

11227



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

## “MANEJO ANTIMICROBIANO EN EL PACIENTE NEUTROPENICO”

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**TESINA DE POSTGRADO**  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
**MEDICO ESPECIALISTA EN**  
**MEDICINA INTERNA**  
P R E S E N T A  
**DR. TIBURCIO MARGARITO SANTOS GONZALEZ**

ASESOR DE TESINA: DR. CESAR RIVERA BENITEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE MEDICINA INTERNA



MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



**TESINA: "MANEJO ANTIMICROBIANO  
EN EL  
PACIENTE NEUTROPENICO"**

Presenta: Dr. Tiburcio Margarito Santos González

Asesor de Tesina: Dr. César Rivera Benítez

Profesor Titular del Curso Universitario de Postgrado de Medicina Interna  
Hospital General de México

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional

NOMBRE: TIBURCIO MARGARITO  
SANTOS GONZALEZ

FECHA: 23 /02/04

FIRMA: [Signature]

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios, a mis padres y hermanos, mis tías y sobrinas por su amor y apoyo incondicional en las decisiones de mi vida.

A mis maestros, amigos (as) que han contribuido en formación académica y profesional.  
Al Hospital General de México y pacientes por su confianza, cariño y nobleza

Gracias a ti Rosario

## MANEJO ANTIMICROBIANO EN EL PACIENTE NEUTROPENICO.

### INDICE

Introducción	1
Definiciones	2
Modelos Matemáticos y Mecanismos Fiebre y neutropenia	3
Epidemiología Bacteriana	3
Evaluación de pacientes	5
Guías generales de tratamiento de pacientes con Neutropenia y Fiebre	5
Riesgo en pacientes con neutropenia y fiebre	6
Manejo de Pacientes en etapas tempranas	7
Monoterapia	10
Tratamiento con dos fármacos	11
Vancomicina más uno o dos fármacos	12
Manejo Antimicrobiano la primera semana de tratamiento	13
Manejo en Fiebre persistente 3 a 5 días de tratamiento antimicrobiano	14
Duración del tratamiento antimicrobiano	17
Uso de antivirales en paciente neutropénico	18
Terapia adyuvante en paciente neutropénico	19
Tratamiento antibiótico parenteral en pacientes con neutropenia y fiebre	20
Uso de antibióticos profilácticos en pacientes neutropénicos afebriles	21
Bibliografía	23

## MANEJO ANTIMICROBIANO EN EL PACIENTE NEUTROPENICO

### INTRODUCCION.

Los pacientes neutropénicos son un grupo muy heterogéneo y los riesgos de morbilidad y mortalidad varían ampliamente. Los factores que afectan su manejo y pronóstico son la severidad y duración de la neutropenia, la causa de la neutropenia,<sup>1,2</sup> hospitalizaciones previas al episodio de neutropenia, el origen de la fiebre y presencia de otras condiciones comorbidas.

La temperatura de 38° C con duración de una hora o mas es considerado un estado febril. Los criterios para definir neutropenia generalmente son una cuenta absoluta de neutrófilos de <500mm<sup>3</sup> ó >500mm<sup>3</sup>, pero <1000mm<sup>3</sup> en pacientes en quien se espera que las cuentas descendan a menos de 500mm<sup>3</sup> dentro un período de 24 a 48 horas.<sup>1,2,3,4</sup> El grado y la duración de la neutropenia son factores de riesgo independientes para la infección. Índices de fatalidad menores y mejores resultados se han observado en pacientes con episodios de neutropenia menores a 7 a 10 días en comparación, con los pacientes que tienen neutropenia donde el riesgo es cercano al 90% de tener complicaciones infecciosas.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

Las causas más comunes de neutropenia son la quimioterapia en pacientes con cáncer, tratamiento inmunosupresor en pacientes transplantados y la desnutrición calórico proteica.<sup>3,8</sup>

La evaluación de pacientes con neutropenia es difícil de realizar debido a que el descenso de neutrófilos esta asociado con una disminución en la respuesta inflamatoria. De tal forma los signos de inflamación están alterados, requiriendo especial consideración durante la elaboración de la historia clínica. El sitio primario de infección a menudo incluye el tracto gastrointestinal, la piel, las vías respiratorias o bacteremias.

De tal forma el tratamiento empírico inicial debe producir niveles bactericidas co amplia cobertura, en la selección del antibiotico inicial se debe considerar el tipo, la frecuencia de presentación y la Epidemiologia bacteriana local.

## DEFINICIÓN.

### NEUTROPENIA.

El paciente con neutropenia tiene un alto riesgo de presentar infecciones que varían en severidad, algunas inclusive ponen en riesgo su vida. Los principales factores que afectan el manejo y pronóstico son la severidad y duración de la neutropenia. Las definiciones pueden variar discretamente de una institución a otra.

De acuerdo a los criterios usados en diferentes estudios a nivel internacional,<sup>1,2,3,4,5,5,7,8</sup> por definición se habla de neutropenia con cuentas inferiores a 3000 mm<sup>3</sup>. Los pacientes con cuentas de neutrófilos menores a 1000 mm<sup>3</sup> tienen un riesgo incrementado a infectarse, este riesgo se incrementa con neutropenia severa <500 mm<sup>3</sup> o muy severa < 100 mm<sup>3</sup>.

Menores índices de fatalidad han sido observados en pacientes con episodios de granulocitopenia menores a 7 a 10 días de duración en comparación a los pacientes con duración mayor.<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

### FIEBRE.

La fiebre es una manifestación de la liberación de citoquinas proinflamatorias (interleucinas 1 alfa, IL 1 beta, IL-4, IL-6, y factor de necrosis tumoral alfa) de macrófagos, linfocitos, fibroblastos, células epiteliales y endoteliales, consecuencia de infección o inflamación. Aunque los pirógenos endógenos clásicamente son originados de los leucocitos polimorfonucleares, pacientes con neutropenia profunda que tienen fiebre alta, sus reservorios de pirógenos son altas en otras células diferentes a los polimorfonucleares.<sup>1,3,5,6</sup>

La simple toma de temperatura oral superior a 38.3°C (101°F) en ausencia de algún factor ambiental obvio constituye un estado febril. También una temperatura mayor o igual a 38°C (100.4°F) que persiste por una hora o más es considerada como fiebre.<sup>2,3,4,5,7</sup> Estas definiciones son recomendadas para ser usadas en estudios que evalúan fármacos. Es importante evitar el uso del termómetro rectal en el paciente neutropénico..<sup>12,5,7,38</sup>

### CAUSAS DE NEUTROPENIA

La neutropenia puede ser ocasionada por una disminución en la producción celular, incremento en la destrucción o secuestro periférico.<sup>7,9,10</sup>

Las causas más comunes de neutropenia son la quimioterapia en pacientes con cáncer, tratamiento inmunosupresor en pacientes transplantados y la desnutrición calórico proteica.<sup>1,3,8,12</sup>



## MODELOS MATEMÁTICOS Y MECANISMOS DE NEUTROPENIA.

Aunque todas las células sanguíneas derivan de las *stem cell*, la regulación de este sistema de producción esta parcialmente estudiado. El control de retroalimentación negativa mediado por eritropoyetina y trombopoyetina regula la producción de eritrocitos y plaquetas respectivamente, pero la regulación de la producción de leucocitos esta menos estudiada.<sup>9,10</sup>

Modelos matemáticos sugieren que el factor estimulante de colonias granulocíticas puede modular el control del desarrollo y número de neutrófilos circulantes derivados de las *stem cell* hematopoyéticas. Defectos en la señal del factor estimulante de colonias granulocíticas puede alterar el desarrollo normal con incremento en otras estirpes celulares diferentes a neutrófilos (linfocitos, reticulocitos y plaquetas) como ocurre en la neutropenia cíclica.<sup>9,11</sup>

Con neutropenia establecida se han propuesto teorías con defectos en la adhesión celular e inclusive hay defectos congénitos de adhesión actualmente descritos estos últimos con neutropenias leves o cuentas dentro parámetros normales, no se presenta adhesión entre las moléculas intercelulares o endoteliales, un paso que es necesario para la migración a los espacios intersticiales hacia el sitio de la inflamación.<sup>9,10</sup> También se presentan defectos en la formación y función de los gránulos de neutrófilos, si partimos del hecho que el factor estimulante de colonias granulocíticas interviene en la maduración de los neutrófilos. La deficiencia de mieloperoxidasa es la alteración más común en los neutrófilos, cerca de la mitad tienen una completa deficiencia de mieloperoxidasa y el resto una deficiencia estructural o funcional de la enzima.<sup>9,10,11</sup>

## EPIDEMIOLOGIA BACTERIANA.

Los organismos clásicos asociados con alta mortalidad aun son la Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*) y *Pseudomonas aeruginosa*. Un incremento alarmante en la incidencia de *Enterobacter spp.* multiresistente se ha reportado, atribuido a la inducción cromosómica de beta-lactamasas por el uso frecuente de cefalosporinas de tercera generación. En la última década diferentes centros han reportado un descenso en la incidencia de patógenos Gram negativos seguido de un incremento en Gram positivos, *Staphylococcus aureus* y otros estafilococos coagulasa negativos, estreptococos viridans, *Enterococcus spp.* Y otros estreptococos. Los factores de riesgo que se consideran para el incremento de Gram positivos son la quimioterapia y radioterapia agresiva, neutropenia severa y prolongada, infección herpética en membranas mucosas, uso prolongado de catéteres intravenosos, antagonistas H2<sup>1,4,5,8,12,14,35 1,5,8,13,14,33 1,8,12,14</sup>

También en la última década, nuevos microorganismos Gram positivos y negativos han emergido en pacientes neutropénicos. Dentro de los Gram positivos: *Aerococcus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium septicum*, *Clostridium tertium*, *Corynebacterium jeikeium*,

*Corynebacterium urealyticum*, *Gemella species*, *Lactobacillus species*, *Leuconostoc species*, *Pediococcus species*, *Rhodococcus equi*, *Stomatococcus mucilaginosus*. Los Gram negativos *Agrobacterium radiobacter*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, *Capnocytophaga species*, *Chryseobacterium meningosepticum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Legionella pneumophila*, *Legionella micdadei*, *Leprotichia buccalis* *Methylobacterium species*, *Moraxella-like organisms*, *Ochrobactrum anthropi*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio parahaemolyticus*.<sup>1,12,14</sup>

Otras infecciones.

