

11219



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO EMPIRICO  
EL PACIENTE NEUTROPENICO FEBRIL



SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DE ESPECIALIZACION



DIRECCION DE...



TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA  
P R E S E N T A :

DR. TIBURCIO MARGARITO SANTOS GONZALEZ

*Hilda Hidalgo Loperena*  
ASESORES DE TESIS:

DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO  
EN INFECTOLOGIA

DR. CESAR RIVERA BENITEZ

MEDICO ADJUNTO SERVICIO DE INFECTOLOGIA

MEXICO, D F

2004



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 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

## AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios,  
A mi familia y  
amigos (as)

A los médicos y enfermeras,  
pacientes y familiares,  
del glorioso y heroico:  
*HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.*  
Mi gratitud por contribuir,  
en mi formación médica.

Gracias a ti Rosario.

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 M. SANTOS  
GONZALEZ

FECHA: 25/03/04

FIRMA: 

## INDICE.

<b>I.- Introducción</b>	<b>1</b>
1.-Conceptos	1
2.-Etiopatogenia	2
3.-Guías generales de manejo en neutropenia y fiebre	5
4.-Manejo empírico inicial en paciente neutropénico febril	7
5.-Terapia adyuvante	17
6.-Uso de antibióticos profilácticos	19
<b>II.- Justificación</b>	<b>21</b>
<b>III.- Objetivo del estudio</b>	<b>21</b>
<b>IV.- Diseño</b>	<b>21</b>
<b>V.- Material y métodos</b>	<b>21</b>
<b>VI.- Criterios inclusión y exclusión</b>	<b>21</b>
<b>VII.- Descripción de variables</b>	<b>22</b>
<b>VIII.- Hoja de captura de datos</b>	<b>23</b>
<b>IX.- Resultados</b>	<b>24</b>
<b>X.- Discusión</b>	<b>31</b>
<b>XI.- Conclusión</b>	<b>33</b>
<b>XII.- Bibliografía</b>	<b>34</b>

## I.-INTRODUCCION.

La probabilidad de infección en pacientes con compromiso inmunológico es muy alta, especialmente en neutropenia severa y fiebre, el porcentaje de etiología infecciosa es cercano al 60%, sin embargo de acuerdo a datos recientes, las infecciones solo se documentan en un 30 a 50% de los casos.

Es prácticamente imposible proporcionar recomendaciones precisas para iniciar tratamiento antibacteriano empírico en pacientes con neutropenia y fiebre, debido a que la selección es dictada por la variación en el espectro de infecciones, patrones de susceptibilidad de los microorganismos y situaciones clínicas individuales. Sin embargo hay ciertas guías bien aceptadas para el tratamiento inicial.<sup>1,2,8</sup>

Además 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 Epidemiología bacteriana local.

## I.-CONCEPTOS

### 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  $3000 \text{ mm}^3$ . Los pacientes con cuentas de neutrófilos menores a  $1000 \text{ mm}^3$  tienen un riesgo incrementado a infectarse, este riesgo se incrementa con neutropenia severa  $<500 \text{ mm}^3$  o muy severa  $<100 \text{ mm}^3$ .

Menores índices de fatalidad han sido observados en pacientes con episodios de granulocitopenia menores de 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 altos en 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>1,2,5,7,38</sup>

## 2.-ETIOPATOGENIA 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>

### MECANISMOS DE NEUTROPENIA.

Aunque todas las células sanguíneas derivan de las *stem cell*, la regulación de este sistema de producción está 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 está 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.

El riesgo de infección en pacientes con compromiso inmunológico es alto, especialmente en neutropenia severa y fiebre, el porcentaje de etiología infecciosa es cercano al 60%, sin embargo las infecciones solo se documentan en un 30 a 50% de los casos.

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 y antagonistas H<sub>2</sub><sup>1,4,5,8,12,13,14,33,35</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* 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 más 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 bacteriemia. 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 bacteriemia.<sup>12</sup> Con el inicio de la fiebre, la bacteriemia 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 anormalidad 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>

### **3.-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 aminoglicósidos 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 clavulanico.<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

El 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 ( $p<0.001$ ): 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 <39.0o 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

#### 4.-MANEJO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE EN FORMA EMPÍRICA EN ETAPAS TEMPRANAS. Algoritmo 1

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:

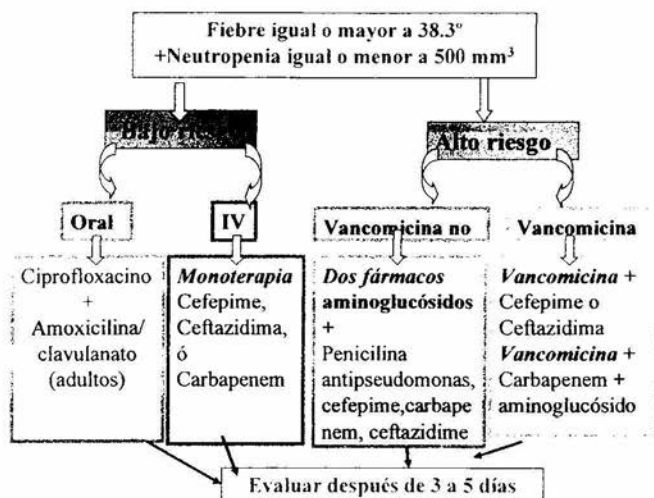
- Primero: decidir si el paciente es *candidato* a tratamiento oral o parenteral en forma intra o extrahospitalaria, usando la escala de riesgo.
- Segundo: concluir si el paciente es *candidato* a vancomicina. Combinar con dos o tres drogas según lo amerite el caso
- Tercero: si el paciente *no es candidato* 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 sin fiebre 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> (Algoritmo 1)

Algoritmo 1 Tratamiento Empírico Inicial



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>

#### 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 bacteriemia debida a *Streptococcus viridans* que previamente han 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 multicéntrico en Norteamérica y los Países Bajos realizado por Ronald y cols., valoró 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 sin fiebre 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 no es conveniente, aún 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 nefrototoxicidad, 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, mostró efectividad similar al uso de múltiples dosis de ceftazidima por varios días. Otro estudio realizado en Japón evaluó la combinación de cefepime y amikacina donde se observó 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 bacteriemia, 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 mas usada en el pasado, en algunos centros 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 bacteriemia en el un periodo de 1980-1993, 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



bacteriemia debidas a *Streptococcus alpha hemoliticos* fallecian más a menudo cuándo la vancomicina no era incluida en el régimen empírico inicial.

