** Se refiere a una cuenta de leucocitos polimorfonucleares y bandas menor a 500 ( $< 0.5 \times 10^3$  /Litro) (2, 3).

**FIEBRE EN UN PACIENTE NEUTROPENICO:** Es definida como la medición de la temperatura oral igual o mayor de 38.5º C o más de tres lecturas sucesivas mayores de 38º C en un periodo de 24 horas(2).

**INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA.** Este término se refiere a la afectación de la respuesta inmunológica como resultado de otra enfermedad primaria o el tratamiento de la misma.(4) Con mucho, las inmunodeficiencias secundarias son más frecuentes que las primarias, estas pueden ser transitorias y curarse al mismo tiempo o antes que la enfermedad primaria, sin embargo en algunos casos son permanentes (5).

**INFECCION NOSOCOMIAL,** Infección que se hace aparente 72 horas después del ingreso del paciente y que no se encontraba presente ni en periodo de incubación al momento del ingreso (6).

## CAPITULO II

### MECANISMOS QUE PROPICIAN LOS PROCESOS INFECCIOSOS EN LOS PACIENTES ONCOLOGICOS.

Tradicionalmente se ha mencionado que los factores que condicionan infecciones repetitivas en el paciente con cáncer son diversos e incluyen la alteración de los mecanismos inmunorreguladores por la terapia medicamentosa utilizada para el control de la enfermedad de base, la modificación de la flora endógena , el uso cada vez más frecuente de catéteres permanentes, etc.

El conocimiento de las principales alteraciones de los mecanismos de defensa en el paciente oncológico, es una parte muy importante para el tratamiento, a continuación resumiremos los mecanismos afectados en este tipo de pacientes.

#### INFECCION Y SU RELACION CON LOS DEFECTOS DE DEFENSA DEL HOSPEDERO.

Es útil abordar el estudio de la infección en el paciente inmunocomprometido considerando en primer lugar qué factores convierten a este en un hospedero inmunodeprimido, ya que el conocimiento de estos factores permitiría un mejor enfoque en el diagnóstico, tratamiento y medidas preventivas específicas lo cual se traduce en una disminución en el riesgo que tiene un paciente para desarrollar procesos infecciosos (7).

El paciente oncológico tiene *per se* factores que lo clasifican como un paciente inmunodeprimido de tipo secundario lo cual propicia que tenga una mayor tendencia a



sufrir procesos infecciosos. Los factores que propician los procesos infecciosos en los pacientes oncológicos se pueden resumir en:

- 1) Papel de la quimioterapia
- 2) Uso de esteroides
- 3) Papel de la inmunosupresión por la enfermedad de base
- 4) Hospitalizaciones prolongadas
- 5) Infecciones relacionadas a catéteres
- 6) Infección de reservorios intraventriculares
- 7) Adquisición de flora patógena
- 8) Efecto de la radioterapia
- 9) Infecciones de transmisión sanguínea

#### 1) USO DE AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS EN LOS PACIENTES CON CANCER.

La quimioterapia ha demostrado ser cada vez más un pilar básico en el tratamiento de los pacientes oncológicos. Aún continúan haciéndose progresos importantes en quimioterapia de las enfermedades neoplásicas. El principal de los avances no ha sido el descubrimiento de nuevos agentes quimioterapéuticos, sino que se ha logrado un diseño de regímenes más efectivos para la administración simultánea de drogas así como la adquisición de conocimientos acerca de los mecanismos de acción de diversos agentes antineoplásicos, lo que facilita la creación de nuevos métodos para prevenir o minimizar la toxicidad por estos fármacos (8).

En particular nos interesa en el presente trabajo, los efectos colaterales de la terapia antineoplásica, como factor coadyuvante para que los pacientes desarrollen neutropenia.

Es importante aclarar algunos conceptos de la cinética del ciclo celular. Muchos de los agentes citotóxicos más potentes actúan en fases específicas del ciclo celular y por ello solo son activos contra las células que se encuentran en proceso de división.

Según esto, las enfermedades malignas actualmente más susceptibles a las medidas quimioterapéuticas son aquellas con una gran fracción de crecimiento, es decir con un alto porcentaje de células en proceso de división. Del mismo modo, los tejidos normales que proliferan rápidamente (médula ósea, folículos pilosos y epitelio intestinal) están sujetos a menudo a daños por alguna de estas potentes drogas antineoplásicas y esta toxicidad suele limitar la actividad de las mismas.

Acercas del conocimiento de las propiedades bioquímicas de los linfocitos, se ha corroborado que inhibidores potentes de la deaminasa de adenosina y fosforilasa de los nucleósidos de purina se asocian con deterioros específicos de los linfocitos T y B y consecuentemente se manifiestan como inmunodeficiencias combinadas (8). Algunas respuestas inmunológicas en especial la inmunidad celular mediada por linfocitos T tiene un papel importante en la resistencia natural del hospedero contra tumores malignos y contra procesos infecciosos.

## 2) USO DE ESTEROIDES EN EL PACIENTE CON CANCER

Otros medicamentos antineoplásicos que tienen entre sus efectos colaterales la depresión de la inmunidad que se usan en los pacientes pediátricos con cáncer son los esteroides.

Simultáneo con la habilidad de estos fármacos para disminuir el fenómeno de inflamación, con su uso crónico, prolongado o relacionado a la dosis se presentan

alteraciones inmunitarias. Se sabe que disminuyen la respuesta de los linfocitos T así como la síntesis de inmunoglobulinas produciendo defectos en la migración de células fagocíticas. Clínicamente incrementan la incidencia y severidad de las infecciones virales, particularmente por herpes virus (9).

El 13% de los pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento con esteroides, independientemente de la enfermedad de base o tratamientos concomitantes, tiene riesgo de infección (9).

En el estudio de Stuck y colaboradores el riesgo relativo de infección en los pacientes que recibieron una dosis de <20 mg/día fue de 1.3, comparado con 2.1 en aquellos pacientes tratados con dosis de 20 - 40 mg/ día. En este estudio los autores explican que la duración media de tratamiento con dosis superiores a los 40 mg o más fue relativamente corto, lo que podría explicar el no incremento en el riesgo de infección (9).

En términos generales, los efectos inmunológicos de los esteroides han sido clasificados en tres categorías (10):

- a) efectos en la cinética de la circulación de linfocitos.
- b) efectos en la función de los leucocitos.
- c) efectos en el lecho vascular.

## 2.1) EFECTOS DE LOS ESTEROIDES EN EL TRAFICO DE LEUCOCITOS

Después de un pulso de esteroides hay variaciones importantes en la cantidad de leucocitos circulantes, también se han encontrado cambios comparables con terapia esteroides en días alternos, durante las primeras horas hay una reducción en el

número absoluto y relativo de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos así como un incremento en el número de neutrófilos.

El efecto pico ocurre 4 a 6 horas después de la administración del esteroide, el conteo retorna a la línea basal a las 24 horas. Se pueden encontrar efectos similares incluso con dosis relativamente pequeñas de prednisona (15 a 20 mg) comparándolas con dosis mayores (de 80 a 100 mg) y dosis equivalentes de otros anti-inflamatorios esteroideos.(10)

El incremento en el número de neutrófilos obedece a una liberación a partir de la médula ósea y prolongación de su vida media, los mecanismos de estos efectos no son claros (10).

La linfopenia inducida por esteroides es efecto de la redistribución de parte de los linfocitos circulantes dentro del tejido linfoide. Fauci y Dale (10) demostraron que aproximadamente dos tercios de los linfocitos recirculan entre el tejido linfoide y el compartimento intravascular.

Los linfocitos recirculantes son predominantemente células T y la linfopenia secundaria al manejo de esteroides es el resultado de esta migración y recirculación de linfocitos (9).

Los linfocitos que no recirculan son predominantemente células B los cuales se depletan en una menor proporción. Entre la población de células T, aquellas que poseen receptores para la porción Fc de las IgM (células Tm) recirculan mucho más que aquellas que tienen receptores para la porción Fc de las IgG (células Tg). En algunos sistemas las células Tm tienen capacidad ayudadora y las células Tg tienen

capacidad supresora, probablemente el incremento relativo de las células Tg cuenta en la supresión de la respuesta de las células B que se ha observado con el uso de glucocorticoides en ciertos desordenes autoinmunes (10).

Se desconoce el mecanismo de la redistribución de los linfocitos. Postulandose que los cambios inducidos por los esteroides en las membranas celulares o en los capilares del endotelio causan estos cambios en la cinética de su circulación. Hasta el momento no se han encontrado efectos líticos que puedan explicar los cambios en el número de células. La mayor depleción se encuentra en la cantidad de monocitos en ocasiones disminuyendo hasta menos de  $50/\text{mm}^3$ , aparentemente también es por la redistribución de células dentro del tejido linfoide (10,11).

## 2.2) EFECTOS DE LOS CORTICOESTEROIDES EN LA FUNCION LEUCOCITARIA

Hasta el momento los efectos en la función leucocitaria se pueden clasificar en tres grandes fenómenos (11):

2.2.1) Los corticoesteroides pueden interactuar directamente con receptores citoplasmáticos y de la membrana alterando la estabilidad de la configuración de la superficie.

2.2.2) Los corticoesteroides se asocian a un receptor citoplasmático, migran al interior del núcleo de la célula e inducen una nueva síntesis de proteínas debido a que afectan la transcripción o la translación (o ambos) de los ácidos nucleicos.

2.2.3) Una tercera hipótesis postula que los corticoesteroides pueden activar el AMP cíclico y por lo tanto alterar la modulación de las funciones celulares como la síntesis de proteínas.

Todavía no está claro cual de estos efectos es el responsable de las alteraciones en la función de los leucocitos, pero probablemente no se trata de un efecto exclusivo, sin que se trata de un efecto combinado en diferentes tipos de células durante la terapia esteroidea (10,11).

En comparación con otros leucocitos los neutrófilos son relativamente resistentes al efecto de los glucocorticosteroides, de esta forma dosis pequeñas parecen tener pocos efectos sobre la quimiotaxis, parece ser que la incapacidad de los neutrófilos para migrar a los sitios de inflamación es debida más a interacciones entre los neutrófilos y el endotelio de los capilares (10).

La liberación de enzimas lisosomales también es poco afectada por dosis farmacológicas de los glucocorticosteroides, se pensaba que estos inhibían la liberación de diversas enzimas proteolíticas no lisosomales (colagenasa, elastasa y factor activador del plasminógeno). Existen evidencias de que los glucocorticosteroides inhiben la producción postfagocítica de peróxido de hidrógeno y subperóxido por los neutrófilos (10).

El proceso de la inflamación está mediado por varias prostaglandinas y leucotrienos. El primer paso de esta proceso es la liberación de ácido araquidónico por la membrana fosfolípídica de la célula por la fosfolipasa A.

Los esteroides estimulan la producción de una nueva proteína (lipomodulina) que inhibe a la fosfolipasa A y por lo tanto bloquean la producción de leucotrienos y prostaglandinas. La función del complemento también disminuye por este medicamento (10).

2.3) EFECTOS EN EL LECHO VASCULAR: los esteroides causan un incremento en la integridad del endotelio vascular, lo cual resulta en un decremento de la diapédesis de los leucocitos y una reducción de su número en los exudados, lo que constituye una barrera para la migración desde el lecho vascular a los focos inflamatorios (10).

La suma de todos estos efectos resulta en una disminución de la migración y la función de los leucocitos, a los sitios de inflamación lo cual puede ser la causa del incremento en el riesgo de adquirir infecciones por germen oportunistas en el huésped que recibe terapia con esteroides.

### 3) INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA A LOS PROCESOS MALIGNOS

Se han reportado deficiencias inmunológicas como consecuencia de múltiples formas de malignidad; la enfermedad de Hodgkin y las leucemias linfocíticas pueden ocasionar un deterioro muy importante en la función de los linfocitos T. Infecciones como la varicela son particularmente importantes en pacientes con cáncer y solo con acyclovir se han podido disminuir algunos de los efectos de esta enfermedad (4).

