

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY  
MEDICAL CENTER, I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO PROFILÁCTICO DE  
ANTIMICROBIANOS EN NEUTROPENIA GRAVE Y SU IMPACTO EN  
LA INCIDENCIA DE INFECCIONES EN PACIENTES CON  
TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS Y PACIENTES  
CON TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS MALIGNOS**

**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:  
**DRA. YVETTE NEME YUNES**

ASESOR DE TESIS:  
**DR. ENRIQUE GÓMEZ MORALES**

PROFESOR TITULAR:  
**DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ**

CENTRO MEDICO  
**ABC**

MÉXICO, D.F.

2005.

0347851



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

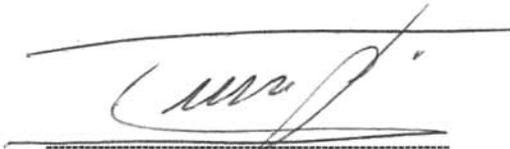
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



---

DR. ENRIQUE GOMEZ MORALES  
ASESOR DE TESIS.  
HEMATOLOGÍA.  
CENTRO MÉDICO ABC



---

DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ  
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA  
CENTRO MÉDICO ABC  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA UNAM



---

DR. JOSÉ J. ELIZALDE DE GONZÁLEZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN MÉDICA  
CENTRO MÉDICO ABC  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Yvette Neme Yunes.

FECHA: 19-09-05

FIRMA: Yvette Neme

A mis padres.

A todos los que a lo largo de mi vida me han ayudado a llegar hasta donde  
ahora estoy y a ser quien soy.

"A slender acquaintance with the world must convince every man that actions,  
not words, are the true criterion of the attachment of friends."  
George Washington.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Francisco Moreno y a los maestros que me han ayudado en mi formación. Por el apoyo y la confianza.

Al Grupo de Trasplantes del Centro Médico ABC; Dra. Elizabeth Sánchez, Dr. Manuel Morales Polanco, Dr. Edgar Murillo y en especial al Dr. Enrique Gómez, por la paciencia y la enseñanza.

Al Dr. Carlos Moreno, Jefe del Departamento de Laboratorio Clínico del Centro Médico ABC, a Margarita Cebada y a todo el personal del laboratorio por el apoyo brindado para la realización de esta tesis.

## ÍNDICE

I.	HIPÓTESIS.	7
II.	MARCO TEÓRICO.	7
	a. Introducción general.	
	b. Tendencia actual.	
III.	JUSTIFICACIÓN.	15
IV.	OBJETIVOS.	16
	a. Objetivo primario.	
	b. Objetivos secundarios.	
V.	PROPUESTA DE DISEÑO.	16
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS.	16
	a. Población incluida.	
	b. Grupos de tratamiento.	
	c. Protocolo de inclusión.	
	d. Protocolo de estudio y manejo en el paciente con fiebre.	
	e. Protocolo de cuidados del enfermo en quimioterapia intensiva y/o el régimen de acondicionamiento	
	f. Protocolo de neutropenia y fiebre.	
	g. Criterios de inclusión.	
	h. Criterios de éxito/fracaso.	
VII.	VARIABLES.	20
	a. Dependientes.	

b. Independientes.	
VIII. RESULTADOS.	21
IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.	31
X. BIBLIOGRAFÍA.	34

## **I. HIPÓTESIS**

¿Es útil el uso de ciprofloxacino profiláctico en todos los pacientes con trastornos hematológicos malignos y en protocolo de trasplante de células hematopoyéticas que cursan con neutropenia grave?

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **a. Introducción general.**

De acuerdo al registro Internacional de Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH) <sup>1</sup>, en las últimas tres décadas se han realizado más de 40,000 trasplantes en todo el mundo y aproximadamente 18,000 ocurrieron en los Estados Unidos de Norteamérica, con un propósito curativo. Se incluyen niños y adultos con trastornos hematológicos, neoplasias, síndromes de inmunodeficiencia congénita, deficiencia congénita de enzimas y enfermedades autoinmunitarias <sup>2</sup>. El pronóstico en pacientes sometidos a TCH ha mejorado gradualmente en los últimos veinticinco años debido a la suma de varios factores que incluyen: la mejor selección de pacientes, la introducción de regímenes de intensidad reducida, el mejor control de calidad en bancos de sangre, la introducción de factores de crecimiento hematopoyéticos, el uso de nuevos agentes antimicrobianos, antimicóticos y antivirales, así como al desarrollo de estrategias para optimizar su uso y los avances en las medidas de control de infecciones.