## MANEJO DE ANTIBIÓTICOS EN LA PRIMERA SEMANA DE TRATAMIENTO

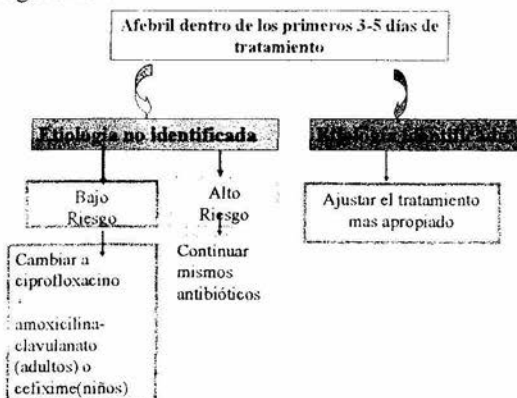
Al menos tres a cinco días de tratamiento con el antibiótico son requeridos para determinar la eficacia del manejo inicial. A partir de éste punto el tratamiento futuro será basado en si el paciente tiene bacteriemia o neumonia, la fiebre se resolvió o si la condición del paciente empeoró. El paciente 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.

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 sin fiebre.<sup>2</sup> (Algoritmo 2)

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.

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 con pobre circulación sanguínea (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 aun con patógeno documentado y tratamiento adecuado pueden requerir mas de cinco días de tratamiento antes que la mejoría se presente.<sup>1,2</sup> (Algoritmo 3)

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 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 continúa 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 considera suspende 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

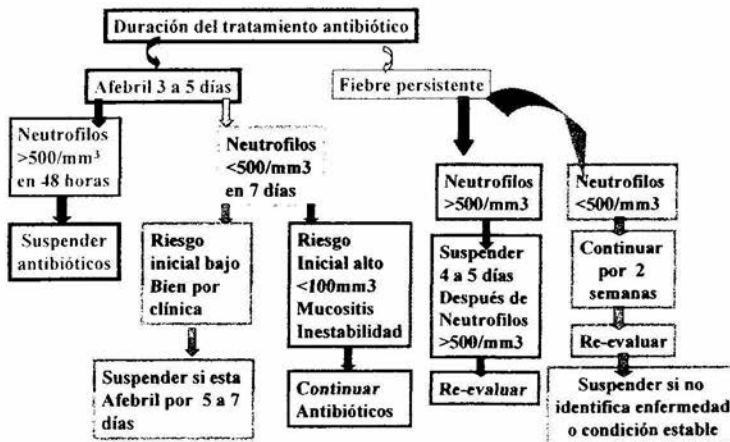
El determinante más importante en la duración del tratamiento es la cuenta de neutrófilos en el paciente. La no identificación de infección después de tres días de tratamiento, con neutrófilos mayor a 500/mm<sup>3</sup> en dos días consecutivos y el paciente esta sin fiebre por mas

de 48 horas, suspender los antibióticos;<sup>1,2,5,6,8</sup> por el contrario si el paciente permanece sin fiebre 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 sin fiebre 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)

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 sistémicas 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>

## 5.-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 fúngicas sistémicas, y disfunción multiorgánica 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 *significante 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 puede 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 dosis única, 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.

## 6.-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 trimetopin/sulmatexazol: 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 periodos 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 clotrimoxasol. 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 Kurtle,<sup>54</sup> 128



pacientes neutropénicos asignados a recibir ofloxacina o trimetropin/sulfametoxazol mostró que las infecciones por Gram negativos se presentaron con menor frecuencia en el grupo de ofloxacina, no existiendo diferencias en el espectro de bacterias Gram positivas y hongos. La bacteriemia 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 infección agregada 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 utilizada 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 Trasplante 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 demostró la disminución de la mortalidad de la infección asociada a candidiasis.<sup>57</sup>

## **II.-JUSTIFICACION.**

La complicación más seria de pacientes hemato-oncológicos durante la quimioterapia es la neutropenia acompañada de fiebre, esta última en el 50 a 80% de los casos causada por infecciones. Debido a que la infección es la principal causa de mortalidad en el paciente neutropénico, la fiebre debe ser considerada como un signo que pone en peligro la vida. Sin embargo, la evaluación de pacientes con neutropenia es difícil debido a que el descenso de neutrófilos está asociado con una disminución en la respuesta inflamatoria y los signos de inflamación están alterados. De tal forma el tratamiento empírico inicial debe producir niveles bactericidas con amplia cobertura, en la selección del antibiótico inicial se debe considerar el tipo, la frecuencia de presentación y la epidemiología bacteriana local. El riesgo de infección del paciente neutropénico febril es alto y su evolución clínica depende del esquema antibacteriano iniciado.

## **III.-OBJETIVO DEL ESTUDIO.**

- 1) Evaluar la morbilidad y mortalidad del paciente neutropénico febril que recibió manejo inicial con antibióticos en forma empírica.

## **IV.-DISEÑO.**

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

## **V.-MATERIAL Y METODOS.**

Revisión de expedientes clínicos del Archivo del Hospital General de México, de pacientes ingresados al servicio de Hematología del 1 Enero 2003 al 31 Diciembre 2003, con diagnóstico de enfermedad hematológica, que presentaron neutropenia y fiebre, a quienes se les prescribió antibiótico empírico inicial.

Recolección y análisis estadístico de los datos.