#### 3.1 GENERALIDADES DE LA DEFICIENCIA INMUNOLOGICA DE LOS PACIENTES CON CANCER.

Las leucemias agudas se han asociado con decrementos en los niveles séricos de inmunoglobulinas y disminución de la respuesta específica de los anticuerpos (4). El principal problema de los pacientes con leucemias es la granulocitopenia no necesariamente secundaria a quimioterapia, sino como resultado de la misma enfermedad aunado a las funciones subnormales de los linfocitos y los neutrófilos. Las infecciones oportunistas más frecuentes en estos pacientes son las debidas a

*S. viridans*, *E. coli*, *Serratia sp.*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas sp.*, *Klebsiella sp.*, *S. aureus* y diversos hongos (5).

Las infecciones polimicrobianas son frecuentes en el grupo de pacientes con cáncer. Los organismos aislados en casos de sépsis polimicrobiana generalmente son asociaciones de los microorganismos mencionados anteriormente, en los casos de infecciones por un solo agente la diferencia consiste en que la mortalidad es consistentemente mayor cuando se dan estas asociaciones (5).

La fiebre diagnosticada en el paciente con granulocitopenia, debe considerarse de inicio como causada por organismos bacterianos o micóticos esto es debido a la rápida mortalidad de la cual se acompañan las infecciones sistémicas, lo cual no permite retrasos en el tratamiento antibacteriano (5).

El número de granulocitos no es el único factor que determina la susceptibilidad a la infección en las leucemias agudas, otros factores incluyen: el daño a las mucosas por la terapia citotóxica, la linfopenia y monocitopenia concomitantes, el infiltrado a los tejidos por las células leucémicas y la leucostasis en el lecho vascular (7).

Recientemente se ha empleado el trasplante de médula ósea como una medida terapéutica en pacientes con leucemia aguda, la terapia inmunosupresora necesaria en este tipo de tratamiento ha favorecido también la presencia de procesos infecciosos.

En fases tempranas del trasplante de médula ósea se pueden desarrollar infecciones relacionadas con la granulocitopenia y con los catéteres intravasculares, siendo también comunes las infecciones por herpes simplex.



Posterior al trasplante de médula ósea hay un estado de disfunción de las células T durante el cual citomegalovirus y virus varicela zoster pueden producir infección frecuentemente

Debido a que las funciones de los linfocitos B es subóptima, las infecciones por neumococo pueden presentarse después de que el paciente es egresado del hospital (7).

En las leucemias crónicas, la hipogamaglobulinemia es un problema y se ha relacionado con infecciones recurrentes por *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* por lo tanto es necesario dar terapia sustitutiva con gamaglobulina intravenosa; complicaciones similares se presentan en pacientes con procesos malignos de células B como los mielomas.

En la enfermedad de Hodgkin, la función de las células T se encuentra alterada debido al predominio importante de linfocitos T supresores particularmente cuando se trata de etapas avanzadas de ciertos tipos histológicos de la enfermedad, por esta causa la inmunidad celular puede verse afectada. Esto explica las infecciones por microorganismos intracelulares especialmente el virus varicela zoster (7).

#### 4) HOSPITALIZACIONES PROLONGADAS

##### INFECCION NOSOCOMIAL EN EL PACIENTE CON CANCER INMUNOCOMPROMETIDO.

En un concepto muy amplio las infecciones nosocomiales son aquellas que se hacen aparentes 72 horas después del ingreso del paciente y que no se encontraban presentes ni en período de incubación al momento del ingreso (8).

Las hospitalizaciones prolongadas incrementan el riesgo de infección en los pacientes inmunocomprometidos por varias causas; se han mencionado posibles factores que influyen en el incremento en las infecciones nosocomiales, como casos de infecciones intrahospitalarias causadas por soluciones desinfectantes presuntivamente estériles. Estas pueden estar colonizadas por microorganismos nosocomiales como *Pseudomonas cepacia*, este microorganismo se ha podido aislar de soluciones que contienen yodopovidona la cual en ocasiones es utilizada para la limpieza de sitios de inserción de catéteres de permanencia como Hickmann o Broviak.

Existe el riesgo de contaminación de equipos que usan agua estéril como equipos de asistencia ventilatoria, suministros de oxígeno, equipos de ventilación mecánica o material para la recolección de muestras sanguíneas que no han sido adecuadamente esterilizadas. El uso de material estéril se ha generalizado, sin embargo la colonización de los equipos de asistencia del paciente pueden ocasionar la subsecuente colonización y posterior riesgo de desarrollar infecciones (12).

Los periodos de incubación de las enfermedades infecciosas en los pacientes inmunocomprometidos pueden variar con respecto a los pacientes no inmunocomprometidos lo cual debe tenerse en consideración al ingreso del paciente siendo importante que se haga siempre un interrogatorio dirigido al entrar una paciente a hospitalización por motivos no infecciosos, los contactos con otras personas con exantemas deben estar consignados en la historia clínica (13).

Los pacientes críticamente enfermos que llegan a requerir de intubación endotraqueal eliminan las barreras naturales de filtración del aire que presentan los cilios nasales además del trauma mecánico que supone y de la irritación de la mucosa respiratoria, lo cual puede predisponer a la colonización local de las vías aéreas por patógenos bacterianos (13,14). Este mecanismo de infección no es exclusivo del

paciente neutropénico sin embargo su estado de inmunocompromiso lo hace más susceptible a padecer estas infecciones o que las mismas sean más graves o debidas a microorganismos no comunes por lo cual es importante la vigilancia y cambio del material de intubación en intervalos adecuados (12).

#### 5) INFECCIONES RELACIONADAS A CATETERES

El riesgo mayor de adquirir infecciones se tiene cuando hay alteraciones en las mucosas o piel que rompan las barreras de defensa física (13). Los catéteres intravenosos de permanencia, se están convirtiendo en algunos centros hospitalarios en parte del manejo del paciente con cáncer.

Las líneas invasivas periféricas (catéteres percutaneos cortos, venoclisis, etc.) tienen un bajo riesgo para infecciones particularmente porque su monitorización y cambio de sitio en caso de mal funcionamiento, oclusión, dolor o infecciones es más frecuente y fácil (13).

La evaluación periódica de los catéteres es muy importante para corroborar su buen estado y funcionalidad, frecuentemente es posible encontrar datos locales de infección como eritema, hiperemia o dolor que pueden estar localizados en el túnel o en la luz del catéter, es recomendable que el examen sea hecho por personal experimentado; algunas recomendaciones de cuidados del catéter se encuentran resumidas en el Cuadro 1 (13).

Los catéteres de permanencia se mantienen en su sitio frecuentemente por semanas y en ocasiones por meses, se ha encontrado relación entre el uso prolongado de estos catéteres y el incremento de infecciones relacionadas a los mismos por lo que se requieren de evaluaciones cuidadosas (14).

La prevalencia de infecciones relacionadas a catéter varía para cada hospital siendo desde el 10 hasta el 60% dependiendo de las series (15).

**CUADRO 1.**  
**GUIA PARA EVALUAR INFECCIONES RELACIONADAS A CATETER.**

---

Sitio de Infección	Recomendaciones
<b>Sitio de salida</b>	Tomar cultivos si la piel se encuentra reblanecida, eritematosa, dolorosa o con drenaje purulento.
<b>Túnel</b>	Tomar cultivo si se encuentra reblanecido, doloroso, eritematoso o indurado, y si el sitio de salida no muestra signos de infección, se debe tomar aspirado o biopsia de la celulitis (lejos del catéter).
<b>Sangre</b>	Tomar simultáneamente cultivo periférico y a través del catéter, para catéteres de varios lúmenes se debe tomar cultivo de cada uno de ellos, teniendo cuidado de señalarlos y etiquetarlos

---

Modificado de Vazquez JA (16).

Los patógenos aislados predominantemente en las infecciones relacionadas a catéteres son cocos gram positivos (7,13). *Staphylococcus epidermidis* ha sido cada vez más frecuentemente reconocido como un patógeno significativo en los pacientes inmunocomprometidos como agente causal de infecciones relacionadas a catéter (7). Sin embargo el microorganismo más frecuentemente aislado es *Staphylococcus aureus* el cual puede causar tanto infecciones relacionadas a catéter como bacteriemias; las bacterias Gram negativas (vgr *Pseudomonas sp*, *Bacillus sp*, *Acinetobacter sp*) han sido asociadas también a este tipo de infecciones. Se han descrito bacteremias polimicrobianas en casos en los cuales los catéteres se encontraban infectados por varios germenés.

Germenés no habituales como *Corynebacterium JK*, Mycobacterias atípicas y *Xantomonas maltophilia* o *X. cepacia*, también han infectado estas vías de acceso.

Se han documentado fungemias relacionadas a catéteres infectados, se debe sospechar cuando al paciente se le aíslan germenés bacterianos y hongos en sangre periférica.

En el cuadro 2 se resumen los criterios para diagnóstico de infecciones relacionadas a catéter.(7 - 13).

CUADRO 2.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE INFECCION RELACIONADA A CATETER.

---

SUGESTIVO.

- Hemocultivo positivo con infección concurrente en el sitio del catéter por el mismo germen.
- Hemocultivo positivo tomado a través del catéter con hemocultivo periférico negativo en un paciente con fiebre de nueva aparición.

DEFINITIVO

- Hemocultivo positivo tomado a través del catéter con hemocultivos periféricos positivos, pero con crecimiento del mismo germen en menor cantidad que los cultivos tomados del lumen.

---

Modificado de Vazquez JA (16).

## 6) INFECCIONES EN RESERVORIOS INTRAVENTRICULARES

En algunos pacientes con leucemias y ocasionalmente con tumores solidos, pueden tener reservorios de Omayá localizados en los ventrículos laterales del cerebro para una distribución adecuada de los agentes quimioterapéuticos en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Este cuerpo extraño se implanta subcutáneamente, pero el reservorio por lo general queda en un sitio accesible para ser puncionado a través de la piel, por lo cual en ocasiones se colonizan o se infectan; en el Instituto Nacional de Cancerología en los Estados Unidos reportan hasta un 20% de contaminación o infección de los reservorios en estos pacientes (13).

Los agentes causales relacionados con la infección de estos reservorios son estafilococos coagulasa negativos (predominantemente *Staphylococcus epidermidis*) reportandose una frecuencia de hasta en un 60% de los aislamientos (7).

## 7) MODIFICACION DE LA FLORA EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

Para tener manejo adecuado de los pacientes con infecciones nosocomiales es muy importante el tener presente los cambios en la flora endógena de los pacientes que asisten con frecuencia a los hospitales o que tienen hospitalizaciones frecuentes o prolongadas (3,13).

Son muchos factores los que intervienen en la aparición de "flora de hospital" que determinan la patogenicidad de los microorganismos que son aislados para cada institución, como el uso y abuso de antibióticos en cada hospital, dosis inadecuadas de



antibióticos o por tiempos que no se ajustan a las terapias establecidas y la frecuencia de aislamientos bacterianos particular para cada área de hospitalización (13).

La flora patógena cambia con el tiempo en los pacientes hospitalizados. Es necesario tener en cuenta todos estos factores para elegir las terapias de tratamiento.

#### PERFILES DE PATOGENIA: PATRONES DE CAMBIO EN AISLAMIENTOS BACTERIANOS

Las bacterias continúan siendo el problema más común de infecciones primarias en el paciente inmunocomprometido (1,2,13).

En los últimos 30 años se han registrado variaciones en la prevalencia de los agentes patógenos aislados como agentes causales de infecciones nosocomiales en el paciente inmunocomprometido, a continuación menciono algunos cambios en la prevalencia de agentes infecciosos que se aíslan en esta población.