Desafortunadamente, a pesar de ello, las citopenias pos quimioterapia son comunes y la reconstitución inmunológica continúa siendo lenta, lo cual coloca a los pacientes en un alto riesgo para desarrollar infecciones tempranas en el curso del trasplante <sup>1</sup>. En este y otros grupos de pacientes que cursan con neutropenia grave, las infecciones han sido y continúan siendo la principal causa de morbilidad, con un 50% (20 a 60%) y una mortalidad que oscila entre un 10-38% <sup>2,3</sup>.

En los pacientes con trastornos hematológicos malignos que reciben quimioterapia citotóxica intensiva, al igual que en los pacientes sometidos a

TCH, además de cursar con citopenias, es usual que presenten daño en la mucosa del tracto intestinal y respiratorio (mucositis), así como también requieren del uso de catéteres venosos centrales prolongados, los cuales constituyen las vías de entrada para microorganismos infecciosos <sup>4</sup>.

En general, son tres los factores que en estos pacientes interactúan para determinar el riesgo de infección: el estado neto de inmunosupresión del paciente, la exposición del paciente a patógenos y la presencia de daño a órganos <sup>5</sup>. La reconstitución inmunológica pos quimioterapia intensiva de manera natural se lleva a cabo en tres fases comenzando en el día 0 (día del trasplante). La fase I abarca del trasplante hasta el día +30 pos trasplante; la fase II incluye de los días 30 a 100 pos trasplante y la fase III o tardía, inicia a partir del día +100 pos trasplante.

El presente trabajo se ubicará en la primera fase. Durante la fase I, los pacientes tienen dos factores de riesgo críticos para el desarrollo de infecciones, mielodepresión con neutropenia grave prolongada y disrupción de la barrera mucocutánea, lo que resulta de los regímenes de preparación y de los accesos vasculares. Esto facilita que la flora bacteriana oral, gastrointestinal y cutánea sean la principal fuente de infección. Por tanto, las infecciones en esta etapa suelen cursar con fiebre asociada a neutropenia, definiendo así a estos enfermos con "neutropenia y fiebre". En esta condición el tratamiento antimicrobiano suele ser empírico <sup>6</sup>, ya que solamente se identifica al agente causal en un 47-49.6% de los casos y se documenta el sitio de la infección clínicamente apenas en un 10% de los enfermos <sup>10-11</sup>.

El papel de la neutropenia como el principal defecto en estos enfermos fue descrito por Bodey en 1966 <sup>38</sup> al demostrar que a medida que la cifra de neutrófilos se reducía a menos de  $0.5-0.1 \times 10^9/L$  la incidencia de infección grave, el número de días con antibióticos, y el número de días con fiebre aumentaba. Describió que existe una correlación entre la incidencia de infección y la intensidad y duración de la neutropenia. Así la incidencia de infección es del 14% si la cifra de neutrófilos es de  $0.5 \times 10^9/L$ , y aumenta de 24-60% cuando la cifra de neutrófilos es menor de  $0.1 \times 10^9/L$ . Además,

describió que la duración de la neutropenia, si se prolonga más de 5 semanas, se asocia a infección en el 100% de los enfermos. La relevancia del estudio de Bodey es que define a la cifra de  $0.5 \times 10^9/L$  neutrófilos como el punto de corte para determinar la relación con el aumento en la incidencia y gravedad de infecciones y sobretodo se complica más cuando la duración de la neutropenia supera los 10 días.

La aparición de fiebre, definida como una temperatura oral igual o mayor a  $38.3^\circ C$  o una temperatura igual o mayor a  $38^\circ C$  por más de una hora,<sup>7</sup> asociada con neutropenia grave, definida como una cuenta de neutrófilos  $<$  de  $0.5 \times 10^9/L$  o  $<$   $0.1 \times 10^9/L$  ó con una disminución esperada a  $<$  de  $0.5 \times 10^9/L$ <sup>8</sup> es la primera manifestación de una infección bacteriana que potencialmente pone en peligro la vida. En este contexto es habitual, que entre el 47 al 70% de los casos, no se identifique una fuente de infección<sup>7,8,9,10,11</sup>. Aunque por otra parte, se describe que cuando existe bacteremia, lo que ocurre entre el 20 a 62% de los enfermos<sup>2,8,9</sup>, la causa más frecuente es la infección por microorganismos gram-positivos, principalmente el *Streptococo viridans*, en un 62%-68% de los casos<sup>2,12</sup>.