Los anaerobios menos comunes, son responsables de infecciones en el 5% de los pacientes con neutropenia, principalmente en la cavidad bucal y área perianal.<sup>30</sup> *Clostridium perfringens* y *septicum*, también *Bacillus species* especies se ha identificado como causantes de infección, que son difíciles de erradicar en pacientes que tienen catéteres de silastic, a menos de que el acceso venoso sea removido.<sup>1,14</sup>

Las micobacterias que mas comúnmente se han asociado son *Mycobacterium chelonae* y *fortuitum*, comunes en pacientes con úlceras o lesiones en el sitio de inserción de catéteres.<sup>8,14</sup>

Los hongos predominan en pacientes con neutropenia y tratamiento antimicrobiano prolongado por más de 7 a 10 días, principalmente *Candida sp*, *Aspergillus sps*, *Cryptococcus neoformans* y *Phycomycetos*,<sup>12,13,14</sup> institucionalmente hay variación en los hongos predominantes, aunque en algunos centros la infección por *Aspergillus sp* se ha incrementado; menos común el *Mucoraceae* puede causar enfermedad pulmonar o invadir los senos paranasales, causando síndrome rinocerebral.<sup>1,12,14</sup>

Las infecciones virales y por parásitos ocasionan complicaciones primarias o secundarias. Las infecciones virales representan una considerable fuente de morbilidad en huéspedes inmunocomprometidos, el *Virus herpes simple*, *Virus varicella-zoster* y el *Citomegalovirus*, son los mas frecuentes.<sup>1,4,6,12,14</sup>

## HALLAZGOS CLINICOS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA.

Al menos la mitad de los pacientes con neutropenia presentan fiebre cuando tienen una infección establecida u oculta y una quinta parte de los pacientes con cuentas de neutrófilos < de 100 cel/mm<sup>3</sup> tienen bacteremia. Entre 48 a 60% de los pacientes con neutropenia tienen una infección oculta o establecida, y entre 16 y 20% con cuentas de neutrófilos <100mm<sup>3</sup> tienen bacteremia.<sup>12</sup> Con el inicio de la fiebre, la bacteremia se debe a cocos aerobios gram positivos en aproximadamente 46% de los casos (en particular, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Streptococcus viridans* o *Staphylococcus aureus*) y los bacilos aerobios gram negativos aproximadamente 42% (especialmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*), 12% restantes son polimicrobianas.<sup>1,2,12,13,14</sup>

Los sitios anatómicos primarios de infección incluyen el tracto gastrointestinal, la piel, las vías respiratorias o la sangre.

#### EVALUACION:

Los síntomas y signos de inflamación pueden ser mínimos o ausentes en pacientes con neutropenia severa, especialmente si se acompaña de anemia.<sup>1,3,4,7,8,15</sup> De tal forma se debe realizar una investigación profunda de todos los síntomas y signos, incluyendo dolor en los sitios que más comúnmente son infectados; esta incluye: periodontales, faringe, esófago distal, pulmón, región perineal, incluyendo ano, ojo, piel, médula ósea, sitios de acceso vascular y tejidos alrededor de las narinas.<sup>1,2,7,14,15,31,38</sup>

Los antecedentes a buscar son: historia de infecciones pasadas, tratamientos previos y actuales, transfusiones, el grado y duración de la fiebre, dolor en algún sitio, además de síntomas tradicionales como tos, disuria, náusea, vómito, diarrea, síntomas sinusales, cambios en el estatus de funcionalidad, alteraciones visuales, cefaleas, exposición nosocomial, aparición de nuevas lesiones en piel, procedimientos invasivos y dolor perirectal con la defecación.<sup>1,2,3,5,8,12</sup>

En 30% de los episodios infecciosos el foco clínicamente puede ser identificado por el examen físico o procedimientos de imagen. Las radiografías de tórax deben ser realizadas si existen síntomas o signos, o anomalía del tracto respiratorio.<sup>1,2,3,8,64</sup>

La biometría hemática completa y la determinación de creatinina y nitrógeno uréico son necesarios para observar la evolución y monitorizar efectos adversos de los antibacterianos.<sup>1,2,12</sup>

Inmediatamente se deben obtener muestras para cultivo bacteriano y micológico y los exudados deben ser examinados por tinción de Gram. La recomendación en el manejo de infecciones asociadas a catéter es la toma de hemocultivos, uno de lumen y otro de vena periférica. El desarrollo de bacterias y hongos en cultivos depende de los sistemas utilizados y el volumen de muestra.<sup>1,2,8,12</sup>

El diagnóstico definitivo puede tomar varios días a causa de bajos niveles de inóculo, esto probablemente refleja el corto período que transcurre entre el inicio de la fiebre, la evaluación y el inicio del tratamiento empírico.<sup>1,2,3,4,7,8</sup>

#### GUIAS GENERALES DE TRATAMIENTO EN PACIENTE CON NEUTROPENIA Y FIEBRE.

Es prácticamente imposible proporcionar recomendaciones precisas para iniciar antibióticoterapia empírica, debido a que la selección de un tratamiento específico es

dictada por la variación en el espectro de infecciones, patrones de susceptibilidad de los microorganismos infectantes, y situaciones clínicas individuales. Sin embargo hay ciertas guías bien aceptadas para el tratamiento inicial.<sup>1,2,8</sup>

El tratamiento empírico inicial debe producir en forma rápida niveles séricos bactericidas, con amplia cobertura contra la flora del tracto gastrointestinal, piel y catéteres intravenosos, incluyendo agentes Gram positivos y negativos predominantemente *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* Y *Klebsiella species*, así como también *Staphylococcus* y *Streptococcus species*.<sup>1,2,4,5,6,8</sup>

En la selección del antibiótico inicial se debe considerar el tipo, la frecuencia de presentación y la susceptibilidad de las bacterias aisladas en pacientes hospitalizados.<sup>1,2,65</sup> El uso de ciertos antibióticos puede estar limitado por circunstancias especiales tales como alergias o disfunción orgánica (vgr. renal o hepática). Fármacos como el cisplatino, anfotericina B, ciclosporina, vancomicina y aminoglucósidos deben ser evitados en combinación a causa de su toxicidad renal aditiva. Las concentraciones de los fármacos en plasma deben ser monitorizadas ayudando a predecir niveles terapéuticos y toxicidad.

#### TRATAMIENTO ANTIBIOTICO ORAL AMBULATORIO EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE

Los resultados de pacientes con bajo riesgo tratados con antibióticos empíricos orales son igual de efectivos a aquellos tratados en forma parenteral.<sup>32,51,52</sup> Entre los regímenes orales que más ampliamente se han evaluado son ofloxacino, ciprofloxacino, y ciprofloxacino con amoxicilina/ácido clavulánico.<sup>1,2,36,51,52</sup> Las quinolonas generalmente no son efectivas en tratar infecciones por Gram positivos y pueden predisponer al desarrollo de sepsis por *Streptococcus viridans*. No se aprueba su uso para menores de 18 años.