En la década de los 50's las infecciones fueron predominantemente por cocos Gram positivos, durante los 60's se redujo el número de infecciones por *Staphylococcus aureus*, con un incremento en las infecciones debidas a bacilos Gram negativos particularmente *P. aeruginosa*.

Por razones inexplicables durante la primera mitad de los 80's disminuyó en forma importante el número de infecciones por este germen, mientras que en algunos centros hospitalarios nuevamente los aislamientos germenés de Gram positivos aumentaron en frecuencia (13).

Se ha propuesto que el incremento en las infecciones por estos germen es debe en parte al uso de catéteres intravenosos de permanencia, lo cual predispone a los pacientes a infecciones por estafilococo coagulasa negativa (13,16).

El uso de antimicrobianos de amplio espectro también contribuye a los cambios en los aislamientos bacterianos.

Debido a la alta mortalidad de los pacientes con infecciones que no han sido atendidas, se ha generalizado el uso de los antibióticos de amplio espectro, especialmente los esquemas que tienen coberturas muy amplias contra germen es Gram negativos, sin embargo estos regímenes antimicrobianos generalmente son incompletos contra Gram positivos, particularmente en su cobertura contra *S.epidermidis* este germen ha adquirido particular importancia en el paciente inmunocomprometido (7).

A este respecto es importante comentar que a pesar de que frecuentemente se documenta *in vitro* sensibilidad de los *Staphylococcus* coagulasa negativa a penicilinas antiestafilocócicas o a cefalosporinas, se ha demostrado que con relativa frecuencia clínicamente fallan, sin embargo la selección de cepas resistentes dependerá del adecuado uso de antibióticos en cada hospital, no se puede generalizar el uso de primera intención de antibióticos antiestafilocócicos más potentes de entrada, siendo el antimicrobiano de elección Vancomicina es importante particularizar esta recomendación a cada centro hospitalario (18).

*Staphylococcus aureus* se mantiene como un agente causal importante de graves problemas en el paciente neutropénico con cáncer y el conocimiento de su sensibilidad dentro del hospital es importante.

Los estafilococos meticilino resistentes no se han convertido en problemas terapéuticos en todos los centros hospitalarios, sin embargo es importante hacer pruebas de sensibilidad en caso de aislamiento para determinar su patrón de resistencia y seguir estrechamente la evolución clínica del paciente para en caso de que sea necesario aumentar la cobertura antibiótica. El clínico tiene que ser muy acucioso en el seguimiento del paciente, ya que con relativa frecuencia el proceso infeccioso es de rápida evolución, no permitiendo que se presenten todos los datos clínicos y de laboratorio para tomar decisiones terapéuticas (7,13).

En el caso de algunos microorganismos no es recomendable el usar indiscriminadamente los patrones de sensibilidad antimicrobiana referidos en la literatura, aún más si se han registrado fallas terapéuticas con los esquemas convencionales, por lo cual se sugiere que a los germen es abajo citados les sean monitorizada la sensibilidad en forma individual: *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Citrobacter sp*, *P. aeruginosa* y *Haemophilus influenzae* y en base a las propias determinaciones hacer las elecciones terapéuticas más adecuadas (7).

Los patrones de sensibilidad muy diferentes a los reportados por los hospitales de la zona o país deberán referirse para su corroboración al Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE) (\* N de autor).

#### 8) RADIOTERAPIA

Los efectos de la radiación daña tanto a las células proliferativas como a las no proliferativas de toda la economía, dependiendo el deterioro del tiempo de exposición, por lo tanto, los mecanismos de defensa del huésped pueden verse alterados en varias formas.

Los efectos no son totalmente dependientes del tiempo, sino también de la dosis en cada exposición, y la radiosensibilidad de las células dependiendo del área corporal que esté recibiendo la radioterapia.

A nivel de la primera línea de defensa, la barrera epitelial puede ser dañada: la rápida proliferación del epitelio gastrointestinal es particularmente sensible a los daños de la radiación y se pueden provocar fácilmente invasiones bacterianas a través de una mucosa dañada y debilitada en sus defensas (7).

Cuando las células B son irradiadas la respuesta primaria de los anticuerpos se suprime por varias semanas en un tiempo variable dependiendo de dosis y exposición. La respuesta secundaria de los anticuerpos es mucho menos sensible al daño por radiación, debido a que las células plasmáticas que producen anticuerpos son relativamente radiorresistentes.

Los neutrófilos se pueden ver afectados debido a la radiosensibilidad de los tejidos hematopoyéticos. La granulocitopenia inicia posterior a la destrucción de la reserva del lecho vascular y la depleción de la reserva de la médula ósea. (generalmente después de 48 a 72 hrs de una irradiación corporal total) lo que ocasiona las principales complicaciones infecciosas (7).

Además los neutrófilos presentan defectos en la función microbicida posiblemente secundarios a que los precursores de los granulocitos se encuentran dañados. Los precursores mononucleares de los fagocitos en la médula ósea son muy sensibles, mientras que los monocitos y los macrófagos son más resistentes debido a que las células maduras son relativamente radiorresistentes. Los efectos de la radiación no son

aparentes inmediatamente si no hasta que se termina la reserva sanguínea, lo cual es más rápido en caso de que sobrevenga una infección.

La inmunidad mediada por células T se ve deprimida cuando la radiación precede a la exposición del antígeno y generalmente se relaciona con dosis altas de radiación.

La exposición a grandes dosis de radiación se ha relacionado con infecciones por patógenos intracelulares (Por ejemplo *M. tuberculosis* o virus varicela zoster) especialmente estas infecciones afectan las áreas que han sido irradiadas.

Las irradiaciones linfóideas totales han sido parte del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin o de los linfomas no Hodgkin por las últimas dos décadas y no se acompañan de graves complicaciones infecciosas en la gran mayoría de los pacientes; de todas maneras se ha demostrado que la inmunosupresión es importante, lo cual debe ser tomado en cuenta (7).

#### 9) INFECCIONES DE TRANSMISION SANGUINEA

Los pacientes con cáncer reciben frecuentes transfusiones de sangre y productos sanguíneos, estas transfusiones no están exentas de riesgo de infecciones relacionadas a transfusión (cuadro 3). Por rutina se hace un rastreo en los productos sanguíneos para hepatitis B y más recientemente para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), lo que ha hecho raras las infecciones por estos virus (13).

La hepatitis no A no B continua siendo un problema importante como causa de hepatitis postransfusión, ocurriendo actualmente en los Estados Unidos en el 60% al 90% de los casos. Desafortunadamente no existe prueba diagnostica (13).

El citomegalovirus (CMV) puede constituir un problema importante en el paciente inmunosuprimido. Este virus puede transmitirse por la transfusión del leucocitos de donadores seropositivos; se ha estimado que 2.5% al 12% de los donadores de sangre pueden transmitir el CMV y ha habido correlación entre el volumen de sangre transfundido y la posibilidad de adquirir la infección, sin embargo se ha considerado a los trasplantados renales como candidatos a recibir sangre que ha sido rastreada para CMV y sólo en algunos casos se hace lo mismo para pacientes con cáncer (1,3,13).

**CUADRO 3**  
**INFECCIONES POTENCIALMENTE RELACIONADAS A LA TRANSFUSION DE PRODUCTOS**  
**SANGUINEOS**

ORGANISMO	COMENTARIO
Hepatitis B	Riesgo mínimo desde que se estandarizó de rutina el rastreo en productos sanguíneos.
HIV	Riesgo mínimo desde que se estandarizó de rutina el rastreo en productos sanguíneos.
CMV	Están disponibles pruebas serológicas de rastreo. Son usadas para pacientes receptores de transplantes.
Bacterias, Toxoplasma	Contaminantes no usuales durante el procesamiento de productos sanguíneos.

Donowitz LG (13).

### CAPITULO III

#### RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE ANTIMICROBIANOS EN EL PACIENTE ONCOLOGICO INFECTADO

La base del manejo del paciente febril con neutropenia es el uso empírico de antibióticos que sean efectivos contra los patógenos potenciales (2).

El uso de esquemas quimioterapéuticos agresivos contra los procesos malignos, ha resultado en una sobrevida mucho mayor y también en un incremento en las complicaciones infecciosas relacionadas con la enfermedad y la quimioterapia utilizada para tratarla (19, 20), en el capítulo II ya se reseñaron los mecanismos de adquisición de infección en los pacientes con cáncer.

Debido a que la mortalidad de los pacientes granulocitopénicos con cáncer es muy alta, los pacientes con fiebre o sospecha de infección deben de iniciar tratamiento con antibióticos de amplio espectro (21, 22, 23), tan pronto como la infección o la fiebre se presente. El estado de inmunosupresión de los pacientes hace obsoleto el dogma de demostración del patógeno y del sitio infectado antes de iniciar antibióticos (2, 23, 24).

La prevalencia de organismos causales específicos y patrones de susceptibilidad resulta en tratamientos empíricos que se usarán de acuerdo a las circunstancias locales.

Aproximadamente en un 40% de los pacientes con fiebre como único dato de infección no se les encontrará nunca, clínica o microbiológicamente el sitio de



infección, sin embargo esto no limita al médico de utilizar manejos de amplio espectro sugiriendo fuentes ocultas como causa de la fiebre.

La sépsis polimicrobiana es en la que se reporta la más alta mortalidad; los pacientes con neumonía han tenido consistentemente una menor respuesta clínica comparándola con pacientes con infecciones en otros sitios. Muchos antibióticos no penetran adecuadamente en el esputo, lo que podría explicar la pobre respuesta en pacientes con este diagnóstico. La combinación de daño a la mucosa y la supresión de la hematopoyesis residual explican que los pacientes con leucemia sean particularmente susceptibles a infecciones gastrointestinales (25, 26).

La evaluación inicial del paciente neutropénico es muy importante y se debe señalar la dificultad de la evaluación debido a que la respuesta inflamatoria del paciente se encuentra alterada, sin embargo llama la atención que relativamente pocos sitios anatómicos son afectados y que también son relativamente pocos los microorganismos causales (27).

La evaluación inicial debe incluir un examen físico meticuloso, con una particular atención a los sitios ocultos de infección incluyendo la cavidad oral y el área perianal.

El examen de la zona perirectal siempre debe de ser realizado, pero la exploración digital solo debe de ser hecha cuando los hallazgos son sugestivos de inflamación localizada (presencia de dolor o fluctuación) (27).

El tracto urinario puede ser un foco importante de infección, por lo que su examen y cultivo de orina continúa siendo importante.

Por lo menos 2 hemocultivos deben ser tomados y si el paciente tiene catéteres intravenosos de permanencia por lo menos una muestra debe de ser tomada por el catéter y otra periférica, en el caso de que se trate de un catéter de varios lúmenes se debe cultivar cada uno de ellos (16).

No se debe dejar de lado la palpación del trayecto del catéteres subcutáneos en caso de que estos existan para valorar la presencia de infección del túnel (16).

La radiografía de tórax puede proporcionar una información muy importante, aunque algunos investigadores han cuestionado su uso en pacientes con ausencia de síntomas respiratorios. Sin embargo se ha encontrado útil en pacientes que no presentan síntomas durante el curso de su inmunoterapia, y en ocasiones puede ser muy útil para diagnósticos presuncionales de posibles agentes causales (2, 28).

Espécímenes de biopsia deben ser obtenidos de cualquier sitio accesible potencialmente infectado, tomando material apropiado para cultivo, tinción de Gram y revisión histopatológica (2, 29), y se ha reportado su importancia en el diagnóstico de infecciones fúngicas severas en la piel (30).

Otros exámenes han sido usados para diagnosticar sitios de infección. Sin embargo las gamagrafías con Galio no son útiles en pacientes neutropénicos debido a que la presencia de leucocitos, sin embargo se han utilizado leucocitos alogénicos marcados con Indio 111, que ha demostrado su utilidad en la evaluación del paciente neutropénico febril (7).