## **VI.-CRITERIOS DE INCLUSION.**

Pacientes con:

- 1) Ambos sexos.
- 2) Edad igual o mayor a 16 años.
- 3) Enfermedad hemato-oncológica.
- 4) Neutropenia menor a 3000, y fiebre  $> 38^{\circ} C$  por una hora o mas de duración.
- 5) Infección probable al ingreso.
- 6) Manejados con antibióticos empíricos en forma inicial.
- 7) Infección primaria adquirida en la comunidad.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

Pacientes con:

- 1) Edad menor a 16 años.
- 2) Tratados con antibióticos previamente.
- 3) Enfermedad hematológica activa que condicione fiebre.
- 4) Defunción no condicionada por infección.
- 5) Casos que no cumplieran con los criterios de inclusión.

## VII.-DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
SEXO	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Se evaluaron hombres y mujeres	Cualitativa	Nominal
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Edad en años cumplidos de cada paciente	Cuantitativa	Numérica
DIAS HOSPITALIZACION	Tiempo transcurrido del ingreso al egreso	Días totales de internamiento	Cuantitativa	Numérica
DIAGNOSTICO	Conclusión metodológica que determina la causa de la enfermedad	Etiología que determina la enfermedad	Cualitativa	Nominal
CUENTA DE NEUTROFILOS	Severidad de la neutropenia de acuerdo al número total de neutrófilos	Niveles de neutrófilos divididos en cuatro categoría	Cualitativa	Nominal
DURACION DE LA NEUTROPENIA	Tiempo en resolverse la neutropenia	Número total de días dividido en cuatro series	Cualitativa	Nominal
SITIO DE INFECCION	Conclusión metodológica que determina el sitio de la enfermedad	Aparato o sistema afectado por infección	Cualitativa	Nominal
TRATAMIENTO INICIAL	Manejo empírico	Manejo empírico inicial	Cualitativa	Nominal
CULTIVO	Prueba diagnóstica que identifica al patógeno	Tipo de patógeno aislado	Cualitativa	Nominal
EVOLUCION CLINICA	Tipo de respuesta al tratamiento al egreso	Motivo de egreso: mejoría, defunción.	Cualitativa	Nominal

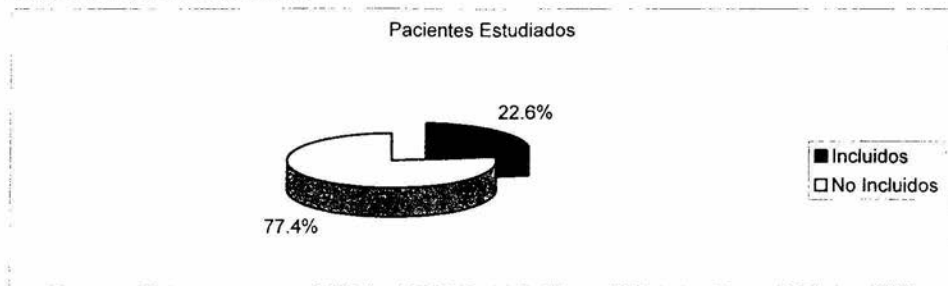
### VIII.-HOJA DE CAPTURA DE DATOS.

Nombre		Expediente	
Edad: años		Sexo: M F	
Diagnóstico Hematológico		Sitio probable de infección	
Leucemia Aguda	<input type="checkbox"/>	Respiratorio	<input type="checkbox"/>
Leucemia Crónica	<input type="checkbox"/>	Digestivo	<input type="checkbox"/>
Linfoma	<input type="checkbox"/>	Genitourinario	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>	Tejidos Blandos	<input type="checkbox"/>
		Bacteremia	<input type="checkbox"/>
		Otros	
Especificar el tipo de infección:			
Tratamiento empírico inicial		Duración del tratamiento días	
Ceftazidima/aminoglucósido	<input type="checkbox"/>		
Carbapenem/aminoglucósido	<input type="checkbox"/>	Duración Hospitalización	
Cefepime/aminoglucósido	<input type="checkbox"/>		
Motivo de egreso		Modificación del tratamiento	
Mejoría	<input type="checkbox"/>	si	<input type="checkbox"/>
Defunción	<input type="checkbox"/>	no	<input type="checkbox"/>
Duración de la neutropenia		Número de neutrófilos	
< 7 días	días	<100	<input type="checkbox"/>
7-14 días	días	101-500	<input type="checkbox"/>
> 14 días	días	501-1000	<input type="checkbox"/>
		1001-3000	<input type="checkbox"/>
Especificar antibiótico adicional		Cultivos	
		Si	<input type="checkbox"/>
		no	<input type="checkbox"/>
Sitio de cultivo		Bacteria aislada	

## IX.-RESULTADOS.

De un total de 291 pacientes ingresados en el servicio de Hematología, 66 expedientes de pacientes con enfermedad hemato-oncológica, cumplieron con los criterios de inclusión para ser analizados (22.6%). Gráfica 1

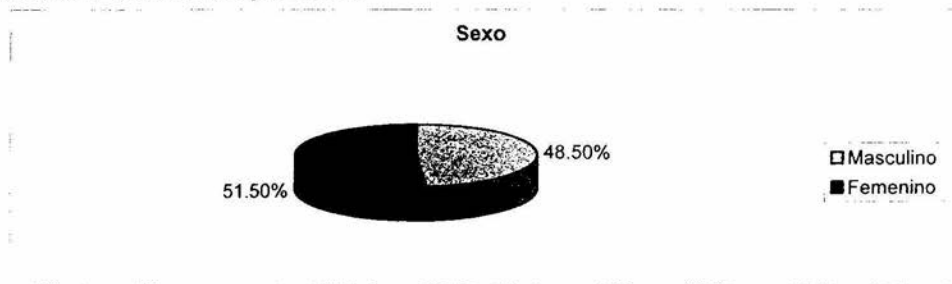
Gráfica 1 Pacientes Incluidos



De los 66 pacientes en la distribución por sexo, 34 (51.5%) fueron mujeres y 32 (48.5%) hombres (Gráfica 2)

La edad promedio fué de 34 años, con un rango de 16 a 88 (DS +/- 13.6). Los días de hospitalización variaron en rango mínimo de 4 días y máximo de 63 días, promedio de 20.5 días (DS +/- 12.95).