Las ventajas del tratamiento ambulatorio oral son disminución en los costos, reducción de adquirir infecciones nosocomiales que son causadas por patógenos resistentes, además de mejor calidad de vida para el paciente y menos preocupaciones para la familia. La principal desventaja del tratamiento oral ambulatorio es el desarrollo de complicaciones serias. La cuidadosa selección del paciente y el seguimiento son esenciales para evitar estas complicaciones.<sup>1,2,4,16,20</sup>

#### RIESGO

Los diferentes estudios realizados anteriormente en pacientes con neutropenia y fiebre los clasificaban en riesgos, lo cual ayudaba a decidir el plan de tratamiento antibiótico. El sistema de clasificación comprendía 2 o 3 grados de riesgo según diferentes autores,<sup>1,4,8,12,45</sup> el parámetro principal era la duración de la neutropenia:

- a).Bajo Riesgo: donde la neutropenia tiene duración menor a 7 días.
- b).Moderado Riesgo: duración de la neutropenia es mayor a 7 días y menor a 14.
- c).Alto Riesgo: la neutropenia se prolonga más de 15 días

Un estudio realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, demostró que en pacientes con duración de la neutropenia menor a 7 días tenían un índice de respuesta al antibiótico inicial del 95% y una tasa de recurrencia de fiebre de solo 0.6%, comparado con una respuesta del 3% y una recurrencia de 38% de fiebre en pacientes con duración de la neutropenia mayor a 15 ( $p < 0.001$ ). Este y otros estudios han demostrado claramente que la duración de la neutropenia influye en forma importante en la respuesta inicial al tratamiento.<sup>1,4,5,45</sup>

Un estudio reciente multinacional de pacientes con cáncer,<sup>3</sup> neutropénicos validó un sistema de estadificación al inicio de la fiebre, aquellos pacientes con bajo riesgo y evolución favorable y los de alto riesgo ( $p < .001$ ): un índice igual o mayor a 21 puntos identifica a los pacientes con bajo riesgo, el valor predictivo positivo 91%, especificidad 68%, sensibilidad 71%.<sup>2,3</sup>

Los factores que favorecen un bajo riesgo para infección en pacientes con neutropenia son:

- Cuenta absoluta de neutrófilos igual o mayor a 100cel/mm<sup>3</sup>
- Cuenta absoluta de monocitos igual o mayor a 100cel/mm<sup>3</sup>
- Hallazgos normales en la radiografía de tórax
- Pruebas de funcionamiento hepático y renal normales
- Duración de la neutropenia menor a 7 días
- Resolución de la neutropenia en menos de 10 días
- No infección en el sitio de inserción del catéter
- Evidencia temprana de recuperación de la médula ósea
- Malignidad en remisión
- Pico de fiebre  $< 39.0^{\circ}\text{C}$
- No alteraciones en funciones mentales superiores o neurológica
- No presencia de enfermedades
- No dolor abdominal
- No complicaciones comorbidas (por ejemplo choque, hipoxia, neumonía, diarrea, vómito)

Índice de Puntuación para estratificación	Puntuación
Extensión de la enfermedad	
• Sin síntomas	5
• Síntomas leves	5
• Síntomas moderados	3
No hipotensión	5
No enfermedad pulmonar obstructiva	4
Tumor sólido o no infección fúngica	4
No deshidratación	3
Inicio fiebre extrahospitalaria	3
Edad <60 años	2

### MANEJO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE EN FORMA EMPÍRICA EN ETAPAS TEMPRANAS

Debido a que esta bien documentado que las infecciones en pacientes con neutropenia pueden ser asociadas con una mortalidad cercana al 50% cuando no son tratadas apropiadamente, numerosos estudios clínicos durante los pasados 30 años han demostrado el iniciar en forma temprana el tratamiento empírico con cobertura de amplio espectro disminuye la morbilidad y mortalidad.<sup>1,2,4,8,12,13,14,15,45</sup> El criterio para indicar tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes neutropénicos es:

- Primero: decidir si el paciente es *candidato* a tratamiento oral o parenteral en forma intra o extrahospitalaria, usando la escala de riesgo.
- Segundo: concluir si el paciente es *candidato* a vancomicina. Combinar con dos o tres drogas según lo amerite el caso
- Tercero: si el paciente *no es candidato* a vancomicina iniciar monoterapia con una cefalosporina o carbapenem IV en casos no complicados. En casos complicados realizar combinación de dos antibióticos.
- Cuarto: el paciente *candidato* para tratamiento oral pueden recibir ciprofloxacino-amoxicilina-clavulanato. Los pacientes de bajo riesgo candidatos a manejo ambulatorio deben ser evaluados cuidadosamente dependiendo de las capacidades del centro médico y la relación médico-paciente.

En relación a la neutropenia:

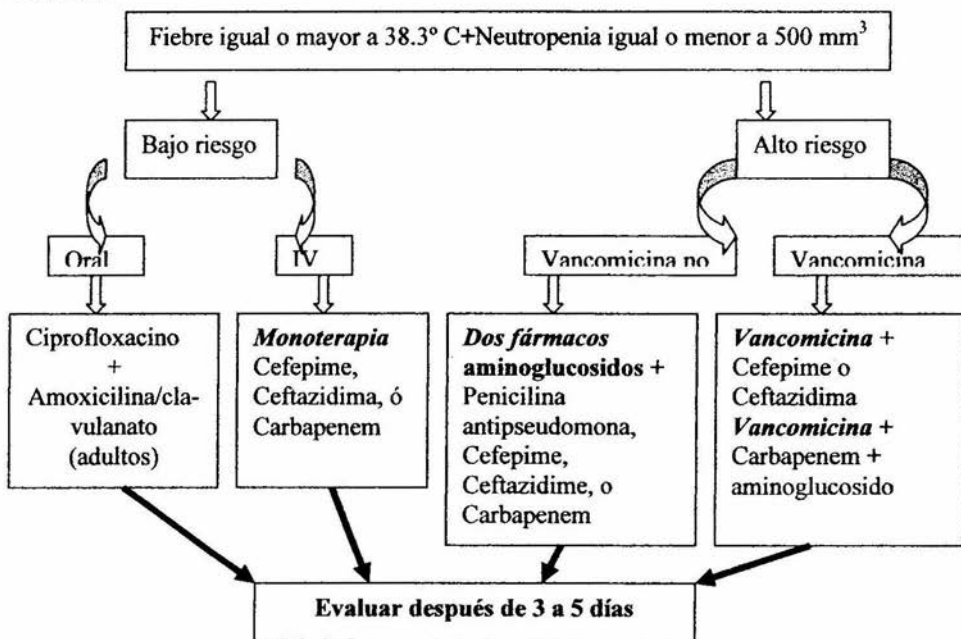
- Cuenta de granulocitos <500mm<sup>3</sup>, aquellos con cuentas entre 500 a 1000mm<sup>3</sup> en quienes se esperan descendan.
- Pacientes afebriles con neutropenia severa (<500mm<sup>3</sup>), pero que tienen síntomas o signos compatibles con neutropenia.

Al seleccionar el antibiótico inicial, los médicos deben considerar el tipo, frecuencia y la sensibilidad antimicrobiana de los patógenos aislados en pacientes similares.

Circunstancias especiales tales como alergias o disfunción orgánica (vgr. renal o hepática), pueden limitar el uso de ciertos antibióticos. Las concentraciones séricas de los fármacos deben ser monitorizadas cuando se sospeche que pueden condicionar toxicidad (vgr. aminoglucósidos como causa de insuficiencia renal).<sup>1,2,14,15,40</sup>

De tal manera se consideran tres esquemas de tratamiento, el primero monoterapia con una droga, combinación de dos fármacos sin glucopeptido (vancomicina), y la tercera opción es el empleo de glucopeptido (vancomicina) mas una o dos drogas (esquema 1),<sup>1,2</sup> haciendo énfasis en que uno puede ser mas apropiado para ciertos pacientes de acuerdo a los patógenos predominantes en las diferentes instituciones.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,12,14,45</sup>

**Algoritmo 1. MANEJO INICIAL DE PACIENTES NEUTROPÉNICOS CON FIEBRE.**



## MONOTERAPIA.

Los diferentes estudios realizados no muestran diferencias significativas entre monoterapia y combinación de antibióticos en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre.<sup>1,2,14,15,17,32</sup> De tal forma una cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftazidima o cefepime) (o un carbapenem (imipenem/cilastatina o meropenem) pueden ser usados como monoterapia.<sup>2,32,46,59</sup> Los médicos deben recordar que debido al incremento en betalactamasas tipo I, ha disminuido la sensibilidad a ceftazidima. Cefepime, imipenem/cilastatina y meropenem tienen una excelente actividad contra *Streptococcus viridans* y neumococo, a diferencia de ceftazidima.<sup>1,2,3,4,14,15,17,34,46,59</sup>

La ceftazidima con particular actividad antipseudomona fue un candidato razonable para monoterapia, de hecho, la actividad bactericida alcanzada en sangre con dosis estándares fue mayor que con dosis equivalentes de terapia combinada contra *Pseudomonas* y además al agregar un aminoglucósido a la ceftazidima se observó mejoría en la actividad bactericida.<sup>32,40,59,61</sup>

Los pacientes deben ser monitorizados para evaluar la no respuesta, aparición de infecciones secundarias efectos adversos y desarrollo de resistencia a los antibióticos.<sup>14,33</sup> La ceftazidima puede ser usada en insuficiencia renal leve o moderada sin modificación en la dosis en pacientes que reciben nefrotóxicos.<sup>6,17</sup> La ciprofloxacina también ha sido evaluada como terapia inicial con resultados desfavorables.<sup>1,2</sup>

Pacientes con mucositis severa, quienes tienen alto riesgo para bacteremia debida a *Streptococcus viridans* que previamente hallan recibido profilaxis con penicilinas y que están con fiebre deben ser tratados con un agente más efectivo que la ceftazidima, las opciones son cefepime, imipenem o meropenem, como manejo empírico debido a que la resistencia a ceftazidima es alta.<sup>28,46,59</sup> En un estudio comparativo multicéntrico, se comparó cefepime 2 gr dos veces al día e imipenem/cilastatina 1 gr. tres veces al día como monoterapia para pacientes con episodios febriles y neutropenia los resultados demostraron efectividad similar como monoterapia en el tratamiento de neutropenia y fiebre.<sup>28</sup> La monoterapia es efectiva en pacientes con riesgo bajo o moderado.<sup>1,2,17,28,46,59</sup>