Los esfuerzos de la investigación se han focalizado en diagnósticos serológicos específicos (vgr. antígenos de *Candida*) y no específicos (vgr. reactantes de fase

aguda, como la PCR), como factores predictivos para determinar que paciente está infectado. Por ejemplo recientemente se ha demostrado la determinación de antígeno de enolasa en el suero, especialmente cuando se acompaña del uso de técnicas de cultivo mas sensibles (hemocultivos por centrifugación y lisis), lo cual es una prueba altamente específica (96%) de candidiasis invasiva en pacientes con neutropenia.

Desafortunadamente la sensibilidad de este ensayo se encuentra entre el 64% al 85%. Por lo tanto las limitaciones de este y otras técnicas diagnosticas continúan demandando el manejo de un alto índice de sospecha en sitios ocultos en el manejo del niño inmunocomprometido (2, 7).

El ensayo diagnóstico más específico y sensible que esta emergiendo es el estudio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), actualmente su uso se restringe a algunos agentes bacterianos y se deberá solicitar con una posible idea diagnóstica previa, ya que difícilmente se podrá realizar esta prueba indiscriminadamente para tratar de solucionar el problema de los pacientes con un hallazgo de laboratorio (2).

Como regla general siempre que la fiebre se asocie a la transfusión de productos sanguíneos o a la administración de agentes quimioterapéuticos, debe considerarse al paciente como potencialmente infectado y tratado como tal (26).

#### MANEJO DE PACIENTES CON CATETERES INTRAVENOSOS DE PERMANENCIA

A pesar de que la gran mayoría de las infecciones son causadas por organismos Gram positivos (especialmente estafilococo), otras bacterias y especies no bacterianas han sido aisladas particularmente en pacientes con neutropenia. Estas especies incluyen corinebacterias resistentes (vgr. grupo CDC-JK), *Bacillus spp.*, mycobacterias

tuberculosas, microorganismos Gram negativos (especialmente *Acinetobacter spp* y *pseudomonas spp*) y hongos (24, 26, 31).

La mayoría de las bacteremias relacionadas a catéter especialmente aquellas asociadas con estafilococo coagulasa negativa, pueden ser resueltas mediante el uso apropiado de antibióticos sin necesidad de retirar el catéter; en los pacientes que tengan catéteres de varios lúmenes posiblemente infectados se recomienda rotar la administración de antibióticos por cada lumen, si la bacteriemia persiste después de 48 horas de haber iniciado la terapia adecuada el catéter debe ser retirado (2, 16).

Las fallas en la terapia antibiótica de infecciones con Gram negativos son particularmente comunes, así mismo también con *Bacillus spp* y *Cándida albicans*. Por lo tanto cuando se aislan estos organismos el catéter debe ser removido tempranamente (2).

Las infecciones del sitio de inserción del catéter, especialmente cuando se asocian con bacterias Gram negativas (vgr. *P. aeruginosa* o *Acinetobacter spp.*), mycobacterias (vgr. *Mycobacterium chelonii* o *Mycobacterium fortuitum*) o hongos (vgr. *Aspergillus*) pueden ser difíciles de erradicar y no infrecuentemente requieren la remoción del catéter (27).

Las infecciones que involucran el túnel de catéteres de Hickman virtualmente siempre demandan la pronta remoción así como las infecciones alrededor del reservorio o del receptáculo subcutáneo puede ser difícil de erradicar sin el retiro del catéter (2).

La pregunta de cuándo administrar antibióticos empíricamente a un paciente sin neutropenia que tiene un catéter de permanencia y que presenta fiebre la política es iniciar terapia antibiótica (usando cefalosporinas de tercera generación, como Ceftriaxona o un aminoglucósido mas vancomicina) y continuar pendientes de los cultivos tomados previos a iniciar tratamiento y de la evolución clínica. Si después de 72 horas los cultivos son negativos y el paciente está estable los antibióticos pueden ser discontinuados.

Dos estrategias han sido propuestas para reducir la frecuencia de infecciones relacionadas a catéter: la primera reportada por Schwartz (32), demostró una disminución significativa en el aislamiento de organismos sensibles a vancomicina en el pequeño grupo de pacientes que se seleccionaron para recibir pulsos de una mezcla de heparina y vancomicina (25 mcg/ml) a través del catéter, el grupo control recibió heparina sola, sin embargo no hay diferencia en la incidencia de infecciones por agentes diferentes.

La segunda estrategia preventiva se propone reducir la incidencia de infección mediante el uso de catéteres implantados subcutáneamente que requieren menor número de pulsos con heparina que lo que necesitan los catéteres de Hickman-Broviac (26).

Se ha encontrado que los catéteres subcutáneos tienen una menor incidencia de bacteriemia comparándolos con los externalizados (4).

## MANEJO INICIAL DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA Y FIEBRE

De la correcta evaluación inicial dependerá el uso apropiado de antibióticos, el uso excesivo de estas drogas puede asociarse con infección por microorganismos de adquisición nosocomial, con la posibilidad de la emergencia de cepas resistentes, la exposición a efectos adversos y gastos innecesarios (27).

Los regímenes que constituyen terapias empíricas efectivas pueden no necesariamente representar tratamientos óptimos para la infección primaria o podrían no disminuir el riesgo potencial de desarrollo de infecciones subsecuentes durante períodos de neutropenia prolongada.

El riesgo de infecciones subsecuentes se relaciona con la duración de la neutropenia, la pregunta común es cuando el régimen inicial deberá ser modificado durante el curso de una infección. El beneficio de disminuir el espectro antimicrobiano al ingreso incluye una menor toxicidad, disminuye el riesgo de superinfección y de inducir resistencias microbianas y disminuye el costo. Sobre todo los resultados han sido similares (20).

Hasta el momento y a pesar de que se han propuesto, los regímenes simples de un solo antimicrobiano probablemente no sean la mejor terapéutica para iniciar el manejo de un paciente neutropénico febril a pesar de que hay estudios que lo recomiendan (33, 34, 35).

Otros ejemplos de monoterapia han sido el empleo de carbapenems (Imipenem) que son antibióticos que proveen una gran actividad contra bacterias gram positivas

(incluido enterococo), enterobacterias, *P. aeruginosa* y anaerobios (sin cobertura para *X. maltophilia*) (2).

Generalmente los autores recomiendan sinergismo entre dos antibióticos de amplio espectro (18, 19, 20). Es muy importante el determinar que la selección de los antibióticos específicos que serán elegidos para los regímenes antimicrobianos específicos dependerán de los patrones de sensibilidad de cada institución, así como la experiencia de los clínicos y el tipo de pacientes que se estén tratando (20).

En forma estandar por lo general se inicia con la combinación de un betalactámico de amplio espectro y un aminoglucósido (2, 19); con este régimen mixto se obtiene una buena respuesta y eficacia. Esta combinación de antimicrobianos hasta el momento ha sido ampliamente usada y es un representante que se ha puesto en comparación contra regímenes terapéuticos nuevos contra los que se ha probado.

Las alternativas siempre están indicadas cuando un organismo inductor de betalactamasas como *Enterobacter spp*, *Serratia spp* o *Citrobacter sp* es aislado; si un régimen que contenga aminoglucósidos es empleado, la opción de antibióticos específicos puede basarse primariamente en los patrones de susceptibilidad institucional y secundariamente en su toxicidad y diferencias de costo (2). Debido a que los estudios de terapia empírica antimicrobiana se esta llevando a cabo en muchos centros en el mundo es importante que cada centro estandarize los hallazgos y recomendaciones para que puedan ser reproducibles y comparables, como cualquier estudio clínico, siguiendo las recomendaciones de la sociedad del paciente inmunocomprometido (36).

Las combinaciones de antibióticos que no contienen aminoglucósidos también han sido estudiados, estos consisten en la utilización de dos betalactámicos, los cuales emplean usualmente antibióticos de amplio espectro, como carboxipenicilinas o ureidopenicilinas mas una cefalosporina de tercera generación, (vgr. piperacilina o ceftazidima) (19).

El advenimiento de antibióticos betalactámicos de amplio espectro con un alto grado de actividad sérica bactericida y estabilidad a las betalactamasas ha hecho de la monoterapia otra opción para iniciar terapia empírica del paciente febril con neutropenia (2, 19, 37).

Las cefalosporinas de tercera generación y los carbapenems son dos clases de antibióticos que son candidatos potenciales para la monoterapia empírica, la justificación de la monoterapia explican algunos autores es porque la ocurrencia de infecciones graves ha declinado en sus centros y sostienen que los betalactámicos de amplio espectro pueden resolver los problemas de un gran número de esos pacientes (21, 37). La ceftazidima ha sido la más extensamente estudiada de las cefalosporinas de tercera generación debido a su actividad superior contra *P. aeruginosa* (2, 19).

Hay estudios amplios comparando pacientes con fiebre y granulocitopenia que iniciaron manejos en forma aleatorizada con la combinación estandar de antibióticos (Cefalotina, Gentamicina y Carbenicilina) contra ceftazidima como monoterapia (38, 39). Dos terceras partes de ambos grupos fueron tratados exitosamente durante toda la duración del evento infeccioso sin cambios del régimen inicial. El tercio restante requirió cambios o modificaciones (como la adición de un antibacteriano, antimicótico o antiviral) y un número igualmente bajo de paciente en ambos grupos (5%) murió por la



infección. Ninguna de las muertes fue atribuible a deficiencias específicas de un régimen que no estuviera presente en el otro.

Dos subgrupos de pacientes fueron identificados los cuales requirieron de cambios más frecuentes del régimen inicial para una evolución exitosa: aquellos con una fuente documentada de infección y aquellos que tuvieron periodos de neutropenia mayores de una semana. La necesidad de modificación para estos subgrupos fue idéntica para los manejados con monoterapia o los regímenes de combinación.

Estas modificaciones no representan una falla de cada uno de los regímenes *per se*, sin embargo es importante señalar que cualquier esquema antimicrobiano inicial puede contener limitaciones en el tratamiento de pacientes con alto riesgo para el desarrollo de infecciones subsecuentes, ya que es bastante difícil que un esquema contenga una cobertura contra todos los posibles agente causales y sí en cambio propiciar resistencias bacterianas (2).

Pizzo recomienda la importancia de reportar en el expediente para estudios subsecuentes las razones, tipos y modificaciones por el cual el régimen primario utilizado fue cambiado (36).

Muchas infecciones por germen Gram positivos se han observado en pacientes asignados en forma aleatorizada a recibir imipenem y han demostrado una incidencia significativamente mayor de colitis por *Clostridium difficile*, comparado con los que recibieron ceftazidima. El imipenem debido a su amplio espectro tiene efectos colaterales potenciales que se deben considerar, incluyendo la emergencia de cepas resistentes de *P. aeruginosa* (causada por alteraciones de los canales de porinas en el organismo), la emergencia de *X. maltophilia* resistente a imipenem y el potencial del

Imipenem a disminuir el umbral a las convulsiones en pacientes con anomalías del SNC y se han reportado náuseas y vómitos en pacientes que han recibido infusiones rápidas (19, 37).

#### PAPEL DE LA VANCOMICINA COMO PARTE DE REGIMENES EMPIRICOS DE ANTIBIOTICOS

Debido al incremento en la incidencia de infecciones por gérmenes Gram positivos en pacientes con cáncer durante los 80's y debido al incremento de la resistencia a los betalactámicos, varios estudios han sugerido la vancomicina o teicoplanina para ser incluidos en regímenes iniciales empíricos. Su uso es controvertido, se ha argumentado la baja virulencia y no hay estudios que hayan demostrado un incremento en la morbilidad debido a que se haya omitido vancomicina en el régimen inicial (35, 39, 40).

Si un hospital tiene una alta frecuencia de infección con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, podría utilizar rutinariamente Vancomicina en forma empírica (39,40).