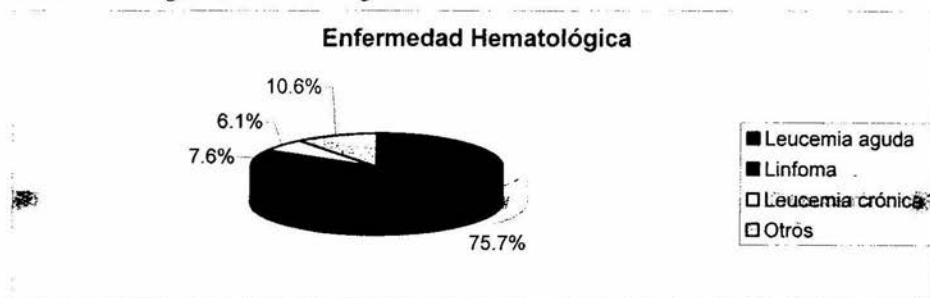
Gráfica 2 Distribución por Genero



\*Fuente: Libreta de ingresos y egresos del servicio de Hematología del 2003.

El diagnóstico hematológico mas común fué la leucemia aguda (linfoblástica o mieloblástica) con 50 casos (75.7%), el linfoma (Hodking y No Hodking) 5 (7.6%), leucemia crónica 4 (6.1%) y 7 (10.6%) otras patologías hematológicas (Gráfica 3).

Gráfica 3 Diagnóstico Hematológico.



Respecto al sitio con probabilidad de infección al ingreso de pacientes neutropénicos, el aparato respiratorio fué más afectado en 43.9% (29 pacientes); el genitourinario 18.2% (12 pacientes), bacteriemia 16.7% (11 pacientes), digestivo 13.6% (9 pacientes), y finalmente 7.6% (5 pacientes) infección de tejidos blandos (Gráfica 4).

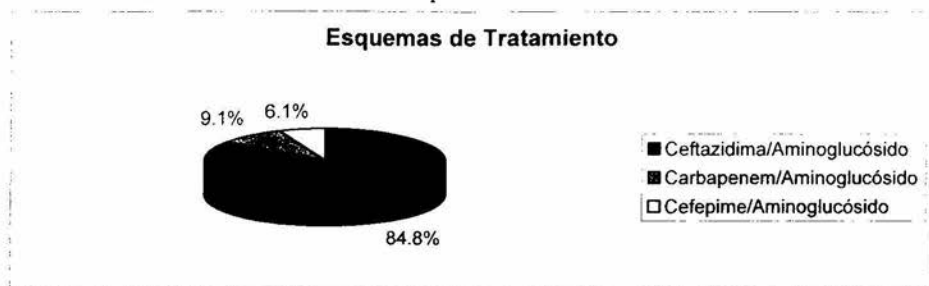
Gráfica 4 Aparato o sistema con Infección documentada o sospecha de la misma



El tratamiento empírico inicial en pacientes neutropénicos con fiebre consistió en ceftazidima/aminoglucósido en 84.8% (56 pacientes), carbapenem/aminoglucósido en 9.1% (6 pacientes) y 6.1% (4 pacientes) cefepime/aminoglucósido (Gráfica 5)

La duración promedio del tratamiento empírico inicial en todos los pacientes fué de 11.4 días, un mínimo de 4 a un máximo de 21 días (DS +/- 4.65).

Gráfica 5 Tratamiento Antibacteriano Empírico Inicial



En los 56 pacientes manejados con ceftazidima/aminoglucósido, la leucemia aguda fue el diagnóstico hematológico que representó el porcentaje mayor de casos con un 75% (42), el linfoma 7% (4), leucemia crónica 5% (3) y otras patologías 13% (7). La leucemia aguda representó el 83% (5) de pacientes del grupo carbapenem/aminoglucósido y 75% (3) del grupo cefepime/aminoglucósido. Pacientes manejados con ceftazidima/aminoglucósido, 46 (82%) fueron egresados por mejoría, y 10 (18%) fallecieron; los otros dos grupos de tratamiento no presentaron defunciones, el 100% de los casos fueron egresados por mejoría (Tabla I).

Tabla I Tratamiento empírico inicial en pacientes neutropénicos febriles.

Variables		Esquemas de Antibióticos Empíricos Iniciales			total
Antibiótico inicial	Ceftazidima aminoglucósido	Carbapenem/ aminoglucósido	Cefepime/ aminoglucósido		
No.	56	6	4		66
Sexo M/F	27/29	4/2	1/3		
Edad en años	16-88 años Promedio 36.79 DS +- 16.59	15-39 años Promedio 26.83 DS +- 8.35	21-44 años Promedio 26.83 DS +- 10.14		
Días Hospitalización	4-63 días Promedio 24.8 DS +- 14.85	7-40 días Promedio 24.6 DS +- 12.6	15-36 días Promedio 30 DS +- 10.03		
Duración del Tratamiento	4-21 días Promedio 12.5 DS +- 5.33	7-40 días Promedio 12.4 DS +- 4.15	12-19 días Promedio 15.0 DS +- 2.94		
Diagnóstico	Leucemia aguda	42 (75%)	5 (83%)	3 (75%)	
	Leucemia crónica	3 (5%)		1 (25%)	
	Linfoma	4 (7%)	1 (17%)		
	Otros	7 (13%)			
Sitio Infección	Respiratoria	25 (44%)	3 (50%)	1 (25%)	29
	Digestiva	7 (13%)	1 (16.6%)	1 (25%)	9
	Genitourinaria	10 (18%)	1 (16.6%)	1 (25%)	12
	Tejidos Blandos	5 (9%)			5
	Bacteremia	9 (16%)	1 (16.6%)	1 (25%)	11
Egreso	Mejoría	46 (82%)	6 (100%)	4 (100%)	56
	Defunción	10 (18%)			10