La selección de tratamiento con un fármaco debe hacerse por el que tenga mejor cobertura para organismos Gram positivos (por ejemplo cefepime, meropenem o imipenem), éste es un abordaje razonable de tal forma que la vancomicina sea reservada para organismos Gram positivos resistentes. Cefepime fue evaluado en un estudio comparativo con ceftriaxona y amikacina para el tratamiento empírico de pacientes con neutropenia y fiebre, demostrando su efectividad y seguridad del primero, sin los efectos potenciales tóxicos de los aminoglucósidos.<sup>41,59</sup>

En otro estudio realizado por Ronald y cols., multicéntrico en Norteamérica y los Países Bajos valoro la eficacia de ceftazidima vs meropenem en pacientes con fiebre y neutropenia encontrando mejor respuesta clínica con meropenem vs ceftazidima (54 vs 44%), los



autores concluyen por lo tanto que meropenem representa una alternativa viable de tratamiento empírico inicial para este tipo de pacientes.<sup>46</sup>

Piperacilina/tazobactam también es efectivo como monoterapia, pero no ha sido estudiado tan ampliamente como los otros agentes.<sup>53</sup>

Las quinolonas tales como el ciprofloxacino, también han sido evaluadas para uso como monoterapia en estudios limitados donde se ha demostrado resultados favorables y desfavorables. El uso general de quinolonas como profilaxis en pacientes neutropénicos afebriles limita esta clase de drogas como terapia inicial.<sup>31,36,54</sup> Actualmente, en comparación con los otros antibióticos recomendados para monoterapia intravenosa, las quinolonas no pueden ser recomendadas como monoterapia inicial.

El tratamiento con aminoglucósido solo es subóptimo, aun cuando la bacteria aislada pueda ser susceptible *in vitro*.<sup>29</sup>

## TRATAMIENTO CON DOS FÁRMACOS.

Cualquier régimen antibiótico inicial debe incluir fármacos con actividad antipseudomonas. Los tratamientos que contienen dos antibióticos beta-lactámicos han sido usados en algunos centros y generalmente, la más efectiva es un aminoglucósido con un beta lactámico, sin agregar vancomicina. La combinación de un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina o amikacina) con una carboxipenicilina antipseudomonas, o una ureidopenicilina (ticarcilina/ácido clavulánico o piperacilina/tazobactam); un aminoglucósido con una cefalosporina antipseudomonas, tales como cefepime o ceftazidima; y un aminoglucósido con una carbapenem, imipenem/cilastatina o meropenem.<sup>1,2,41,53,61,63</sup>

Las ventajas de la combinación de fármacos son que se potencia el sinergismo contra algunos bacilos Gram negativos y positivos, actividad contra anaerobios y con mínima aparición de cepas resistentes durante el tratamiento.<sup>2,15,32,33,37</sup> Las mayores desventajas de la combinación son el retardo en la actividad contra algunas bacterias Gram positivas y la nefrotóxicidad, ototoxicidad, e hipokalemia asociado con compuestos aminoglucósidos y carboxipenicilinas. Los niveles séricos de aminoglucósidos, deben ser monitorizados, las dosis deben ser ajustadas hasta que las concentraciones óptimas terapéuticas sean alcanzadas.<sup>1,2,15,29,41,53</sup>

La combinación de amikacina y ceftazidima es la combinación preferida debido a su actividad antipseudomonas y la gran cobertura antimicrobiana,<sup>1,2,4,61,63</sup> en contraste con ceftriaxona que tiene menor actividad; sin embargo en un estudio limitado,<sup>41</sup> una dosis diaria de aminoglucósido en combinación con ceftriaxona, mostro efectividad similar al uso de múltiples dosis de ceftazidima por varios días. Otro estudio realizado en Japón evaluo la combinación de cefepime y amikacina donde se observo una eficacia superior al 70% en la combinación de ambos fármacos, con bajo nivel de toxicidad.<sup>42</sup>

Las combinaciones basadas en quinolonas con B-lactámicos o glicopeptidos son una opción para terapia inicial en pacientes que no reciben profilaxis. Los nuevos agentes (gatifloxacina, moxifloxacino y levofloxacino) se han usado selectivamente para tratar pacientes con cáncer, sin embargo se debe evaluar su efectividad en estudios futuros antes de que sean ampliamente recomendados. Un estudio reciente comparativo mostró que ciprofloxacina con piperacilina/tazobactam tuvo efectividad similar a tobramicina con piperacilina/tazobactam.

El papel de los macrólidos en el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos con fiebre no ha sido estudiado.<sup>52</sup>

## VANCOMICINA MAS UNO O DOS ANTIBIOTICOS

Hay un considerable debate acerca de si la vancomicina debe ser incluida en el régimen antimicrobiano inicial en el tratamiento de los pacientes con neutropenia. Éste dilema ha resultado de la incrementada frecuencia de infecciones causadas por bacterias Gram positivas que son susceptibles únicamente a vancomicina.<sup>1,2,18</sup> Las infecciones causadas por bacterias Gram positivas frecuentemente son indolentes, pueden ser fulminantes y llevar a la muerte en un período menor de 24 horas si no son tratadas oportunamente. Aunque la vancomicina no ha demostrado que tenga una influencia sobre la mortalidad global asociada a infecciones por cocos Gram positivos, la mortalidad asociada a infecciones por *Streptococcus viridans* pueden ser alta entre pacientes quienes no son tratados en forma inicial con vancomicina.<sup>1,2,4,14,18</sup>

Debido a la emergencia de bacterias resistentes a vancomicina, especialmente *Enterococcus sp.*, asociadas al uso excesivo de este antibiótico en el hospital, su uso se debe limitar para indicaciones específicas.<sup>2,18,39</sup>

La inclusión de vancomicina como terapia empírica inicial es prudente para pacientes con los siguientes hallazgos clínicos:

1. Sospecha clínica de infección relacionada a catéter (por ejemplo bacteremia, celulitis).
2. Colonización conocida con cepas resistentes de neumococos a penicilina-cefalosporina o *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente.
3. Cultivos positivos en sangre para bacterias Gram positivas antes de la identificación final y pruebas de susceptibilidad.
4. Hipotensión u otro signo de afectación cardiovascular.

Varios estudios han evaluado la combinación de vancomicina con otras drogas en pacientes neutropénicos, tales combinaciones incluyen: imipenem/cilastatina, cefepime, amikacina y ticarcilina, meropenem, ciprofloxacina, aztreonam, ceftazidima, ceftazidima y amikacina, tobramicina y piperacilina, ticarcilina, y ceftazidima y ticarcilina.<sup>1,2,18</sup> Aunque la combinación de ceftazidima y vancomicina ha sido la más usada en el pasado, en algunos

centro médicos, el posible riesgo de emergencia de resistencia puede justificar la recomendación que la vancomicina sea preferentemente usada en combinación con cefepime o carbapenem (imipenem/cilastatina o meropenem).<sup>1,2</sup>

El linezolid es la primera droga de las oxazolidinonas aprobada por la FDA, es un antibiótico prometedor en el tratamiento de bacterias Gram positivas susceptibles y resistentes, incluyendo los enterococos resistentes a vancomicina, sin embargo su asociación con mielosupresión puede ser problemática. Quinupristina-dalfopristina otro antibiótico que recientemente ha sido aprobado por la FDA, es también efectivo contra *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Teicoplanina es otra opción aunque no hay muchos estudios que apoyen su uso. Futuros estudios se requieren antes de que se puedan realizar recomendaciones para el uso de estos antibióticos.

En el estudio retrospectivo realizado por Elting y cols. del hospital Anderson en Houston,<sup>12</sup> al revisar los casos de bacteremia en el un periodo de 1980-1993, ellos encontraron que pacientes sin manejo con vancomicina como parte de los antibióticos empíricos tenían 25% de incremento en la duración del tratamiento, mayor estancia hospitalaria e incremento en los costos y potencial riesgo de evolución tórpida. También notaron que los pacientes con bacteremia debidas a *Streptococcus alpha hemolíticos* fallecían más a menudo cuándo la vancomicina no era incluida en el régimen empírico inicial.