#### OTROS ANTIBIOTICOS

Se ha sugerido el uso de aztreonam, su cobertura incluye Gram negativos aerobios, no tiene una actividad contra Gram positivos aerobios o anaerobios. La posible utilidad de aztreonam es su baja reacción cruzada de hipersensibilidad para pacientes con alergia a betalactámicos y por su gran cobertura contra *Pseudomonas* (26, 37).

Recientemente se han introducido combinaciones de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas como amoxicilina + ácido clavulánico, ticarcilina + ácido clavulánico y ampicilina + sulbactam (21).

Las quinolonas tienen un espectro que incluye múltiples organismos Gram negativos, pero con solo actividad moderada contra varias especies de *Streptococos*, su papel en el paciente neutropénico no está bien definido por su actividad limitada a ciertos gram positivos, no debe ser usada como monoterapia empírica (38, 41, 42).

#### MANEJO DEL PACIENTE CON GRANULOCITOPENIA PROLONGADA

La pregunta acerca de la duración de la terapia empírica para el tratamiento de pacientes con neutropenia prolongada es importante.

Los pacientes básicamente se pueden agrupar en tres grandes categorías: Aquellos en cuya evaluación inicial y hasta las 72 horas (en el momento de presentar fiebre y neutropenia) no presentan sitio de infección y aquellos en los cuales el estudio inicial revela un sitio de infección que justifique la fiebre, o los pacientes de los cuales obtenemos cultivos positivos (2).

Frecuentemente la mayoría de los pacientes se incluyen en la evaluación inicial en la categoría de fiebre de origen oscuro, aunque la proporción varía para cada institución (4, 43).

## DURACION DEL TRATAMIENTO

Para pacientes con neutropenia de poca duración (< 1 semana), suspender la terapia antimicrobiana después de recobrar los conteos normales de leucocitos es una medida práctica y efectiva. El problema real son los pacientes con neutropenia prolongada, se ha probado la suspensión de la terapia antimicrobiana en el día 7 de tratamiento después de la desaparición de la neutropenia, sin embargo cerca del 40% de los pacientes en los que se siguió esta medida tuvieron recurrencia de fiebre y 38% de los pacientes febriles en los cuales la terapia antimicrobiana fue descontinuada tuvieron periodos de hipotensión, por lo cual se ha pensado que 7 días es un tiempo muy corto de manejo para este grupo de pacientes (4, 19).

Es importante señalar que en otros estudios se ha continuado con el manejo del paciente neutropénico crónico hasta por 14 días y que aún en este grupo hay recurrencia de la fiebre en cerca de una tercera parte de los pacientes. Sin embargo estos pacientes respondieron a la reinstitución del régimen inicial, señalándose que probablemente lo más apropiado sea la suspensión del manejo en el día 14.

Otra consideración es el paciente que deja de tener fiebre antes de 5 días de manejo, se puede tomar la decisión de continuar la terapia por vía oral a pesar de que se mantenga la neutropenia, probablemente con una quinolona posterior a un curso completo con ceftazidima de 5 días por vía intravenosa, sin embargo esta conducta ha sido avalada en adultos por los efectos secundarios de las quinolonas en los niños (24).

## PACIENTES CON INFECCION CLINICAMENTE DOCUMENTADA A SU INGRESO

Para pacientes con infección clínicamente documentada a su ingreso en los cuales tenemos evidencia clínica o microbiológica de resolución de la infección y que se encuentran afebriles en el día 14 (por un mínimo de 7 días sin fiebre), se puede suspender la terapia antimicrobiana.

La decisión de suspender el manejo depende de varios factores entre los que se deben de incluir, los efectos colaterales potenciales de la terapia antimicrobiana, la predicción de la duración de la neutropenia, la gravedad de la infección inicial y la presencia o ausencia de otros factores que pudieran predisponer al paciente a infecciones subsecuentes (19). Las fórmulas de 10 a 14 días solo deben ser usadas cuando clínicamente se encuentre totalmente resuelto el problema del paciente.

El esquema antimicrobiano puede ser disminuido de un muy amplio espectro a un espectro menor cuando los aislamientos bacterianos sean realmente relevantes y se haya corroborado la sensibilidad al germen, o bien que el germen sea conocido como exquisitamente sensible a determinados antimicrobianos, lo cual pudiera hacer innecesaria la toma de sensibilidad al microorganismo (vgr en infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes*, en el cual sabemos que no hay resistencia a la penicilina, sin embargo esta conducta pudiera ser apropiada en la mayoría de los pacientes sobre todo porque el riesgo de sobreinfección es muy alto cuando los pacientes tienen una neutropenia prolongada (> 7 días) y un espectro antimicrobiano estrecho podría en ocasiones no ser suficiente para terminar con el proceso infeccioso del paciente (24).

La experiencia clínica demuestra que hallazgos como infecciones repetidas por germen habituales como neumococo son raras (44).

## MODIFICACIONES AL MANEJO ANTIMICROBIANO DURANTE EL CURSO DE LA GRANULOCITOPENIA.

El utilizar terapia antimicrobiana amplia tiene un impacto muy importante en el curso de la neutropenia. Debemos asumir que el esquema inicial que utilizemos será suficiente para ser la única terapia a través del proceso infeccioso que se usará en el curso de la neutropenia e infección. Sin embargo es muy importante comentar que durante el curso de la neutropenia el paciente se encuentra con un alto riesgo de sobreinfección, infecciones secundarias o superinfecciones; este riesgo se incrementa mientras sea más largo el período de la neutropenia (26, 44).

Uno de los indicadores de mala evolución es la persistencia de la fiebre así como los hallazgos físicos, ambos determinan en muchas ocasiones el tener que hacer modificaciones al manejo inicial, solamente una minoría de las infecciones representan fallas del esquema inicial *per se*. Por estas circunstancias Pizzo ha expresado que probablemente el tener superinfecciones es parte de la "Historia natural de la enfermedad"; en muchos pacientes con neutropenia prolongada la necesidad de hacer modificaciones al régimen inicial debe ser esperada e incluso planeada con el objetivo de proporcionarle al paciente las mayores posibilidades de supervivencia (27).

No es raro encontrar aislamientos bacterianos con germenres resistentes o que se han vuelto resistentes en el curso de la terapia antimicrobiana. Para algunas de estas bacterias es posible anticipar su aparición, otras emergen en forma esporádica por ejemplo, en algunos centros se ha documentado la aparición de estafilococo coagulasa negativa resistente a los betalactámicos, disminuyendo la severidad de los cuadros infecciosos con la utilización anticipada de esquemas con vancomicina teniendo en

cuenta que no ha sido considerada por algunos autores como un componente fundamental en la terapia inicial (18).

Afortunadamente el estafilococo coagulasa negativa tiene una relativa baja virulencia. Para pacientes con infecciones documentadas por germen Gram positivos durante el tratamiento con uno o más betalactámicos se debe considerar la posibilidad de añadir manejo con vancomicina a la terapia inicial (18).

Pueden ocurrir bacteriemias por Gram negativos (especialmente *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* y *Citrobacter sp.*), que podrían aparecer cuando se está utilizando esquemas de un solo antimicrobiano betalactámico. En un alto grado es posible predecir el tipo de microorganismos que sobreinfectarán a un paciente cuando se tiene en cuenta las limitaciones en el manejo antimicrobiano (4).

La aparición de nuevos sitios de infección (vgr. celulitis o neumonía) y la progresión de la infección en un sitio previamente documentado son razones adicionales para incrementar el espectro o hacer modificaciones al régimen inicial.

Por ejemplo; la aparición de gingivitis necrotizante marginal es relativamente frecuente en pacientes que están recibiendo terapia citotóxica intensa. Los organismos anaerobios son poco frecuentes en aislamientos primarios en pacientes con neutropenia, pero que sin embargo pueden estar involucrados en estas infecciones y por lo tanto se debe considerar incluir un agente antianaeróbico como clindamicina o metronidazol (2).

Los patógenos más comúnmente asociados con celulitis perianal (que se puede manifestar mediante dolor o reblandecimiento de la zona) son bacilos Gram negativos,

enterococos y anaerobios. En pacientes con complicaciones intraabdominales (apendicitis o tiflitis) se deben cubrir los agentes colonizadores habituales de dichas zonas entre las que se incluyen, Gram negativos, anaerobios y enterococos (17).

La colitis inducida por antimicrobianos puede ser secundaria a un gran número de agentes y el riesgo de su adquisición se incrementa cuando se asocia al uso de antineoplásicos (17).

La aparición de un sitio nuevo de infección es una indicación de iniciar o ampliar el esquema antimicrobiano habitual, teniendo en cuenta la cobertura para hongos, bacterias, virus o parásitos que no se habían considerado inicialmente (45, 46).

El inicio de dolor retroesternal es un dato clínico de la aparición de esofagitis y el riesgo es mucho mayor cuando se sobreponen dos infecciones: viral y por hongos como por ejemplo las infecciones por Herpes y *Cándida spp.*, siendo necesario en ocasiones administrar terapia combinada (47), sin dejar de tomar en cuenta que la esofagitis puede ser causada por bacterias especialmente por microorganismos aerobios Gram positivos (4).

En pacientes con fiebre prolongada se debe sospechar candidiasis hepática (58).

La aparición de infiltrados pulmonares nos puede orientar a la sospecha no solamente de resistencia de los agentes causales a antimicrobianos, sino también de infecciones por *P. carinii*, por hongos o incluso por agentes virales (14, 48).



En pacientes con neutropenia que están recibiendo antibióticos de amplio espectro y en los cuales su conteo de neutrófilos se está recobrando, la aparición de infiltrados pulmonares puede ser simplemente la respuesta inflamatoria que esta demostrando el paciente en un sitio que previamente no se había reconocido como sitio de infección, y si esta observación es hecha en forma cuidadosa no es necesario hacer modificaciones en el esquema antimicrobiano inicial (22, 54).

Si el conteo de leucocitos no se está incrementando en el paciente que tiene neutropenia por período corto de tiempo (< a 1 semana) probablemente sea necesario considerar el incremento en la cobertura original. En pacientes con neutropenias prolongadas siempre se tiene que tomar en cuenta la posibilidad de que la etiología de la infección sea micótica, y se debe considerar iniciar manejo con anfotericina B (49, 50,54). El dilema son los casos en que el paciente no está teniendo una buena evolución o que incluso se le inició un esquema antimicrobiano muy amplio, por lo que se debe considerar la posibilidad de una biopsia pulmonar a cielo abierto. En el caso de sospecha de infección por *P. carinii* se debe recomendar como otro procedimiento diagnóstico el lavado bronquial con tinciones especiales para el germen, sobre todo que este procedimiento tiene un relativo bajo riesgo para el paciente (48, 51).

#### TERAPIA ANTIFUNGICA EMPIRICA

El diagnóstico de infecciones fúngicas en pacientes con granulocitopenia puede ser difícil y la fiebre puede ser la única manifestación de la infección (48) , si el clínico espera hasta tener la evidencia por microbiología para iniciar terapia antifúngica corre el riesgo de que la infección progrese y se disemine, por lo tanto se ha popularizado el uso de terapia antifúngica en forma empírica para tratar a pacientes que puedan tener focos criptogénicos de infección (48, 49).

La mortalidad de pacientes que no fueron tratados por una infección fúngica es alta y en ocasiones los efectos colaterales de la anfotericina son muy importantes, la recomendación es iniciar terapia antifúngica con anfotericina B a 0.5 mg/kg a los pacientes que persisten con fiebre al séptimo día de manejo con antibióticos o que recurrieron con fiebre en el mismo período (48, 49). La ausencia de actividad contra *Aspergillus* limita el uso del fluconazol.