Como se describe previamente, la infección respiratoria fué la más común en los diferentes grupos de manejo empírico (gráfica 5 y tabla I) En el tratamiento a base de ceftazidima/aminoglucósido 25 (44%) fueron de infección respiratoria (30% presentó mejoría y fallecieron 14%), 7 (13%) en el tracto digestivo (egresados por mejoría), 10 (18%) infección genitourinaria (16% mejoría y 2% defunción) y 9 (16%) con bacteremia (mejoría del 16% y defunción 2%) (Tabla I y II). La mejoría en los otros grupos de tratamiento de los casos con infección respiratoria fué del 100% (Tabla II). La evolución clínica final de los diferentes sitios de infección en relación a los grupos de tratamiento con carbapenem o cefepime más aminoglucósido se muestra en la tabla II.

Tabla II Tratamiento empírico inicial y evolución clínica final

Variable	Ceftazidima/aminoglucósido N= 56 (%)		Carbapenem/aminoglucósido N= 6 (%)		Cefepime/aminoglucósido N= 4 (%)	
	Mejoría	Defunción	Mejoría	Defunción	Mejoría	Defunción
<b>Sitio infección</b>						
Respiratorio	17 (30%)	8 (14%)	3 (50%)		1 (25%)	
Digestivo	7 (13%)		1 (16.6%)		1 (25%)	
Urosepsis	9 (16%)	1 (2%)	1 (16.6%)		1 (25%)	
Tejidos Blandos	5 (9%)					
Bacteremia	8 (14%)	1 (2%)	1 (16.6%)		1 (25%)	
<b>Duración de la neutropenia</b>						
< 7 días	10 (18%)	3 (5%)	3 (50%)			
7 a 14 días	29 (52%)	4 (7%)	2 (33.3%)		3 (75%)	
> 14 días	7 (13%)	3 (5%)	1 (16.6%)		1 (25%)	
<b>Número neutrófilos</b>						
<100	15 (27%)	7 (13%)	4 (67%)		3 (75%)	
101-500	25 (44%)	3 (5%)	2 (33%)		1 (25%)	
501-1000	5 (9%)					
1001-3000	1 (2%)					
<b>Modificación Tratamiento</b>						
Ninguno	20 (36%)	9 (16%)	5 (83%)		3 (75%)	
Fluconazol	10 (18%)					
Metronidazol	8 (14%)					
Vancomicina	5 (9%)	1 (2%)	1 (17%)		1 (25%)	
Clindamicina	3 (5%)					

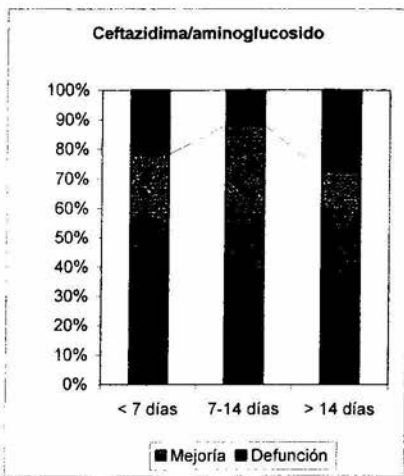
A mayor duración en la neutropenia se presenta incremento en la morbilidad y mortalidad, en esta investigación la respuesta al tratamiento con ceftazidima/aminoglucósido, en base a la duración de la neutropenia, con riesgo intermedio (7-14 días) 52% (29) de pacientes tuvieron una respuesta clínica final por mejoría y 7% (4) de mortalidad; con riesgo bajo (< 7 días) 18% (10) fueron egresados por mejoría y 5% (3) por defunción; y en el grupo de riesgo alto (>14 días) 13% (7) por mejoría y 5% (3) defunciones (Grafica 6). El grupo de tratamiento con carbapenem/aminoglucósido todos los pacientes se egresaron por mejoría, 50% (3) con riesgo bajo, 33.3% (2) con riesgo intermedio y 16.6% (1) riesgo alto.



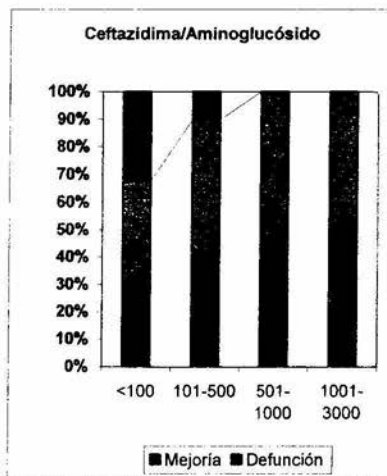
Finalmente, los cuatro pacientes manejados con cefepime/aminoglucósido, 75% (3) con riesgo intermedio y 25% (1), fueron egresados por mejoría (Tabla II)

En relación a los niveles de neutrófilos y la evolución clínica final, los pacientes tratados con ceftazidima/aminoglucósido, 71% (40) que tuvieron neutropenia severa o muy severa (<500) fueron egresados por mejoría y 18% (10) fallecieron, no se presentaron defunciones con cuentas de neutrófilos mayores a 500 (Gráfica 7). Todos los pacientes manejados con carbapenem o cefepime en combinación con aminoglucósido presentaron neutropenia <500, sin embargo no tuvieron defunciones y fueron se egresados por mejoría (Tabla II).