## MANEJO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA PRIMERA SEMANA DE TRATAMIENTO

Al menos tres a cinco días de tratamiento con el antibiótico son requeridos para determinar la eficacia del manejo inicial. A partir de éste punto el tratamiento futuro será basado en si el paciente tiene bacteremia o neumonía, la fiebre se resolvió o si la condición del paciente empeoró. El paciente puede deteriorarse en menos de tres días y entonces es necesario reevaluar el tratamiento empírico.<sup>1,2,5,6,8,12,13</sup>

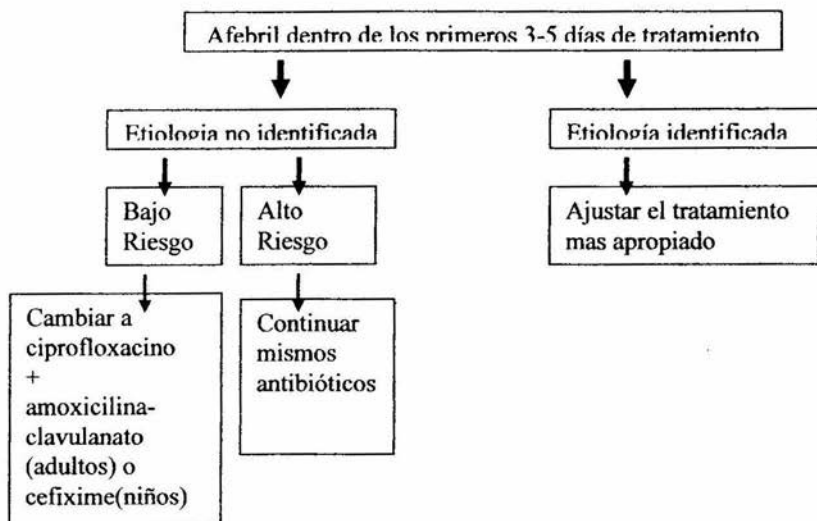
## AFEBRIL DENTRO DE TRES DIAS DE TRATAMIENTO.

### Algoritmo 2

Si el agente causal es identificado el régimen de antibióticos debe ser cambiado, es necesario proporcionar tratamiento óptimo con mínimos efectos adversos y bajo costo, pero la cobertura de amplio espectro debe ser mantenida. El tratamiento debe ser continuado por un mínimo de siete días, o al menos de que los cultivos indiquen erradicación del agente causal, todos los sitios de infección deben ser resueltos y el paciente debe estar asintomático. Es deseable que la cantidad de neutrófilos sea mayor a 500 por mm<sup>3</sup> antes de que al tratamiento sea suspendido.<sup>1,2</sup>

Si el agente no es aislado el tratamiento con los antibióticos iniciales debe ser continuado por un mínimo de siete días que se prolongará si persiste la neutropenia, y se suspender cuando no se identifique la causa o el paciente permanezca afebril.<sup>2</sup>

## Algoritmo 2



En ausencia de foco infeccioso identificable (vgr. neumonitis, enterocolitis, tiflitis, endocarditis, infección asociada a catéter o celulitis severa) y cultivos positivos el tratamiento puede ser cambiado después de dos días de administración intravenosa a tratamiento oral como la combinación ciprofloxacino y amoxicilina/clavulanato,<sup>2</sup> y el paciente deberá ser evaluado periódicamente de manera ambulatoria. Es importante recalcar que el manejo debe ser individualizado a cada paciente, debido a que la antibioticoterapia por sí sola, en presencia de neutropenia persistente puede suprimir pero no erradicar la infección.<sup>1,2,6,8,34,35</sup>

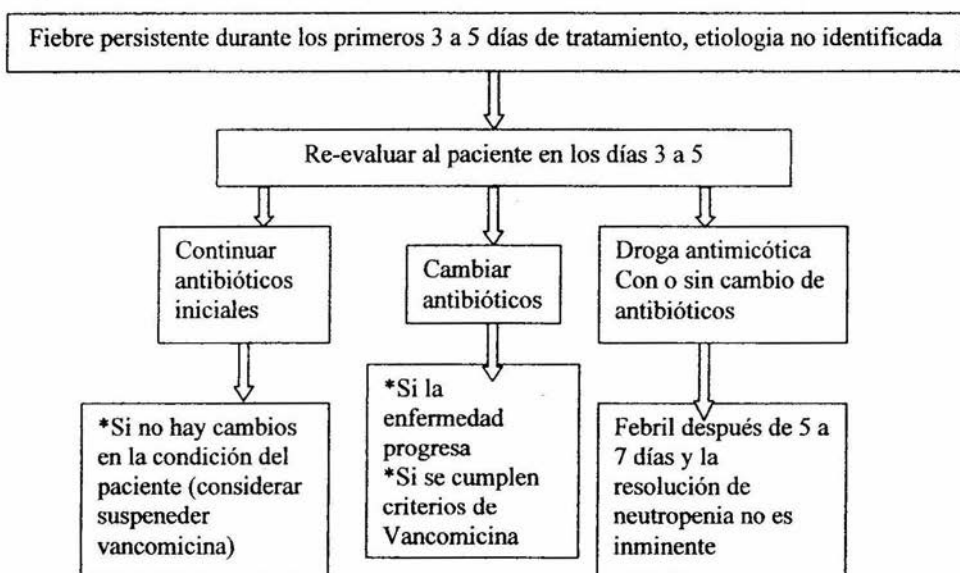
## FIEBRE PERSISTENTE EN LOS TRES A CINCO PRIMEROS DIAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO.

### Algoritmo 3

La fiebre que persiste por tres días más en pacientes con sitio de infección identificado sugiere un origen no bacteriano, una infección resistente con los antibióticos usados, una respuesta lenta al antibiótico usado, la emergencia de una infección secundaria, niveles

séricos inadecuados de antibióticos, fiebre relacionada a drogas, o infección en un sitio avascular (abscesos o catéteres), en la reevaluación del paciente en los días cuatro o cinco el médico debe tratar de identificar uno o más de estos factores que condicionan la falta de respuesta.<sup>1,2,5,6</sup> Sin embargo algunos pacientes con infección definida microbiológicamente aun con tratamiento adecuado pueden requerir mas de cinco días de tratamiento antes que la mejoría se presente.<sup>1,2</sup>

### Algoritmo 3



La reevaluación incluye la revisión de los cultivos previos, un examen físico cuidadoso, radiografías de tórax y senos paranasales, estado de los catéteres vasculares, realizar nuevos cultivos de sangre y sitios específicos de infección y el apoyo en estudios de imagen de algún sitio sospechoso de infección.<sup>6</sup> De ser posible se debe realizar la determinación de las concentraciones séricas de antibióticos, especialmente aminoglucósidos.<sup>29</sup>

Si la fiebre persiste de cinco días después de iniciado el manejo y en la revaloración del paciente no se identifica, existen tres manejos de elección:

1. Continuar el tratamiento con el antibiótico inicial
2. Cambiar o agregar antibióticos
3. Agregar antimicótico (anfotericina B) al régimen con o sin cambios en los antibióticos.

Si no hay cambios en la evolución del paciente es decir el paciente continua con fiebre pero estable durante los primeros 4 o 5 días de iniciado el tratamiento, en la revaloración no se encuentran datos orientadores, el tratamiento inicial debe ser continuado.<sup>1,2</sup>

Cuando hay evidencia de progresión de la enfermedad o complicación (por ejemplo dolor abdominal debido a enterocolitis o tiflitis, lesiones mucosas nuevas o empeoramiento de las previas, reacciones alrededor del catéter o secreciones, infiltrados pulmonares, toxicidad y otras reacciones adversas causadas por las drogas o cambios en las bacterias de las mucosas) que se presentan durante el tratamiento antibiótico inicial, se debe considerar el cambio o agregar otros fármacos.<sup>2,6,8,35,37</sup>

Si el tratamiento inicial consistió en monoterapia o 2 drogas sin vancomicina, considerar si hay algún criterio para el uso de la misma.<sup>2,18,39</sup> Cuando se aísla la bacteria en sangre o de un sitio específico, usar los antibióticos mas apropiados con cobertura amplia.<sup>2</sup>

Por otro lado si el tratamiento inicial incluyó vancomicina como parte del tratamiento, se considerar suspender vancomicina para disminuir el desarrollo de resistencia bacteriana. En el día tres de admisión es factible contar con los resultados de cultivos que soporten la decisión de suspender vancomicina.<sup>2,18,39</sup> Los otros antibióticos se pueden continuar si no hay evidencia de progresión de la enfermedad o si el paciente tiene bajo riesgo y los antibióticos pueden ser orales, aun cuando el paciente tenga fiebre.