A diferencia de lo que sucede en la actualidad con las infecciones por microorganismos gram-positivos, la incidencia de bacteremias por gram-negativos es apenas del 33.3%. Esta experiencia fue diferente de finales de los 60's hasta principios de los 80's, cuando no se empleaban los antibióticos profilácticos, ya que los bacilos gram-negativos eran los principales microorganismos causantes de infección en los pacientes neutropénicos, con una incidencia que llegaba hasta el 92%<sup>12</sup>.

Esta transición en el espectro de las infecciones en los pacientes neutropénicos se considera multifactorial<sup>45</sup>. Los principales factores identificados son, el empleo de antimicrobianos profilácticos, el uso de accesos venosos centrales por tiempo prolongado<sup>50</sup> y el intenso daño a la mucosa debido al tratamiento citotóxico<sup>47</sup>.

Desde entonces, se han propuesto distintas formas para reducir la adquisición de nuevos microorganismos y también estrategias para suprimir a

los patógenos que potencialmente pueden colonizar a los pacientes <sup>20,38</sup>. Así, se introdujeron los sistemas de aire con flujo laminar y los antibióticos orales para lograr la descontaminación intestinal selectiva, respectivamente <sup>4</sup>. Con este último objetivo, se aplican antibióticos como las quinolonas, colistina y cotrimoxazol que tienen la capacidad de suprimir las enterobacterias intestinales sin suprimir la flora anaeróbica <sup>48</sup>. Imre y col (1995) informa incluso una recuperación de neutrófilos más rápida cuando la profilaxis es con ciprofloxacino en comparación con cotrimoxazol <sup>49</sup>. A pesar de estas medidas y de los estudios que se han realizado para investigar la eficacia de las mismas en la prevención de la ocurrencia de infecciones, Hathorn (1995) demostró que la medida que ha mostrado la mayor eficacia es la más simple: práctica de lavado de manos <sup>34</sup>.

Por tanto, se ha propuesto que la profilaxis basada en quinolonas disminuye el riesgo de infección por bacilos gram-negativos de un 17-39% a un 0-11% en pacientes neutropénicos sometidos a quimioterapia citotóxica para trastornos hematológicos malignos y trasplante de médula ósea <sup>16, 35, 36</sup>, situación que en particular resulta atractiva en este escenario, al ser estos enfermos susceptibles a neutropenias graves y prolongadas. En base a esto, en una encuesta realizada en Estados Unidos se reportó una incidencia del 45% en el uso de quinolonas profilácticas de forma rutinaria en los pacientes sometidos a quimioterapia <sup>35</sup>.

Sin embargo, aunque es ampliamente utilizada, en la práctica hospitalaria el empleo de profilaxis antimicrobiana en pacientes con neutropenia grave que se encuentran afebriles resulta controversial en la prevención de infecciones causadas por bacilos gram-negativos <sup>4,12,13,40</sup>. Ya que, varios estudios <sup>15,28</sup> argumentan que los datos que apoyan dicho uso son limitados y que, aunque se ha reportado que puede disminuir el número de bacteremias en neutropenia grave, el porcentaje de eventos fatales relacionados a infección no disminuye; en contraposición con otros estudios en los que se ha visto que desde que comenzó la administración profiláctica de antibióticos en pacientes neutropénicos, ha disminuido de manera considerable la incidencia de bacteremias por microorganismos gram-negativos <sup>41,42</sup>.

En un meta-análisis, Engels (1998) concluyó que la profilaxis con quinolonas disminuye la incidencia de infecciones pero no la mortalidad, y que, aunque ésto pudiera traducir una disminución en la morbilidad, la presencia de fiebre y por lo tanto, la necesidad de antibióticos empíricos no se reduce <sup>26</sup>. Gafter-Gvili (2005), en otro meta-análisis, concluyó que la profilaxis con quinolonas disminuye el riesgo de muerte asociada a infección en un 62% además de los episodios febriles, e infecciones clínica y microbiológicamente documentadas <sup>27</sup>. En ninguno de los dos estudios se observó un aumento en la resistencia a quinolonas, pero también en ambos se concluyó que el período de tiempo estudiado probablemente fue muy corto para permitir la emergencia de microorganismos resistentes <sup>26,27</sup>.

Por otro lado, la mayoría de los estudios de profilaxis antimicrobiana en pacientes neutropénicos no ha disminuído la necesidad de antibióticos parenterales empíricos de amplio espectro, a pesar de la disminución en la incidencia de infecciones documentadas. De la misma forma, la experiencia del grupo EORTC <sup>16</sup> sugiere que la eficacia profiláctica de las quinolonas puede verse afectada por el aumento en la prevalencia de resistencia a éstas.