Gráfica 6 Evolución clínica final en base a duración de neutropenia y respuesta al manejo empírico inicial



Gráfica 7 Evolución clínica en base a la severidad de neutropenia y respuesta al manejo empírico inicial



Respecto a la respuesta al manejo empírico inicial con ceftazidima/aminoglucósido, 51% (29) presentaron mejoría sin modificación del tratamiento y 31% (17) mejoraron cuando se agregó o cambio el manejo inicial, esto incrementó a 82% (46) la mejoría global (Tabla III), de los 27 casos en quienes se realizó modificación en el tratamiento, doce (44%) se justificaron por cultivos y los restantes por sospecha clínica de infección agregada al foco infeccioso primario, el antibiótico más empleado fue fluconazol en 10 pacientes (cinco casos justificados por cultivo); metronidazol en 8; vancomicina 6 (tres casos justificados por cultivo); nueve pacientes (16%) en quienes no se realizó la modificación al tratamiento fallecieron y un caso donde el cambio de antibiótico se realizó con patógeno documentado falleció (Tabla II y Gráfica 8). Pacientes manejados con carbapenem/aminoglucósido, 67% (4) mejoraron con el tratamiento inicial y 33% (2) con modificación del manejo, pacientes con cefepime/aminoglucósido 50% (2) mejoraron con el manejo inicial y 50% (2) con modificación del tratamiento (Tabla III).

Tabla III Respuesta al tratamiento empírico inicial.

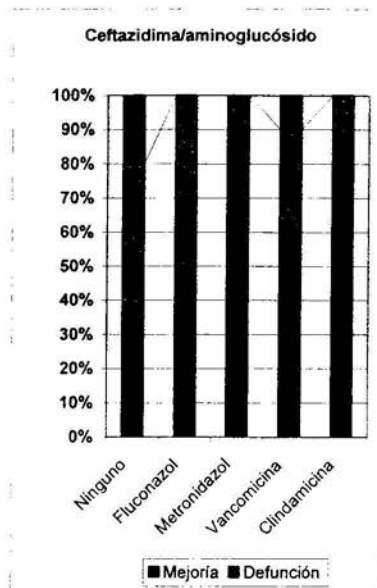
Variable	Ceftazidima/Ag N = 56 (%)	Carbapenem/Ag N = 6 (%)	Cefepime/Ag N = 4 (%)
Mejoría	29 (51%)	4 (67%)	2 (50%)
Mejoría modificación tratamiento	17 (31%)	2 (33%)	2 (50%)
Defunción	10 (18%)		

\* Ag= aminoglucósido

Tabla IV Patógenos identificados en tratamiento empírico inicial

Antibiótico inicial	Bacteria	Mejoría	Defunción
Ceftazidima/ aminoglucósido	Ninguna	35	9
	<i>B. cepacia</i>	1	
	<i>Candida sp</i>	5	
	<i>C. freundii</i>	1	
	<i>E. coli</i>	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	
	<i>S. epidermidis</i>		1
	<i>S. hominis</i>	1	
	<i>S. Maltophilia</i>	1	
SUBTOTAL		46	10
Carbapenem/ Aminoglucósido	Ninguna	5	
	<i>S. epidermidis</i>	1	
SUBTOTAL		6	
Cefepime/ Aminoglucósido	Ninguna	2	
	<i>B. cepacia</i>	1	
	<i>S. epidermidis</i>	1	
SUBTOTAL		4	
TOTAL		56	10

Gráfica 8 Antibióticos adicionales o alternativos al manejo empírico inicial



Referente a la toma de cultivos para identificar el agente microbiológico, se realizaron en 44 (66.7%) pacientes y no se realizaron en 22 (33.3%) pacientes.

De los 44 pacientes cultivados, el policultivo (hemocultivo, urocultivo, esputo y coprocultivo) en 23 (34.8%), hemocultivo en 10 (15.2%), esputo 3 (4.5%), secreción 3 (4.5%), urocultivo 3 (4.5%) y en 2 casos (3%) coprocultivo. El patógeno causante de infección en pacientes con neutropenia y fiebre se documentó en 15 (23%) pacientes. En pacientes que recibieron manejo con ceftazidima/aminoglucósido, en doce se documentó el patógeno, *Candida sp* en 5 casos, *Staphylococcus epidermidis* 3 casos, *Burkholderia cepacia* 2 casos, y *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus hominis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, cada una con un caso (Tabla IV). Pacientes tratados con carbapenem/aminoglucósido, un solo caso se documentó *S. epidermidis* y los tratados con cefepime/aminoglucósido un caso *S. epidermidis* y otro *B. cepacia* (Tabla IV). De los 15 pacientes con identificación microbiológica, 14 fueron egresados por mejoría, uno por defunción, el cual tuvo bacteremia por *S. epidermidis*, que no respondió a la modificación al tratamiento con vancomicina (Tabla II y IV).

La *Candida sp* fue aislada de esputo en 3 casos y urocultivo en 2 casos, el *Staphylococcus epidermidis* se aisló en hemocultivos en los tres casos, *B. cepacia* también se aisló de hemocultivos, *Citrobacter freundii* se aislo de hemocultivo, *E. coli* de urocultivo, *P. aeruginosa* de esputo, *S. hominis* de hemocultivo, y *S. maltophilia* de secreción (Gráfica 9).

Gráfica 9 Número Patógenos por Sitios de Cultivo



Finalmente el promedio de duración del tratamiento, en el grupo manejado con ceftazidima/aminoglucósido fu de 12.5 días (DS +/- 5.3), para carbapenem/aminoglucósido 12.4 días (DS +/- 4.15) y cefepime/aminoglucósido 15 días (DS +/- 2.94). En los tres grupos de tratamiento el promedio en días de hospitalización fué el doble de la duración del tratamiento, esto probablemente condicionado por la morbilidad asociada en pacientes hemato-oncológicos (Tabla I)

## X.-DISCUSION.

Los pacientes con padecimientos hemato-oncológicos, especialmente aquellos con leucemias agudas, tienen un riesgo alto de morbilidad y mortalidad. Akova y cols., realizaron un análisis multivariado donde encontraron que a mayor edad, leucemia aguda como tipo de cáncer subyacente y neutropenia persistente afectan en forma adversa la respuesta al régimen de antibióticos inicial. La edad promedio en los diferentes tipos de tratamiento empírico inicial en la presente investigación no fue mayor a 36 años, esta varía en los diferentes estudios realizados a nivel mundial<sup>1,2,3</sup>; la leucemia aguda como diagnóstico hematológico fué el más común en un 75% de los casos, Mustafa y cols.<sup>61</sup>, reportaron una presentación cercana al 90%, otras series reportan rangos del 60 al 90%.