El agregar un antimicótico se debe realizar en pacientes que no responden después de una semana de tratamiento con monoterapias o las combinaciones ya establecidas, debido a que la mayoría de las infecciones micóticas son sistémicas y la mayor parte de la veces los agentes causales son *Cándida o Aspergillus species*, siendo la anfotericina B el fármaco de elección inicial.<sup>2,21,23,24,47,56</sup>

Se debe realizar un protocolo extenso para determinar si la infección es local o sistémica antes de iniciar el tratamiento con anfotericina, ya que una vez iniciada su administración es difícil determinar el momento de su suspensión. Se ha sugerido que después de dosis diarias de anfotericina B, administradas durante dos semanas, el tratamiento se puede suspender si no hay lesiones características en la evaluación clínica, radiografía de tórax y de preferencia en la tomografía de órganos abdominales, el resto de los antibióticos también son interrumpidos en éste momento.<sup>21,22,23,24</sup>

El fluconazol es una alternativa aceptable como manejo antimicótico empírico en infecciones resistentes a anfotericina como lo son algunas cepas de *Candida sp*; sin embargo no está bien establecido su eficacia en pacientes que no tienen un agente documentado.<sup>2,22,55</sup>

Se presentan más efectos adversos con anfotericina B, el fluconazol tiene eficacia similar a la anfotericina B pero con menor toxicidad como tratamiento antimicótico inicial en pacientes con neutropenia.<sup>22,30,55</sup>

El desarrollo de formulaciones lipídicas de anfotericina B recientemente y su uso como antimicóticos empíricos iniciales con eficacia potencial comprobada y reducida toxicidad, como se demostró en estudios preclínicos para el tratamiento de *Aspergillus species*.<sup>23,24,26</sup>

Un estudio multicéntrico respecto a la eficacia de la anfotericina liposomal por Walsh y cols.,<sup>24</sup> compara la anfotericina B (343 pacientes) y liposomal (344 pacientes), los resultados en la supervivencia fueron similares (93 y 90% respectivamente) desaparición de la fiebre (58 y 58%) y suspensión del tratamiento a causa de toxicidad (14 y 19% respectivamente), finalmente se observaron mayores efectos adversos con los preparados de anfotericina B. Los autores concluyeron que la anfotericina liposomal es efectiva para el tratamiento empírico inicial en pacientes con neutropenia y fiebre, con menos efectos adversos y nefrotoxicidad, que confirma lo reportado en un estudio previo por los mismos autores.<sup>24,45</sup>

Recientemente se ha utilizado al itraconazol como una opción de tratamiento antimicótico.<sup>25,26,57,58</sup> En un estudio realizado por Boogaerts y cols.,<sup>25</sup> realizado en 14 pacientes neutropénicos y febriles se evaluó la farmacodinamia y seguridad de la administración por 7 días de itraconazol intravenoso, seguido por 14 días de manejo con una solución de itraconazol oral, demostrando adecuadas concentraciones séricas obtenidas rápidamente y a niveles sostenidos, con buenos resultados y seguridad comprobada. Aunado a esto en otro estudio también realizado por los mismos autores,<sup>26</sup> se demostró que el itraconazol tenía eficacia similar a la anfotericina B como tratamiento empírico inicial, con menos efectos adversos.

La caspofungina una nueva clase de antimicótico,<sup>49,66</sup> el cual inhibe la síntesis de glucano, de tal manera que interfiere con la síntesis de la pared micótica, ha tenido resultados alentadores para el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos que no responden a otros antimicóticos e incluso contra *Cándida sp resistente a otros azoles*, con tolerabilidad mejor que la anfotericina B y similar al fluconazole, Otras equinocandinas incluyen micafungin, anidalfungin.<sup>66</sup> Los nuevos triazoles con buena actividad contra *Cándida y Aspergillus sp* que se encuentran en estudios fase III incluyen: voriconazole, posaconazole y ravuconazole.

## DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

### Algoritmo 4

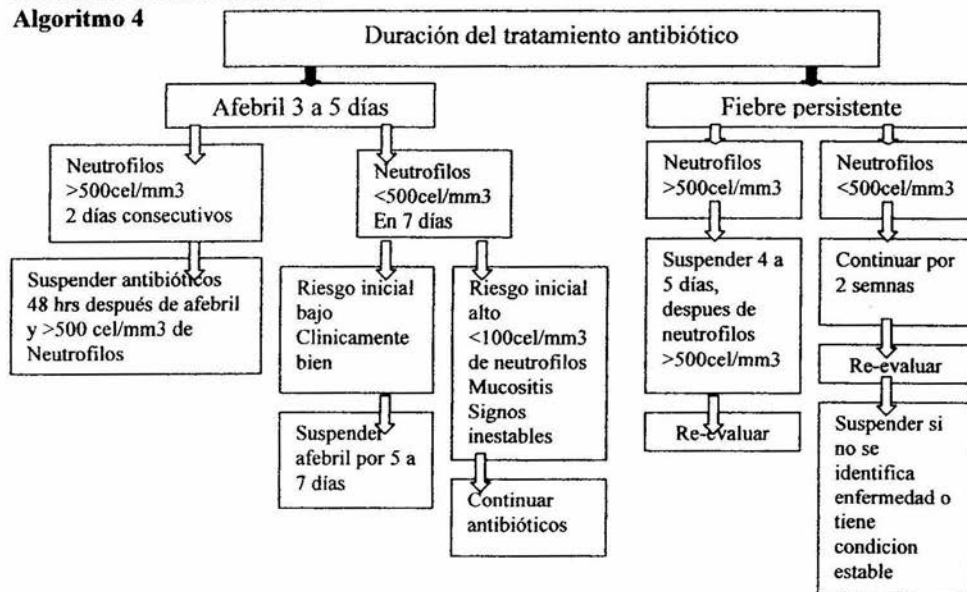
El determinante más importante en la duración del tratamiento es la cuenta de neutrófilos en el paciente. La no identificación de infección después de tres días de tratamiento, la cuenta de neutrófilos mayor a 500/mm<sup>3</sup> en dos días consecutivos y el paciente esta afebril por mas de 48 horas, los antibióticos pueden ser suspendidos.,<sup>1,2,5,6,8</sup> por el contrario si el paciente permanece afebril pero continua neutropénico el papel de los antibióticos está menos definido.

Algunos recomiendan continuar el tratamiento, éste abordaje puede incrementar el riesgo a toxicidad e infecciones agregadas con hongos y bacterias resistentes, requiriendo

hospitalizaciones prolongadas para la administración de drogas intravenosas.<sup>1,2</sup> También es razonable interrumpir el tratamiento si los pacientes neutropénicos están afebriles por cinco a siete días clínicamente están bien y no tienen sitios de infección identificables por la clínica o estudios diagnósticos complementarios. Los clínicos deben continuar con tratamiento si el paciente persiste con neutropenia severa (menos de 100/mm<sup>3</sup>), hay lesiones en membranas mucosas o tracto intestinal y tienen inestabilidad hemodinámica.<sup>1,2,4,5,6,13,15,16,34,43</sup>

Para pacientes que permanecen con fiebre después de que la cuenta de neutrófilos es mayor a 500/mm<sup>3</sup> y a quienes se le está administrando antibióticos de amplio espectro, la reevaluación para infecciones no diagnosticadas debe ser dirigida contra los hongos (especialmente candidiasis crónica sistémica, aspergilosis, histoplasmosis y trichosporonosis), micobacterias o considerar la posibilidad de una infección viral.<sup>1,5,6,21,38,56</sup> Los antibióticos pueden ser suspendidos con fiebre persistente 4 a 5 días después de que la cuenta de neutrófilos alcanza más de 500 células/mm<sup>3</sup> si no se identifican lesiones infecciosas.<sup>1,2</sup>

#### Algoritmo 4



#### USO DE FÁRMACOS ANTIVIRALES

No hay una indicación para el uso de antivirales en pacientes neutropénicos febriles sin evidencia de enfermedad viral; sin embargo las lesiones de mucosas o piel debidas a virus del herpes simple o varicela zoster están presentes aún cuándo no produzcan fiebre, el tratamiento con aciclovir está indicado, el objetivo es que sanen más rápidamente estas lesiones y evitar sitios de entrada para bacterias u hongos durante el período neutropénico.



La resistencia al aciclovir es poco común, el foscarnet es efectivo al tratar infecciones en donde hay infecciones resistentes al aciclovir.<sup>1,2,4,5,8</sup>

Nuevos agentes tales como el valacyclovir y famcyclovir, son mejor absorbidos que la administración oral de aciclovir, con intervalos entre dosis mas prolongados y estos pueden ser preferidos.<sup>1,2,60</sup>

Las infecciones sistemicas causadas por citomegalovirus son aún menos comunes en pacientes con neutropenia, con excepción de aquellos que son sometidos a transplante de medula ósea, pueden ser tratadas con ganciclovir o foscarnet.<sup>1,2,60</sup>

## TERAPIA ADYUVANTE

La administración adicional de terapia adyuvante en paciente neutropénicos febriles ha sido investigada en los últimos 25 años. Desafortunadamente la mayoría de los estudios no han demostrado un beneficio significativo en comparación con el solo uso de antimicrobianos.<sup>1,2,27</sup>

## INMUNOGLOBULINAS:

La administración profiláctica de preparados de inmunoglobulinas ha sido considerada con la intención de reducir el riesgo de infecciones así como también de mejorar la evolución del proceso infeccioso. La evidencia del beneficio terapéutico profiláctico se ha detectado muy raramente y se ha restringido a subgrupos de pacientes con inmunodeficiencia humoral documentada.<sup>2,5,6,8,27</sup>

## FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS:

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos o macrófagos resulta en una significativa reducción de la neutropenia y de ésta manera reducción en los episodios de fiebre. La activación de granulocitos también es inducida por estas citoquinas , de tal manera que su administración en pacientes neutropénicos ha sido motivo de numerosos estudios comparando su eficacia, la mayoría de las cuales no demostró beneficio significativo, pero si una alta incidencia de efectos adversos e incremento en los costos; estudios más simples han indicado una significativa mejoría y reducción en los costos, por lo tanto no hay una recomendación definitiva para su uso en forma rutinaria.<sup>1,2,3,4,6,27</sup>

Bajo ciertas condiciones en las cuales se predice un empeoramiento en el curso de la enfermedad o hay un retardo esperado en la recuperación de la medulas ósea esta indicado su uso. Tales condiciones incluyen neumonía, episodios de hipotensión, sinusitis o celulitis severa, infecciones fungicas sistémicas, y disfunción multiorganica secundaria a sepsis.<sup>2,27</sup> La terapia con factores estimulantes de colonias puede también ser considerada para pacientes que permanecen con neutropenia severa y tienen infecciones documentadas que no responden a la terapia antimicrobiana apropiada.