Las infecciones fúngicas son un hallazgo frecuente *postmortem* en el paciente neutropénico, presentándose en pacientes en estadios finales de un proceso oncológico o con infecciones oportunistas frecuentes, en nuestro hospital en la revisión hecha por Pacheco A. se encontró como causa frecuente de la muerte infección por *Candida* (52), se ha recomendado además del tratamiento oportuno la posibilidad de iniciar prevención antifúngica con las siguientes indicaciones:

- (a) La quimioprofilaxis oral con agentes antifúngicos es efectiva para la prevención de candidiasis en pacientes de riesgo.
- (b) La quimioprofilaxis con anfotericina B en forma intranasal parece ser útil para la prevención de aspergilosis
- (c) La terapia antifúngica con anfotericina B es muy útil para disminuir la mortalidad en pacientes que persisten con fiebre a pesar de un esquema antimicrobiano muy amplio y que no habían recibido previamente profilaxis contra hongos
- (d) La anfotericina B liposomal tiene una mayor efectividad demostrada que la anfotericina B normal
- (e) el uso de fluconazol e itraconazol en el manejo del paciente en forma preventiva o con una infección por hongos está todavía por definirse (31, 50, 53).

Otro agente oportunista que puede ser tratado en forma efectiva y que se puede prevenir es *P. Carinii* recomendandose el uso de trimetoprim- sulfametoxazol tres veces por semana en pacientes con neutropenia prolongada (51).

#### TERAPIA CON ESTIMULANTES DE LA PRODUCCION DE LEUCOCITOS.

Hasta el momento son diversos los estudios clínicos que demuestran el valor de las citocinas estimulantes de hematopoyesis y ha sido ampliamente demostrado que acelera la recuperación de los neutrófilos después de un curso de quimioterapia con un mínimo de efectos adversos y aparentemente disminuye la necesidad de cursos de antimicrobianos o pueden hacer más corta la estancia hospitalaria de los pacientes. Los ciclos de neutropenia con su uso han sido menos severos y cortos en duración y es biológicamente activo en pacientes con neutropenia, los estudios coinciden en que sin embargo deben continuar los estudios para evaluar la prevención de la mortalidad por infecciones posteriores a quimioterapia (55, 56, 57).

## CAPITULO IV

### DISEÑO DEL ESTUDIO

#### OBJETIVO

Revisar la experiencia del Hospital Infantil de México en el manejo de infecciones en pacientes con cáncer, tomando en cuenta los factores que influyen para tomar la decisión de mantener o cambiar un esquema antimicrobiano.

#### MATERIAL Y METODOS

##### DISEÑO

Se presenta un estudio prolectivo, longitudinal, observacional y descriptivo del manejo antimicrobiano que recibieron los pacientes con cáncer y de los factores que influyeron para decidir la terapia en el Hospital Infantil de México.

Se realizó previamente revisión de la literatura para conocer las recomendaciones internacionales de tratamiento del paciente oncológico como base empírica del manejo antimicrobiano en ellos mismos describiendo los factores de riesgo conocidos por su enfermedad o por el manejo de quimioterapia para el desarrollo de infecciones graves o de repetición.

Se revisaron los expedientes durante y después del evento infeccioso, determinando en el momento de la infección los factores que influyeron en la decisión para el cambio de antimicrobianos y su relación con la evolución final del paciente.

## POBLACION DEL ESTUDIO

### CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico de cáncer que fueron diagnosticados infectados y que recibieron manejo antimicrobiano.

### CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron aquellos casos que no completaron su esquema de antibióticos para el 31 de Diciembre de 1993 y aquellos pacientes que recibieron manejo ambulatorio.

### VARIABLES

Se investigaron las siguientes variables:

- a) Ficha de identificación, edad y diagnóstico oncológico de base.
- b) Antecedentes de tratamiento oncológico: Medicamentos antineoplásicos empleo de esteroides y radioterapia, días transcurridos desde la última sesión de quimioterapia y se determinó si se trataba de una infección nosocomial o adquirida en la comunidad tomando en cuenta la siguiente definición:

#### c) Categoría del ingreso:

Se clasificaron a las infecciones como clínicamente documentadas, cuando el paciente presentaba un sitio evidente de infección a su ingreso o dentro de las primeras 72 hrs.

Fiebre de origen indeterminado cuando no se encontró un sitio evidente de infección o se aisló microorganismo al momento del acceso del paciente

Microbiológicamente documentada cuando se aisló en los cultivos de ingreso el microorganismo presuntamente causal. Se investigaron las sensibilidades de los patógenos aislados.

d) Neutrófilos al momento de la infección: clasificando los casos como: neutropenia leve cuando el paciente tenía una cuenta de neutrófilos totales entre 1000 a 1500 ( $1-1.5 \times 10^3$ ), moderada con conteos entre 500-1000 ( $0.5-1.0 \times 10^3$ ) severa por debajo de 500 ( $0.5 \times 10^3$ ) neutrófilos.

e) Tratamiento antimicrobiano.

f) Motivaciones del cambio de antimicrobianos: Enumerando las causas del cambio de manejo.

g) Condición del paciente a su egreso, clasificandose como: Mejorado el paciente que egresó del hospital sin ninguna sintomatología pero con prescripción de terapia antimicrobiana domiciliaria.

Curado el paciente que egresó sin ninguna sintomatología y sin manejo.

Defunción los pacientes que murieron durante la hospitalización Alta voluntaria cuando el paciente fue egresado por voluntad de los padres a pesar de las indicaciones en contra

#### CALENDARIO Y CRONOGRAMA

Revisión bibliográfica inicial en noviembre y diciembre de 1992. Recolección de datos y seguimiento de los pacientes de enero a diciembre de 1993.

**CAPITULO V**  
**RESULTADOS Y ANALISIS**

**DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION**

Se revisaron los expedientes de los 784 ingresos de pacientes oncológicos durante todo el año de 1993.

Se analizaron en total 169 eventos infecciosos, que ocurrieron en estos pacientes. Corresponden a 114 pacientes ya que algunos tuvieron más de un evento infeccioso.

---

**TABLA R - 1: Número de eventos infecciosos por paciente**

---

75 pacientes (65.7%) cursaron con un evento infeccioso.  
28 pacientes (24.5%) cursaron con dos eventos infecciosos.  
7 pacientes (6.1%) tuvieron 3 eventos infecciosos.  
3 pacientes (2.6%) ingresaron con 4 eventos infecciosos.  
1 paciente (0.87%) tuvo 5 eventos infecciosos.  
**TOTAL DE PACIENTES: 114      EVENTOS INFECCIOSOS: 169**

---

Se registraron 28 defunciones en el curso de la hospitalización, atribuibles al evento infeccioso, lo cual corresponde al 22.8% de la población en estudio.

## MOTIVACIONES PARA CAMBIOS DE ANTIMICROBIANOS

Los motivos que propiciaron que los médicos tratantes cambiaran los esquemas antimicrobianos fueron diversos y enunciamos a continuación las principales causas de que fueran hechos cambios.

CUADRO I  
MOTIVACIONES DE CAMBIO DE ANTIMICROBIANOS

	1ero	2do	3er	4to	5to
Mejoría	18	7	1	0	0
Cultivos	4	2	0	0	0
Sobreinfección	33	12	6	2	0
Infección clínica	1	0	0	0	0
M.O. resistente	3	2	2	0	0
Fiebre persistente	25	17	6	4	3
Deterioro clínico	9	8	0	1	1
Ajuste de esquema					
a diagnóstico	5	0	0	0	0
Ajuste a sensibilidad			1		

El paciente que requirió de ajuste de esquema en 6 ocasiones fue debido a la gravedad y al deterioro clínico.

Primer cambio de antimicrobianos: En orden de importancia: Sobreinfección 33.8%. La segunda causa fue la persistencia de fiebre 25.5%. La tercera causa fue la mejoría



clínica de los pacientes. Deterioro clínico 9.1%. Ajuste de esquema a diagnóstico mal documentado al ingreso 5.1%. Microorganismos resistentes 3%.

Segundo cambio: Persistencia de fiebre 35%, sobreinfección intrahospitalaria 25%, deterioro clínico del paciente 16.6%, mejoría clínica 14.5%, cultivos positivos 4.1%, además de un 4.1% de microorganismos resistentes al esquema inicial.

Tercer cambio de antimicrobianos: La persistencia de fiebre y la sobreinfección intrahospitalaria tuvieron un porcentaje idéntico en importancia de 37.5% cada uno, en tercer lugar la presencia de microorganismo resistente 12.5%, y mejoría clínica 6.25%

Los pacientes que requirieron de un cuarto cambio de antimicrobianos fue por: Persistencia de fiebre en un 57.1%, sobreinfección en 28.5% y deterioro clínico 14.2%.

El quinto cambio se decidió por: persistencia de fiebre en el 75% y deterioro clínico 25%

Solo un paciente requirió de seis cambios de antimicrobianos siendo necesario por gravedad y deterioro clínico progresivo del paciente.

Vale la pena mencionar que 98 pacientes (58% del total), requirieron de que se cambiara el esquema inicial.

**INTERPRETACION:** La perspectiva de que un paciente requiera de cambios en su esquema inicial de antimicrobianos es superior a la probabilidad de 0.58, por lo cual por lo menos para este grupo de estudio se debe tener en cuenta que los momios estarán a favor de que el paciente requiera modificaciones en el esquema inicial

**¿EN QUE MOMENTO FUE MAS PROBABLE QUE SE ESTABLECIERA UN CAMBIO EN EL ESQUEMA DE ANTIMICROBIANOS?**

La duración del esquema de antimicrobianos es motivo frecuente de controversia; es interesante definir si los esquemas propuestos fueron cambiados al término o al inicio del manejo, por lo cual presentamos proporciones como medidas de resumen sintetizando en que momento se decidió con más frecuencia no continuar con un esquema determinado.

La mayoría de los cambios se hicieron en los primeros días, la moda fue el revalorar el esquema el primer día.(cuadro 2).

CUADRO 2

DURACION EN DIAS DE ESQUEMAS ANTIMICROBIANOS

DIAS	1ero cambio	2do cambio	3er cambio	4to cambio	5to cambio	6to cambio
HASTA LAS						
72 HRS	47%	27%	29.7%	18.7%	75%	100%
HASTA EL						
5TO DIA	62%	42%	42.4%	56.2%	75%	100%
10 DIA	11.5%	20.5%	23.4%	18.7%	0%	0%
14 DIA	16.6%	15%	6.5%	19%	0%	0%

Los porcentajes que faltan para completar el 100% en cada una de las columnas están repartidos en forma no significativa del día 1 al 30 en cada columna.

La primera columna corresponde al número de días de duración del tratamiento; las siguientes columnas identifican el porcentaje de pacientes relacionado a duración en días de tratamiento con número de cambio.

Como podemos observar en este cuadro la tendencia a hacer cambios de antimicrobianos es bastante clara; a la gran mayoría de los pacientes se les cambió el esquema en el primer día o entre el tercero y el quinto y posteriormente el décimo y decimocuarto día son importantes por el alto número de pacientes que también se les cambió el esquema en esta fecha.

## CLASIFICACION DE LOS PACIENTES SEGUN SUS GRANULOCITOS

116 pacientes cursaron con neutropenia severa, 4 con moderada, 5 con leve y 44 no tenían neutropenia.

De las 26 defunciones, 23 cursaron en algún momento de su hospitalización con neutropenia severa.

### ¿INFLUYO LA NEUTROPENIA EN EL CRITERIO DE LOS MEDICOS PARA HACER UN MAYOR NUMERO DE CAMBIOS DE ANTIMICROBIANOS?

El factor de riesgo para presentar infecciones más importante como causa predisponente de infecciones es la presencia de neutropenia, por lo tanto se ha usado en forma empírica para determinar los cambios de antimicrobianos en nuestros pacientes, en ocasiones más rápidamente. En este caso analizamos la posibilidad de que los pacientes, por cursar con neutropenia no mantuvieran el esquema inicial de antibióticos.

Los resultados fueron: 62 pacientes de los 169 no tuvieron ningún cambio de antibióticos, de este primer grupo 37 tenían neutropenia.

A 107 pacientes del total se les cambió el esquema inicial, de los cuales 88 tenían neutropenia.