Debido a que la infección es la principal causa de mortalidad, la fiebre debe ser considerada como un signo que pone en peligro la vida. En los pacientes con neutropenia en ocasiones no se identifica el sitio de infección debido a la disminución en la respuesta inflamatoria. En los estudios reportados a nivel internacional como los de Pizzo y cols.<sup>4</sup>, Freifeld<sup>8</sup> y cols., no se identifica foco infeccioso en aproximadamente dos tercios de los casos, en el presente trabajo se realizó la documentación microbiológica en 23% (15) pacientes, dato inferior a lo referido en la literatura.

Klassen y cols.<sup>67</sup>, reportan una incidencia de bacteriemia entre 10 a 24%. La identificada en el análisis de casos fué de 16.7%. En 6 de 11 pacientes con bacteremia se documentó el patógeno causante de infección, con defunción de un caso, los cinco restantes no se identificó microorganismo.

El sitio de infección más frecuente fué el de vías respiratorias bajas con 29 pacientes (43.9%), mayor a los reportado en la literatura mundial, Scrap y cols.<sup>2,67</sup> refieren una incidencia del 0.5-10%, y otros autores tienen presentaciones similares.

Respecto a los patógenos causantes de infección en pacientes con neutropenia, varían de un centro hospitalario a otro, sin embargo en las dos últimas décadas los Gram positivos considerados con menor virulencia, especialmente los estafilococos coagulasa negativos, han presentado un incremento (Scrap y cols.<sup>67</sup>). Las bacterias Gram positivos fueron 4 y los Gram negativos 6 y 5 casos etiología micótica. *Cándida sp* fue el patógeno más común con 5 casos (3 esputo y 2 urocultivo), el *Staphylococcus epidermidis* fué documentado en tres casos por hemocultivo, *B. cepacia* 2 casos en hemocultivo, *C. freundii* un caso hemocultivo, *S. hominis* un caso de hemocultivo, *P. aeruginosa* un caso de esputo, *S. maltophilia* secreción de herida y *E. coli* un caso de urocultivo, en forma retrospectiva es difícil establecer si fueron causantes de infección, contaminación de las muestras, o en algunas infección nosocomial.

En estudios se ha probado la eficacia y seguridad del manejo con un solo antibiótico, sin embargo en los últimos años con el incremento en la resistencia de los patógenos a los antibacterianos se ha sugerido que el sinergismo con dos fármacos es una alternativa de elección para disminuir la resistencia, morbilidad y mortalidad asociada a la infección.

Furno y cols., en un meta-análisis de las combinaciones de fármacos muestran diferentes porcentajes de éxito en erradicar las infecciones, la combinación de ceftazidima/aminoglucósido es la mas usada, sin embargo el rango de respuesta a la mejoría es amplio variando del 50 a 90% de los pacientes, mejores resultados se obtienen con los esquemas que utilizan carbapenem/aminoglucósido o cefepime/aminoglucósido donde la cobertura antibacteriana se incrementa con porcentajes de éxito entre 70 a 95%, y disminución en el número de patógenos resistentes.

En el presente estudio la respuesta al tratamiento por grupo de manejo antibacteriano empírico inicial el esquema ceftazidima/aminoglucósido incluyo 56 pacientes, 82%(46) fueron egresados por mejoría (29 casos con el tratamiento empírico inicial y 17 con modificación del manejo) y la mortalidad se presentó en 10 casos (18%). El segundo grupo de tratamiento con carbapenem/aminoglucósido incluyo 6 pacientes, la evolución favorable clínica final fué de mejoría en el 100% de los casos (4 sin modificación del tratamiento y 2 con modificación). Finalmente el tercer grupo de tratamiento a base de cefepime/aminoglucósido tuvo 4 pacientes, el porcentaje de evolución favorable por mejoría del 100% de los pacientes (2 pacientes con modificación del tratamiento).

Scrap y cols.<sup>2,67</sup>, reportan una mortalidad que varía del 4 a 6%, la mortalidad total en nuestro estudio fue del 15%. En base a la duración de la neutropenia, Rolston y cols.<sup>6</sup> refieren que pacientes con duración < 7 días tienen una respuesta del 95%, comparado con 35 a 38% de respuesta > 14 días. En nuestro estudio la duración de la neutropenia igual o mayor a 7 días se presentó en 50 (75%) pacientes, donde 7 casos (10.6%) fallecieron. En pacientes tratados con ceftazidima/aminoglucósido donde la neutropenia duró más de siete días la mortalidad fué del 12%, los otros dos grupos de tratamiento no tuvieron defunciones. Adicionalmente el número de pacientes con neutropenia severa o muy severa (<500) fué de 60 casos (90.9%), donde se presentaron las defunciones. Solo en pacientes manejados con ceftazidima/aminoglucósido presentaron 10 (18%) defunciones. Erman Mustafa y cols.<sup>57</sup>, en pacientes tratados con ceftazidima/aminoglucósido encontraron mortalidad del 2% y con cefepime/aminoglucósido del 5%, otros estudios reportan resultados similares; evidentemente en nuestro estudio la mortalidad fué mayor a la reportada en la literatura en pacientes tratados con ceftazidima/aminoglucósido, en los otros grupos de tratamiento no presentaron defunciones, que puede reflejar a estos como superiores al manejo más común, sin embargo el número de casos fué menor.