En una revisión realizada por Rowe,<sup>27</sup> de estudios controlados acerca de los factores de crecimiento se demuestra un acortamiento significativo en el tiempo de recuperación de la neutropenia con altos índices de remisión completa. En diferentes estudios se demuestra una significativa reducción en las tasas de morbilidad y mortalidad temprana con el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas y macrófagos. La seguridad y el potencial beneficio de estas citoquinas sugiere que pueden ser administradas a pacientes que tienen un alto riesgo de morbilidad por neutropenia, sin embargo son necesarios más estudios a futuro para determinar el papel profiláctico y terapéutico que las citoquinas tienen en pacientes con alto riesgo para infecciones micóticas.

#### TRANSFUSIÓN DE GRANULOCITOS:

Su uso rutinario no es recomendado, sin embargo ciertos pacientes con profunda neutropenia en quienes el agente causal no puede ser controlado con adecuados tratamientos antibióticos o con la administración de factores estimulantes de colonias, algunos investigadores sugieren como alternativa la transfusión de granulocitos.<sup>1,2,4,6</sup>

#### TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PARENTERAL AMBULATORIO PARA PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE.

Uno de los principales impulsores para el tratamiento ambulatorio parenteral en pacientes con neutropenia, es disminuir los costos, además de varias ventajas en la calidad de vida, la mayoría de los pacientes prefieren estar en su casa especialmente después de repetidas hospitalizaciones.<sup>2,19</sup> Pacientes con tratamiento ambulatorio están satisfechos en un 99% en las diferentes series realizadas. Otra razón muy importante es evitar infecciones nosocomiales que afectan al 5% de los pacientes hospitalizados y se incrementa con cada día de estancia. Los pacientes candidatos deben ser de bajo riesgo. En diferentes estudios realizados de 1994-1997,<sup>19</sup> los índices de mejoría clínica variaron del 87-95% con índices de hospitalización bajos sin reportar muertes durante la realización de tales estudios.

El primer episodio de fiebre y neutropenia es más razonable y seguro de tratar en forma ambulatoria, debido a que en el segundo o los posteriores se incrementa la resistencia de los agentes causales. Varios fármacos de amplio espectro son considerados como terapia empírica inicial para manejo ambulatorio.<sup>2,19</sup>

Un régimen estudiado es el de ceftriaxona y un aminoglucósido,<sup>6,19,61</sup> esta combinación ofrece un amplio espectro de cobertura y ambos pueden ser administrados una vez al día. Otras drogas que pueden ser usadas pero que requieren más dosis son ceftazidima cuando se sospeche infección por *Pseudomonas*, la monoterapia también puede ser razonable con agentes tales como imipenem o ticarcilina/clavulanato, la desventaja es la inestabilidad de estos últimos fármacos, las quinolonas recientemente son una alternativa aceptable por el amplio espectro y se administran en monodosis, al igual que amoxicilina/ácido clavulánico comprobado en el estudio realizado por Freifeld.<sup>16,30,36,51</sup>

La duración del tratamiento dependerá de la evolución clínica de cada paciente, sin embargo la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que aunque es una alternativa recomendable se requiere más desarrollo de expertos en el manejo ambulatorio de estos pacientes.

## USO DE ANTIBIÓTICOS PROFILÁCTICOS EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS AFEBRILES

Durante mucho tiempo se han realizado considerables esfuerzos para disminuir los costos económicos y desarrollar abordajes efectivos para prevenir la infección por bacterias y otros microorganismos en pacientes con neutropenia, la practica que ha demostrado ser mas durable es el uso de la profilaxis bacteriana.<sup>1,2,4,5,6,8,14,30,36,,50,51,52,54</sup>

Este abordaje ha tenido sus detractores aunado a la emergencia en años recientes de resistencia bacteriana. El concepto de “resistencia a la colonización” fue introducido por Van der Waaij y cols.<sup>1,30</sup> inicialmente en animales y posteriormente en humanos, ellos argumentaron que la prevención de la infección de bacterias Gram negativas derivadas del tracto gastrointestinal se podría realizar con la administración de antibióticos que destruyeran forma selectiva a estas bacterias sin afectar la flora anaerobia nativa.<sup>30</sup>

El término descontaminación selectiva se ha aplicado para éste abordaje, antibióticos absorbibles como no absorbibles han sido evaluados. Estudios prospectivos aleatorios han demostrado que los agentes orales absorbibles tales como trimetoprim/sulfametoxazol y quinolonas son más efectivos y mejor tolerados para éste propósito. Además el incremento en la resistencia a los antibióticos hace que los aminoglucósidos y vancomicina, sea usados cuando se sospeche la misma.<sup>1,2,8,30,54</sup>

El trimetoprim/sulfametoxazol: los estudios fueron revisados en el reporte de la IDSA en 1997, en la mayoría de estos, los índices de infección de pacientes tratados fueron significativamente menores que los sujetos tratados con placebo, especialmente aquellos pacientes que tenían neutropenia por > de 2 semanas después de la terapia de reinducción de terapia citotóxica para leucemia. Los efectos adversos fueron pocos e insignificantes, sin embargo se observo resistencia bacteriana.<sup>1</sup>

Algunos expertos difieren en la recomendación para el uso de TMP/SMX durante períodos de neutropenia, debido a que el prolongar el tratamiento antibiótico incrementa la frecuencia de infecciones micóticas

QUINOLONAS: a mediados de los años 80 con la introducción de las quinolonas existió entusiasmo en el uso como fármacos profilácticos, debido a su incrementada actividad contra Gram negativos particularmente *Pseudomonas aeruginosa* comparados con clotrimazol. además no ocasionaban mielosupresión y no tenían efectos de

hipersensibilidad como los asociados al clotrimoxazol. De tal manera estos fármacos conservaban la flora anaeróbica que tiene una importancia crucial para el concepto de resistencia a la colonización.<sup>1,2,30,36,51</sup>

Los estudios comparativos de ofloxacino o ciprofloxacino versus TMP/SMX sugieren que la efectividad de las quinolonas es equivalente o superior para la prevención de episodios febriles asociados a fiebre.<sup>1,2,30,51,54</sup> En un estudio realizado por Kern y Kurrle,<sup>54</sup> 128 pacientes neutropénicos asignados a recibir ofloxacino o Tmp/Smx mostró que las infecciones por Gram negativos se presentaron con menor frecuencia en el grupo de ofloxacino, no existiendo diferencias en el espectro de bacterias Gram positivas y hongos. La bacteremia debida a *Staphylococcus* meticilino-resistentes se presenta en forma más frecuente en pacientes neutropénicos que reciben profilaxis con quinolonas.

Respecto a las nuevas quinolonas disponibles con actividad probada contra bacterias Gram positivas, no tienen estudios que apoyen el uso en la profilaxis primaria. La reciente introducción de ciprofloxacina para la profilaxis de anthrax en el desarrollo de resistencia de otras bacterias es desconocida.<sup>30,36,51,52</sup>

También hay un considerable incremento en la sobreinfección con resistencia de patógenos gram negativos entre los que se incluyen *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomas maltophilia*, con la introducción de nuevas quinolonas que tienen actividad mayor contra bacterias Gram positivas, en particular *Streptococcus viridans* así como *Enterobacterias* y *Pseudomonas aeruginosa*, se espera que el futuro de las quinolonas sea mejor como tratamiento profiláctico.<sup>30,50</sup>

**VANCOMICINA:** La vancomicina ha sido utilizado como profilaxis para infecciones por Gram positivos relacionadas a catéter o quinolonas. Este abordaje puede ser efectivo sin embargo, el uso debe evaluarse cuidadosamente debido a la potencial emergencia de bacterias resistentes.<sup>2,18,39</sup> De tal manera las nuevas drogas linezolid y quinupristina-dalfopristina, no deben ser usados para este propósito. La mielosupresión relacionada a linezolid puede ocurrir

**ANTIMICOTICOS:** La frecuencia de infecciones micóticas se ha incrementado en los últimos años. Debido a que las infecciones por hongos son difíciles de diagnosticar y tratar, la profilaxis puede ser adecuada en instituciones con alta frecuencia. El fluconazol ha demostrado reducir la incidencia de infecciones superficiales y sistémicas en pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea.<sup>55,56</sup> La IDSA esta de acuerdo con las recomendaciones del Centro del Control de enfermedades en EU (CDC) y la Sociedad Americana de Sangre y Transplante de Médula Ósea, que recomiendan la administración de una dosis de 400 mg/d para la prevención de candidiasis en pacientes que reciben trasplante de médula ósea.<sup>56</sup>

Estudios con itraconazol han mostrado que la profilaxis reduce significativamente la frecuencia de infecciones debidas a *candida* especies y en un estudio se demostro la disminución de la mortalidad de la infección asociada a candidiasis.<sup>57</sup>