Debido a que los datos en esta forma no aportan un punto de comparación, se analizaron los datos en base a cálculo de riesgo relativo (RR), con el antecedente de neutropenia como factor relacionado con la decisión de no mantener el esquema inicial

de antibióticos. Para este efecto los datos se explican en la siguiente tabla de contingencia tetracórica.

CAMBIO DE ESQUEMA INICIAL DE ANTIBIOTICOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON  
CANCER, NEUTROPENICOS E INFECCION Y OTRA CON CANCER E INFECCION, SIN  
NEUTROPENIA

---

NEUTROPENIA	CAMBIO DE ESQUEMA INICIAL DE ANTIBIOTICOS	
Sí (125)	Sí (88)	No (37)
No (44)	Sí (19)	No (25)

---

El riesgo relativo se calculó con la formula (RR) de la siguiente forma:

$$RR = (a/a+b) / (c/c+d) \quad \text{Substitución: } (88/88+37) / (19/19+25) = 1.63$$

INTERPRETACION: La cohorte con neutropenia tuvo un riesgo 1.63 mayor que la cohorte sin neutropenia de que se le cambiara el esquema inicial de antibióticos. A pesar de que el riesgo fue mayor en la primera cohorte, por su cercanía relativa con el 0 podemos inferir, sin embargo que esta diferencia no es demasiado significativa.

Ante el riesgo de que la neutropenia de los pacientes hubiera influido en que se hiciera más de un cambio de antibióticos decidimos explorar también esta posibilidad. por lo tanto presentamos el resultado del análisis acerca de si la neutropenia tuvo que ver en la posibilidad de que se hicieran un cambio o menos de antibióticos y los pacientes que se hicieron dos o más cambios.

PACIENTES CON CANCER, NEUTROPENIA E INFECCION CON MAS DE DOS O MENOS DE DOS  
CAMBIOS DE ANTIMICROBIANOS VS PACIENTES CON CANCER INFECCION, SIN  
NEUTROPENIA CON MAS DE DOS O MENOS DE DOS CAMBIOS DE ANTIMICROBIANOS

---

Neutropenia al ingreso	< dos cambios	> dos cambios
Sí (125)	86	39
No (44)	34	10

---

$$RR = (86/86+39) / (34/34+10) = 0.891$$

INTERPRETACION: la cohorte de pacientes con neutropenia tuvieron un riesgo de 0.891 mayor que los pacientes sin neutropenia de que se les hiciera dos o más cambios de esquema antimicrobiano. Como se puede ver este resultado está aún más cerca del 0 por lo que podemos inferir que la neutropenia no está influyendo de manera importante en la decisión de hacer mayor número de cambios de antibióticos a los pacientes infectados.

#### ANTECEDENTES DE USO DE QUIMIOTERAPIA

La causa más frecuente de la neutropenia es el uso de quimioterapia por lo que se menciona la relación que hubo de uso de agentes antineoplásicos previo a los procesos infecciosos.

Clasificamos el uso de agentes de quimioterapia de acuerdo al antecedente en tiempo en que fue administrada, previo al desarrollo del evento infeccioso, presentándose de la siguiente manera:

28 pacientes (15.56%) recibieron quimioterapia de 1 a 6 días antes del evento infeccioso.

81 pacientes (47.92%) recibieron antineoplásicos de 7 a 14 días previos al evento infeccioso.

13 pacientes (7.69%) había transcurrido un mes con el antecedente

40 pacientes (23.68%) nunca recibieron manejo previo por ser pacientes de reciente diagnóstico.

99 pacientes tenían antecedente de manejo con esteroides, además de su manejo con quimioterapia. No hubo ningún antecedente de uso de radioterapia.

#### RELACION FALLECIMIENTOS/ NUMERO DE CAMBIOS DE ANTIMICROBIANOS

En nuestro estudio nos interesó saber cuales de los pacientes oncológicos infectados fallecen a consecuencia de su proceso infeccioso, lo que hablaría de la posibilidad de un esquema inadecuado, aunque no hay que dejar de tomar en cuenta la posibilidad que algunos pacientes acuden en un estadio avanzado de la enfermedad o con germen multirresistentes, a pesar de lo cual presentamos la siguiente relación.

Fallecieron 26 pacientes por causas atribuibles al proceso infeccioso. De estos pacientes a dos no se les realizó cambio en el esquema inicial de antimicrobianos (1.75% del total de pacientes que no recibieron ningún cambio).

A 8 pacientes se les realizaron 1 cambio.

A 12 pacientes se les hicieron 2 cambios.

A 1 paciente se le hizo 4 cambios.

A 2 pacientes se les modificó el esquema en 5 ocasiones.

A un paciente se le realizó cambio de esquema en 6 ocasiones.

**INTERPRETACION:** Los pacientes que se encuentran más graves, ya sea por el estado de su enfermedad en que se encuentran, la neutropenia prolongada o lo agresivo del proceso infeccioso requirieron de un mayor número de cambio de antimicrobianos y de ahí la relación de tantos cambios en pacientes finados.

#### DESCRIPCION DE LOS CASOS CON INFECCIONES MICROBIOLOGICAMENTE DOCUMENTADAS

Un hecho muy importante en los pacientes con neutropenia infectados, que influye de manera importante en la decisión de mantener o cambiar un esquema antimicrobiano es el aislamiento del presunto agente causal. Idealmente se prefiere tener al agente y su sensibilidad para decidir mantener o cambiar el esquema lo cual facilita la decisión del médico, pero no se cuenta siempre con este recurso; a continuación describimos los principales aislamientos bacterianos.

Se tomó por lo menos un hemocultivo a cada uno de los 114 casos a su ingreso; se obtuvieron 25 aislamientos bacterianos (14.7%).

10 de los pacientes que fallecieron durante la hospitalización tuvieron hemocultivos positivos (38%), esto difiere de las recomendaciones de la literatura internacional, puesto que lo habitual es que al aislar el agente causal se puedan hacer las pruebas de sensibilidad e instalar el mejor esquema, en nuestro caso encontramos tan alta mortalidad debido que los hemocultivos no eran revisados prontamente ni



hechas las pruebas de sensibilidad en cuanto se tuviera el hemocultivo positivo, lo cual equivale a no haberlo tomado.

INTERPRETACION: Los casos con infección microbiológicamente documentada continúan siendo una minoría, lo cual se refleja en el número de cambios empíricos que se tiene que hacer a la mayoría de los pacientes.

Únicamente se tomaron en cuenta los hemocultivos incluidos en el expediente puesto que fueron los que se utilizaron en su momento para determinar el cambio de antimicrobianos.

Los germenés identificados fueron:

*Staphylococcus aureus* (5),

*Enterobacter Spp.* (2),

*Salmonella Spp.* (2),

*E. coli* (5),

*Pseudomonas aeruginosa* (5),

*Streptococcus de grupo B* (1),

*Mucor Spp.* (1),

*Bacillus Spp.* (1),

*Klebsiella Spp.* (2),

*Morganella Spp.* (1).

### CUADRO 3

#### CATEGORIAS DE DIAGNOSTICOS A SU INGRESO

##### INFECCIONES CLINICAMENTE DOCUMENTADAS

Se presentaron 76 casos en esta categoría. Las causas mas frecuentes fueron en orden de importancia:

Sinusitis	31 casos
Gastroenteritis	28 casos
Infecciones de vías respiratorias bajas	23 casos

Que con el resto de infecciones clínicamente documentadas dio un total de 76 casos.

FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO	39 casos
INFECCIONES MICROBIOLOGICAMENTE DOCUMENTADAS	25 casos

## CAPITULO VI

### DISCUSION

En este estudio descriptivo de seguimiento de un año es conveniente hacer algunas aclaraciones; cabe mencionar que hay ingresos hospitalarios que únicamente duran algunas horas, por transfusión o quimioterapia, en los que incluso se detectan algunos procesos infecciosos, que son manejados ambulatoriamente según criterio del médico que lo esté atendiendo. Esta situación nos limita para valorar la totalidad de los cambios de antimicrobianos en los pacientes con cáncer, esto afecta la validez interna y externa si es que tratamos de inferir prevalencias a partir de esta revisión.

Del total de ingresos de pacientes con cáncer en un año, el 21.5% fue por un evento infeccioso, la probabilidad de que un paciente con cáncer ingrese al Hospital fue de 0.214, lo cual es muy similar a lo reportado por Pauw Ben E., aclarando que el autor específicamente habla de un 20% de pacientes con infecciones probables por gérmenes Gram negativos (24).

En el hospital el criterio es iniciar tempranamente el esquema antimicrobiano, en base a que el estado inmunológico del paciente es deficiente y la mayoría de las infecciones son bacterianas (4), por lo que se evitan hasta lo posible los retrasos en el tratamiento, sin embargo la evaluación inicial no siempre es la definitiva y es importante conocer las motivaciones del clínico para modificar los esquemas terapéuticos.

La motivación principal para hacer un primer cambio de antimicrobianos fue sobreinfección, la cual ha sido estudio de varios autores (43, 44, 50) debido a que continúa la discusión sobre que tan amplia debe ser la cobertura al ingreso del

paciente (19) de ahí que un dato importante sea en nuestro reporte cuantos pacientes no se mantienen con la terapia inicial y de 169 pacientes evaluados 139 recibieron por lo menos un cambio de antimicrobianos (probabilidad de 0.821), es decir que solo el 17.3% de los pacientes mantuvieron el esquema original de antimicrobianos; no todos los cambios fueron para ampliar la cobertura; 13% de estos cambios fueron hechos para reducir la cobertura debido a que el paciente mejoró en su cuenta de neutrófilos o en los hallazgos clínicos.

Esta posición es controversial ya que la recomendación es mantener la terapia amplia hasta que termine el tratamiento (19, 22, 32) y encontramos algunos casos que regresaron a hospitalización después de haber sido egresados con un esquema de reducción, y en algunas ocasiones el desenlace fue fatal.

La segunda causa para cambiar esquema antimicrobiano fue la persistencia de la fiebre, ampliándose en cobertura en ocasiones hasta que se incluyó terapia antimicótica siguiendo las recomendaciones sobre no esperar necesariamente cultivos positivos para hongos o hallazgos clínicos compatibles con infecciones micóticas (26, 30, 46, 47, 49, 53) sin embargo en el 45% de los casos el cambio fue hecho antes de las 48 horas de haber iniciado terapia empírica, debido a la revaloración del paciente.

Del total de agentes aislados sólo un 4.14% (7 totales) fueron causa de cambio de antimicrobianos por la resistencia a la terapia *in vitro*. Los reportes internacionales con más aislamientos reportan resistencias del 12 al 26% (23).

El primer cambio de antimicrobianos fue efectivo en el 80% de los pacientes y el 18% requirió de un segundo cambio. El porcentaje restante (2%) fueron los pacientes que recibieron de dos a 6 cambios.

Debido a que los pacientes con peores evoluciones requirieron de más cambios señalamos que el principal motivo de cambios subsecuentes fue la fiebre persistente (32% de los que tuvieron más de dos cambios), la sobreinfección (31.3%) o el deterioro clínico (11.2%).

La neutropenia fue un punto fundamental en la evolución de nuestros pacientes, lo cual confirma lo conocido sobre este factor como base de las infecciones (27). 26% de los pacientes infectados no cursaban con neutropenia, sin embargo ya mencionamos que este no es el único factor implicado (3).

En lo que sí es fundamental fue en la cantidad de infecciones repetitivas, ya que el 94% de los pacientes que ingresaron con más de un proceso infeccioso tenían neutropenia severa, así como el 80% de los que evolucionaron tórpidamente. El 88% de los pacientes persistían neutropénicos en el momento de la defunción.

El tratamiento con quimioterapia seguirá siendo la piedra fundamental en el manejo de los pacientes con cáncer hasta que se descubran nuevos agentes quimioterapéuticos que tengan menos efectos colaterales (1,8,9,10).