Los datos obtenidos indican que los esquemas que incluyeron un carbapenem (Imipenem o meropenem) o cefepime más aminoglucósido fueron superiores como tratamiento empírico inicial en el paciente neutropénico febril, sin embargo hay que tomar con reserva estos resultados ya que hay diferencia significativas en el tamaño de las muestras, y tampoco contamos con la morbilidad condicionada por la patología hemato-oncológica.

## XI.-CONCLUSIONES.

De acuerdo a lo encontrado en el presente estudio y lo reportado a nivel de la literatura mundial se concluye:

- ❖ El manejo con carbapenem/aminoglucósido como manejo empírico inicial en el paciente neutropénico febril fué superior, ya que presentó mejoría el 67% de los casos y cuanto este requirió modificación la mejoría se incremento al 100%, no presentando defunciones. Cefepime/aminoglucósido también fué una alternativa adecuada con mejoría del 100%, cabe destacar que el número de casos en cada grupo fue pequeño.
- ❖ El uso de ceftazidima/aminoglucósido indicado como manejo empírico inicial en el paciente neutropénico febril fué el más empleado, presentó mejoría el 51% de los pacientes, y con modificación del tratamiento la mejoría se incrementó al 82% de pacientes, sin embargo la mortalidad fué del 18%. Se concluye que este esquema también es una alternativa viable, sin embargo se debe vigilar adecuadamente a los pacientes para detectar en forma oportuna cuando requieran modificación del tratamiento o aparición de resistencias.
- ❖ También se concluye que la combinación de antibióticos en forma adecuada se justifica, para producir cobertura antibacteriana contra Gram negativos y positivos, ya que son los patógenos identificados cuando se realiza la documentación microbiológica.

En base a lo anterior se pueden realizar las siguientes sugerencias:

- 1) No realizar el uso indiscriminado de la combinación de tratamiento empírico como rutina de manejo para pacientes neutropénicos con fiebre.
- 2) En la decisión del tratamiento antibacteriano empírico inicial, individualizar cada paciente con neutropenia y fiebre en base a:
  - a) Nivel de riesgo del paciente para infección en base a la neutropenia y duración de la misma.
  - b) Epidemiología local.
  - c) Patrones de resistencia bacteriana y potencial desarrollo de resistencia a largo tiempo.
  - d) Considerar las alternativas de tratamiento antibacteriano disponibles.

## XII.-BIBLIOGRAFÍA.

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et. al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 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. *NEJM* 1999; 341 (12):893-897.
5. Hathorn JW and Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evaluation of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl 2):S256-65.
6. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;29:515-21
7. Mendelson M. Fever in the immunocompromised host. *Emer Med Clin North Am* 1998; 16(4): 761-779.
8. Freifeld AG, Walsh TJ and Pizzo PA. Infections in the cancer patient. En *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, edited by Vincent T. De Vita Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. Fith Edition 1997 E.U., 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*, 1998; 92(8): 2629-2640
10. Dinauer MC., Lekstrom-Himes JA. And Dale DC. Inherited neutrophil disorders. *Hematol* 2000;1:303-322.
11. Lekstrom-Himes JA. and Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *NEJM* 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. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-259.
13. James RN. Comtemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:495-502.
14. Zinner SH. Changing epidemiology of infectious in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 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 comparasion of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *NEJM* 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 RI. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients con cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999;29:503-507.



19. Tice AD.. Outpatient parenteral antibiotic therapy for fever and neutropenia. *Infect Dis Clin North Am.* 1998; 12(4):963-977.
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. *J Infect Dis* 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. *NEJM* 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. *Antimicrob Agen Chemother.* 1998: 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. *Antimicrob Agen Chemother.* 2001: 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-spectrum 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. *Clin Infect Dis* 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) *J Antimicrob Chemother* 1998; 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, severely neutropenic adults. *Antimicrobi Agen Chemother* 1998;42(4):849-856.
30. Kerr K.G. The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1999;44: 587-591.
31. Epstein JB and Chow AW. Oral complications associated with immunosuppression and cancer therapies. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:901-923.
32. Bouza E and Muñoz P. Monotherapy versus combination therapy for bacterial infections. *Med Clin North Am* 2000;84(6):13571387
33. Acar JF. Antibiotic synergy and antagonism. *Med Clin North Am* 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. *Press 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). *J Clin Gastroenterol.* 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 of 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. *Curr Op Infect Dis* 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, doble-blind trial. *J Clin Oncol* 2000;18(21):3690-3698.
47. Eriksson. Comparason of effects of amphotericin b deoxycholate infused over 4 o 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322(7286):579-582.
48. Mandell GL. Update in infectious diseases. *Ann of Inter Medi* 2001;135(10):897-905.
49. Guillian M and Blair J. Caspofungin. *Drugs* 2001;61(8):1121-1129.
50. Zaidi YI, et.al. Quinolone resistanse in neutropenic patients: the effect of prescribing policy in the uk and pakistan. *Clin Lab Haematol* 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. *Haematol* 2001;115(1):46-52.
52. Tjan-Heijnen VCG, et.al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use de ciprofloxacin and roxithromicin in small cell lung cancer patients: an eortc double blind placebo controlled phase iii study. *Annals of Oncol* 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 trimethropin-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, Flaverio AD, Marion P, et.al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologics malignancies: a randomized, placebo, controlladed, 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. *BJH* 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. Comparasion of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical teratment of high-risk patients with febrile neutropenia: a prospective, randomized, muticenter 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. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2(4):
64. Elliot MW. Pulmonary infiltrates in the inmunocompromised: diagnoses and menegement. *Thorax.* 2002; 2(suppl 2):
65. Niederman MS. Appropriate use of antimicrobial agents: Challenge and strategies for improvement. *Crit Care Med* 2003; 31(2):
66. Kontoyiannis DP, Mantadakis E and Samonis G. Systemic mycoses in the inmunocompromised host: an updated in the antifungal therapy. *J Hosp Infect* 2003, 53(4): 243-258
67. Gencer S., Salepci T. and Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect* 2003, 47(1):1-10