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et. al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25: 551-573.
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et.al. Guidelines for use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
3. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et.al. The multinational association supportative care in cancer risk index: Un Multinational Scoring System for Identify Low-risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051
4. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *New England Journal of Medicine* 1999; 341 (12):893-897.
5. Hathorn JW and Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evaluation of current therapeutic approaches. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24 (suppl 2):S256-65.
6. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:515-21
7. Mendelson M. Fever in the immunocompromised host. *Emergency Medicine Clinics of North America* 1998; 16(4): 761-779.
8. Freifeld AG, Walsh TJ and Pizzo PA. Infections in the cancer patient in *Principles Of Practice of Oncology*, Fifth Edition 1997, Lippincott Raven Publishers. Pags 2659-2699.
9. Haurie C., Dale C., Mackey C. Cyclical neutropenia and other hematological disorders: a review of mechanisms and mathematical models. *Blood*, Vol 92, No 8, 1998:pp 2629-2640
10. Dinuer MC., Lekström-Himes JA. And Dale DC. Inherited neutrophil disorders. *Hematology* 2000;1:303-322.
11. Lekstrom-Himes JA. and Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *New England Journal of Medicine* 2000; 343(23):1703-1713.
12. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV and Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25:247-259.
13. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29:495-502.
14. Zinner SH. Changing epidemiology of infectious in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:490-494
15. Maschmeyer G, Hiddemann W, Link H, et.al. Management of infectious during intensive treatment of hematologic malignancies. *Ann Hematol* 1997;75:9-16.
16. Freifeld A., Marchigiani D., Walsh T., et.al. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *New England Journal Medical* 1999;341(5):305-311.

17. Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative. *Clin Infect Dis* 1999;29:508-14.
18. Feld RL. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients con cancer: pros and cons. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:503-507.
19. Tice AD.. Outpatient parenteral antibiotic therapy for fever and neutropenia. *Infectious Disease Clinics of North America*.Vol.12, No. 4;Dec 1998:pp963-977.
20. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C., et.al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever. *Cancer* 1999;85(1):213-219.
21. Hong M., Clancy C., Yu V. Do in vitro susceptibility data predict the the microbiologic response to amphotericin b? results of a prospective study of patients with candida fungemia. *The Journal of Infectious Diseases* 1998;177:425-33.
22. Malik I., Moid I., Aziz Z. et al. A Randomized comparison of fluconazole with amphotericin b as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med*.1998;105:478-483.
23. Walsh T., Finberg R., Arndt C., et al. Liposomal amphotericin b for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
24. Walsh T., Yeldandi V., McEvoy M., et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin b in neutropenic patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Sept.1998,pp 2391-98.
25. Boogaerts M., Maertens J., Geest V.D.et al.Pharmacokinetics and safety of a 7-day administration of intravenous itraconazole oral solution in patients with hematologic malignancy. *Antimicrobial Agenst And Chemotherapy*. Mar.2001,pp 981-85.
26. Boogaerts M., Winston D., Bow E. et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin b deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrub antibacterial therapy.*Ann Intern Med*. 2001;135:412-22.
27. Rowe J.M., Treatment of acute myeloid leukemia with cytokines:effect on duration of neutropenia and response to infections. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26:1290-4.
28. Biron P., Fuhrmann C., Viens P., et al. Cefepime versus imipenen-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. cemic (study group of infectious diseases in cancer) *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* Vol 42,511-18. (Abstract-MEDLINE)
29. Tod M., Lortholary O., Seytre D., et al. Population pharmacokinetic study of amikacin administered once or twice daily to febrile, seerely neutropenic adults. *Antimicrobial Agenst and Chemotherapy* 1998;42(4):849-856.
30. Kerr K.G. The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;44: 587-591.
31. Epstein JB and Chow AW. Oral complications associated with inmunosupression and cancer therapies. *Infectious Diseases Clinics of North America* 1999;13:901-923.
32. Bouza E and Muñoz P. Monotherapy versus combination therapy for bacterial infections. *Medical Clinics of North America* 2000;84(6):13571387

33. Acar JF. Antibiotic synergy and antagonism. *Medical Clinics of North America* 2000;84(6):1391-1406.
34. Bodey GP. The evolution of antibiotic therapy for neutropenic patients. *Clin Cancer Res* 1997;3(12):2660-5. (Abstract-MEDLINE)
35. Cordonnier C., et.al. From epidemiology to therapeutic choices, infectious in patients with neutropenia. *Presse Med* 1997;26(1):45-50. (Abstract-MEDLINE)
36. Markman M, Kennedy A, Webster K, et.al. Experience with prophylactic oral ciprofloxacin in gynecological cancer patients developing severe chemotherapy-induced neutropenia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126(5):298-300. (Abstract-MEDLINE).
37. Mouton JW. Combination therapy as a tool to prevent emergence of bacterial resistance. *Infection* 1999;27(suppl 2):S24-8. (Abstract-MEDLINE)
38. Bodey GP. Unusual presentations of infection in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(2):93-5 (Abstract-MEDLINE)
39. Poduval RJ, Kamath RP, Marilou C. et.al. Intraabdominal vancomycin-resistant enterococcus infections The New Threat (report). *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2001 32(4): 333-335
40. Nucci M, Biasoli I, Braggio S, et.al. Ceftazidime plus amikacin plus teicoplanin or vancomycin in the empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic cancer patients. *Oncol Rep* 1998;5(5):1205-9. (Abstract-MEDLINE)
41. Borbolla JR, et.al. Comparación de cefepime versus ceftriaxone-amikacin as empirical regimens for the treatment of febrile neutropenia in acute leukemia patients. *Chemotherapy* 2001;47(5):381-4 (Abstract-MEDLINE)
42. Fokuda et.al. Clinical evaluation of combination therapy with ceftiprome and amikacin for infecons associated with hematological disorders. *Jpn J Antibiot* 1998;51(4):298-304. (Abstract-MEDLINE)
43. Greene JN, Linch DC. Current treatments for infection in neutropenic patients with hematologic malignancy. *Oncology* 2000;14(suppl 8):31-34. (Abstract-MEDLINE).
44. Wade JC. Current issues in the treatment of resistant bloodstream infections. *Oncology* 2000;14(8):35-39. (Abstract-Medline)
45. Winfried K. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2001;14(4):415-422.
46. Ronald F, Ben D, Steven B, et.al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(21):3690-3698.
47. Eriksson. Comparason of effects of amphotericin b deoxycholate infused over 4 o 24 hours: randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2001;322(7286):579-582.
48. Mandell GL. Update in infectious diseases. *Annals of Internal Medicine* 2001;135(10):897-905.
49. Guillian M and Blair J. Caspofungin. *Drugs* 2001;61(8):1121-1129.
50. Zaidi YI, et.al. Quinolone resistance in neutropenic patients: the effect of prescribing policy in the uk and pakistan. *Clinical and Laboratory Haematology* 2001;23(1):39-42.

51. Prentice HG, et.al. Oral ciprofloxacin plus colistin: prophylaxis against bacterial infection in neutropenic patients. a strategy for the prevention of emergence of antimicrobial resistance. *Haematology* 2001;115(1):46-52.
52. Tjan-Heijnen VCG, et.al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small cell lung cancer patients: an eortc double blind placebo controlled phase iii study. *Annals of Oncology* 2001;12(10):1359-1368.
53. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et.al. A multicenter, double-blind placebo-controlled trial comparing piperacilina-tazobactam with and without amikacina as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-1301.
54. Kern W, Kurrle E. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for prevention of infection in patients with acute leukemia and granulocytopenia. *Infection* 1991;19:73-80.
55. Godman JL, Winston DJ, Greenfield A. et.al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *NEJM* 1992;326:845-851.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hamatopoietic stem cells transplant recipients-recommendations de cdc, idsa y the america society of blood and transplantation. *MMWR* 2000;49(RR-10):1-125.
57. Menichetti F, Flavero AD, Marion P, et.al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo, controlled, double blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 2000;30:300-305.
58. Paterson P.J, McWhinney PH. The combination of oral amphotericin B with azoles prevents the emergence of resistant *Candida* species in neutropenic patients. *British Journal Haematology* 2001; 112(1):175-180.
59. Mustafa MM, Carlson L, Tkaczewski I, McCracken Jr GH. et.al. Febrile neutropenia: cefepime and ceftazidime comparable (Miscellaneous). *Inpharma Weekly* 2001. 1288:17
60. Salzberger B, Bowden RA, Hacman RC. et.al. Neutropenic in allogenic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: Risk Factors and Outcome. *Blood* 1997; 90(6): 2502-2508.
61. Mustafa E, Akova M, Akan H. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective, randomized, multicenter study. *Scan J infect Dis* 2001 33: 827-831
62. Nyhlén A, Ljungbern B and Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of ceftazidime in febrile neutropenic patients *Scan J Infect Dis* 2001; 33:222-226
63. Furno P, Bucaneve G and Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2002; 2(4):
64. Elliot MW. Pulmonary infiltrates in the immunocompromised: diagnoses and management. *Thorax*. 2002; 2(suppl 2):



65. Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents: Challenge and strategies for improvement. *Critical Care Medicine* 2003; 31(2):
66. Kontoyiannis DP, Mantadakis E and Samonis G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an updated in the antifungal therapy. *The Journal of Hospital Infection* 2003, 53(4): 243-258