Mientras tanto debemos trabajar activamente para conocer la epidemiología de las causas de morbilidad y mortalidad en nuestros centros hospitalarios y optimizar la prevención e intervención temprana en las complicaciones de la quimioterapia, un primer paso es la monitorización de las motivaciones de los médicos de nuestro hospital para modificar tratamientos antimicrobianos.

En varios centros continúa siendo objeto de múltiples estudios la instalación de esquemas antimicrobianos para mejorar la calidad y la expectativa de vida de los

pacientes con cáncer y hay aspectos del manejo del paciente neutropénico febril permanecen hasta el momento sin conocerse (27). Las opciones del tratamiento de infecciones bacterianas se han ampliado desde el advenimiento de los antibióticos de amplio espectro, sin embargo no se ha llegado a un consenso sobre el mejor esquema antimicrobiano empírico, y no se debe pensar en un esquema ideal, aplicable a todos los centros.

En este momento se está trabajando activamente con varios esquemas antimicrobianos que se podrían utilizar como opciones en el tratamiento preventivo de las complicaciones bacterianas (32, 33, 34), o causadas por hongos (46, 49).

## CONCLUSIONES

La mortalidad de los pacientes con cáncer secundaria a procesos infecciosos continúa siendo alta en el hospital, no existe una recomendación ideal que sea aplicable a todos los pacientes por la alta variedad de padecimientos, estado clínico del paciente a su ingreso, con diferentes características inmunológicas y muchos otros factores, tan diversos que se debe individualizar el tratamiento antimicrobiano a cada uno.

El criterio del médico debe estar influido principalmente por la monitorización clínica estrecha de cada uno de sus pacientes, dándole la debida importancia a los exámenes paraclínicos que se indican, por ejemplo los hemocultivos que fueron tomados y descuidados en su mayoría, y que es una herramienta muy importante cuando se usa a tiempo.

El estado inmunológico (neutropenia) no fue tan importante como se pensó en un principio. En cambio los regímenes antibióticos de reducción de esquema tempranamente tuvieron un efecto adverso patente que se reflejó en la mortalidad de los pacientes.

El cuidado integral del paciente con cáncer, cuando el médico se apoya en las recomendaciones internacionales para su manejo, es la única forma de mejorar el pronóstico actual.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Gatell J M. Capitulo: Mecanismos de defensa frente a las infecciones: concepto y clasificación en: Rosman C., Blade J., Gatell JM. Infecciones en el paciente inmunodeprimido. la edición. Barcelona, España. Ed. Doyma 1988.1 - 11.
- 2) Pizzo P A.,Rubin M., Frelfeld A. y col. The Child With Cancer And Infection . J. Pediatr. 1991. 119 (5). 679-693.
- 3) Roskos R R ., Boxer L. Clinical disorders of neutropenia. Pediatrics in review. 1991. 12 (7). 208 - 211.
- 4) Wood R.A., Sampson H.A. The Child with frequent Infections Curr Probl Pediatr. May 1989 235-275.
- 5) Iseki M., Heiner D.C. Inmunodeficiency Disorders. Pediatr Rev. 1983. 14 (6). 226-236.
- 6) Ibarra- Colado J.E., Mendez Hernandez S., Cortéz Castillo L.E., Infecciones Hospitalarias en niños en un hospital general. Bol Med Hosp Inf Mex. 1991. 48 (11). 820 - 825.
- 7) Wade J. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. en: Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. Rubin R.H., Young L.S. Primera edición. New York. U.S.A. 1988. Plenum Publishing Corporation. 5-34.
- 8) White P. Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas en: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. sexta edición, México. Editorial Médica Panamericana. 1982. 1222-1228.
- 9) Stuck A E., Minder C E., Frey F J. Risk of infectiuos complications in patients taking Glucocorticosteroids. Rev of Infect Dis. 1989. 11 (6). 954-962.
- 10) Meuleman J., Katz P. The inmunologic efects, Kinetics, and use of glucocorticosteroids. Med Clin of North Am. 1985.69 (4). 1985. 805-839.
- 11) Balow J, Fauci A. Glucocorticosteroid therapy mecanismos of action and clinical considerations. Ann of Int Med 1976. 84 (3) 304-315.



- 12) Craven D.E., Sterger K.A. Nosocomial Pneumonia in the intubated patient. New concepts on Pathogenesis and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 1989. 3 (4). 843 - 865.
- 13) Olsen J. The immunocompromised Patient. En: Donowitz L.G., Skelton J., Pizzo P.A. *Hospital Acquired Infection in the pediatric Patient*. 10 ed. USA. Williams and Wilkins 1992. 295 - 314.
- 14) Pennigton J.E. Hospital acquired pneumonia. En: Pennigton J.E. *Respiratory Infections: Diagnosis and management*, 2a Ed. NY USA. Ed Raven Press. 1988. 171 - 181.
- 15) Herih E.N., Gutermann J.U., Mavligit G.M. Effect of haematological malignancies and their treatment on host defense factors. *Clin Haematol* 1976; 5. 425 - 448.
- 16) Vazquez J.A. Infección asociada a catéteres intravenosos en un hospital pediátrico. Tesis para obtener el título de Pediatra 1994 1era. edición México, D.F. Biblioteca Hospital Infantil de México: 5 - 22.
- 17) Wade D S., Nava H R., Douglass H O. Neutropenic Enterocolitis. *Cancer* 1992; 69 (1): 18 - 22.
- 18) Rhampall R., Bolger M., Oblon D J. y col. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime. *Antimicrob Agents Chemoter* 1992. 36 (5): 1062 - 1067.
- 19) Rubin M., James W H., Pizzo P A. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients *Cancer invest* 1988. 6 (2), 167-184.
- 20) Jongh C A., Joshi J H., Newman K A. y col. Antibiotic Synergism and response in gram- negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986. 80 (5). 96- 100.
- 21) Winston D J., Ho W., Bruckner D A., Champlin R E., Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. *Ann Int Med* 1991. 115(11). 849 - 859.

- 22) Cohen J. Infections of the immunocompromised host. *Curr Op Infect Dis* 1991;4: 357 - 358.
- 23) Jongh C A., Joshi J H., Thompson B W. y col. A double beta- lactam combination versus an aminoglycoside-containing regimen as empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. *Am J med* 1986. 80 (5). 101 - 111.
- 24) Pauw B E. Treatment of infection in neutropenia. *Curr Op Infect Dis* 1990 3: 197 - 202.
- 25) Arbo A., Santos J I. Diarrheal diseases in the immunocompromised host. *Pediatr Infect Dis* 1987. 6: 894 - 906.
- 26) Hughes W T., Armstrong D., Bodey G P., Feld R. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J infect Dis.* 1990 361. 381 - 396.
- 27) Pizzo P A.,Rubin M., Frelfeld J.y col. The Child With Cancer And Infection II.Nonbacterial Infections,*J Pediatr* 1991. 119, 5: 845-857.
- 28) McCabe R E., Pulmonary infection in the immunocompromised host. *Curr Op Infect Dis* 1991. 4: 380 - 385.
- 29) Allen U.,Smith C R., Prober C G. The Value of Skin Biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. *AJDC* 1986 140: 459-461.
- 30) Prusksachatkunakorn Ch. Severe Fungal Infections of the skin in childhood.*Curr Op Ped.* 1992 4. 643 - 648.
- 31) Walsh T J., Pizzo P A. Nosocomial fungal infections. *Ann Rev Microbiol* 1988, 42: 517-545 1988.
- 32) Opal S M. Prevention of infection in neutropenia. *Curr Op Infect Dis* 1990. 3: 203 - 203.
- 33) Pizzo P A., Hathorn J W., Hiemens J W., Browne M., y col. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986 315:552-558.

- 34) Gaya H., Path F R C., Glauser M P., Meunier F., y col. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987. 317 (27): 1692-1698.
- 35) Karp J E., Dick J D., Angelopoulos Ch., y col. Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia. *Am J Med* 1986. 81. 237-242.
- 36) Pizzo P A., Armstrong D., Bodey G. The Design, analysis and report of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *J Infect Dis* 1990 161: 397 - 401.
- 37) Wade J C., Johnson D E., Bustamante C I. Monotherapy for empiric treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986. 80: 85 - 95.
- 38) Dekker A W., Rosenberg M., Verhoer J., Infection prophylaxis in Acute Leukemia: A comparison of ciprofloxacin with Trimetoprim-Sulfametoxazole and colistin. *Ann Int Med* 1987.106 (1):9 - 11
- 39) Shenep J L., Hughes W T., Roberson P K. y col. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988. 319(16). 1054-1058.
- 40) Rubin M., Hathorn J W., Marshall D. y col. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Int Med* 1988. 108 (1): 30-34.
- 41) Karp J E., Merz W G., Hendricksen C., y col. Oral Norfloxacin for prevention of gram. negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. *Ann Int Med.* 1987 106 (1). 1-7.
- 42) Klustersky J. A review of chemoprophylaxis and therapy of bacterial infections in neutropenic patients. *Diagn microbiol Infect Dis.* 1989. 12 201 - 207.
- 43) Deresinsky S. Empiric Antibiotic therapy in the febrile Granulocytopenic Patient with Malignancy. *Infect Dis Al* 1992; 11 (7) 29-35.

- 44) Kuhls T L., Viering T P., Leach C T. y col. Relapsing pneumococcal Bacteriemia in Immunocompromised patients. Clin Infect Dis 1992;14: 1050-1054.
- 45) Denning D W. Pulmonary Infection in the immunocompromised Host. Curr Op Infect Dis 1990 3: 207 - 215 1990.
- 46) Perfect J R. Antifungal Therapy for infections in the compromised Host. Curr Op Infect Dis 1990 3: 221 - 224.
- 47) Jones J M. Necrotizing Candida Esophagitis. JAMA 1980 244 (19): 2190 - 2191.
- 48) Frankell L R., Smith D W., Lawiston N J. Brochoalveolar lavage for diagnosis of pneumonia in the immunocompromised child. Pediatrics 1988. 81 (6) 785 - 787.
- 49) Stein D K., Sugar A M. Fungal Infections in the immunocompromised Host. Diagn Microbiol Infect Dis.1989 12: 221 - 228.
- 50) Bodey G P. Fungal infection and fever of unknown origin in neutropenic patients. Am J Med 1986. 80 (5): 112- 119.
- 51) Hughes W T., Rivera G K., Schell J., Thorton D., y col. Successful intermittent chemoprophylaxis for pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med 1987. 316 (26): 1627-1631.
- 52) Impacto de las infecciones por mortalidad de niños con cancer. Pacheco A., Avila FC, Silva SM, Valencia MP, Santos JI. Bol Med Hosp Inf Mex. 1993; 50:157 - 161.
- 53) Meunier F., Klastersky J. Recent developments in prophylaxis and therapy of invasive fungal infections en granulocytopenic cancer patients. Eur J cancer clin oncol 1988. 21 (3): 539-544.
- 54) Pizzo P A., After empiric therapy: What to do until the granulocyte comes back. Rev infect dis 1987. 9 (1). 214-219.
- 55) Brandt S J., Peters W P., Atwater S K. y col. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-Stimulatin factor on haematopoyetic reconstitution after high-dose chemoteraphy and autologous bone marrow transplantation. N J Med 1988. 318 (14). 869 - 875.

56) Grabrilove J I., Jakubowski A., Scher H. y col. Effect of granulocyte colony-stimulating Factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional - cell Carcinoma of the urothelium. N Engl J Med 1988.318 (22). 1414 - 1422.

57) Antman K S., Griffing J D., Elias A.y col. Effect of recombinant human granulocyte colony- stimulating factor on chemotherapy- induced myelosuppression. N Engl J Med 1988. 319 (10): 148 - 150.

58) Thaler M., Patakia B., SHawker T H., y col. Hepatic candidiasis in cancer patients. Ann Int Med 1988. 108 (1); 88-100.