Bajo este contexto, autores como Rozenberg-Arska et al 1985; Dekker et al 1987; Young 1987, Cometta et al 1994; Yeh et al 1999, investigaron que el uso de ciprofloxacino en la prevención de infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, paradójicamente, en lugar de producir beneficios, favoreció la emergencia de organismos resistentes a la ciprofloxacina, de manera preocupante . Por tanto, la emergencia de cepas resistentes a ciprofloxacino ha sido acumulada y ha llevado a la propuesta de no emplear profilaxis con este antibiótico <sup>28,44,46</sup>.

La controversia se acrecienta toda vez, que los pacientes neutropénicos con fiebre son una población heterogénea, con factores de riesgos variables entre los que se incluyen la respuesta a la terapia inicial, el desarrollo de complicaciones médicas serias y la mortalidad <sup>14</sup>.

Así, Pizzo (1993), Rubin (1988) y Talcott (1992) han realizado estudios que sugieren que los pacientes que presentan fiebre asociada a neutropenia grave pueden ser estratificados de acuerdo a la duración estimada de la misma y a la presencia o ausencia de otras condiciones subyacentes <sup>9, 15, 17</sup>.

Las siguientes características definen a los pacientes de riesgo bajo:

- Edad menor de 60 años.
- Estado de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) bueno.
- Cuenta de neutrófilos mayor a  $100\text{cel}/\text{mm}^3$ .
- Cuenta de monocitos mayor a  $100\text{cel}/\text{mm}^3$ .
- Hallazgos normales en radiografía de tórax.
- Pruebas de función hepática y renal dentro de rangos normales.
- Duración de neutropenia menor a 7 días.
- Resolución de neutropenia esperada antes de 10 días.
- Ausencia de infección intravenosa del sitio del catéter.
- Evidencia temprana de recuperación de la médula ósea.
- Malignidad en remisión.
- Temperatura máxima menor a  $39^{\circ}\text{C}$ .
- Ausencia de alteraciones neurológicas o mentales.
- Ausencia de síntomas de enfermedad.
- Ausencia de dolor abdominal.
- Ausencia de comorbilidad (Cirugía reciente, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, episodio de neutropenia y fiebre previo).

Talcott (1992), Rubenstein (1995) y Freifeld (1999) determinaron que los pacientes que carecen de estas características tienen un riesgo alto de complicaciones médicas y mortalidad <sup>7,17,18</sup>. Concluyen que los pacientes en riesgo bajo pueden ser tratados empíricamente con antibióticos vía oral durante los episodios de neutropenia y fiebre, sin necesidad de ser hospitalizados.

En base a los resultados de estos estudios <sup>7,17,18</sup>, y al no existir un consenso en cuanto al uso de antibióticos profilácticos en pacientes con neutropenia grave, se podría prescindir de los mismos en el grupo de pacientes

con un riesgo bajo de complicaciones y mortalidad asociadas a fiebre durante el periodo de neutropenia grave.

#### **b. Tendencia actual.**

Resultado de la experiencia internacional, con base a la transición de las complicaciones infecciosas en los enfermos neutropénicos, se creó la necesidad de modificar los esquemas de antimicrobianos profilácticos. Una alternativa evaluada por Loule, Bow y col.<sup>19</sup> fue la combinación de rifampicina con ofloxacina, aprovechando la actividad que tiene la primera contra el estreptococo viridans y el estafilococo coagulasa negativo, además de la descontaminación selectiva producida por la quinolona, a pesar de la alta efectividad mostrada inicialmente, surgió la presencia de resistencia a rifampicina, lo que podría a mediano plazo limitar su eficacia, además que estudios en animales, documentaron que dicha combinación quinolona-rifampicina promovía el desarrollo de infección por enterococos<sup>16</sup>.

Los esquemas que incluyeron a la eritromicina no mostraron, mayor eficacia contra gram-positivos<sup>20,21</sup>. Los esquemas a base de roxitromicina y penicilina obtuvieron los mejores resultados, sin embargo se documentó una creciente resistencia a la penicilina<sup>22,23</sup>. El estudio del grupo EORTC (1994) demostró una disminución en los episodios de neutropenia y fiebre y de bacteremias por estreptococos, en los pacientes que recibieron la combinación de penicilina y una quinolona<sup>24</sup>.

La vancomicina en profilaxis ha tenido resultados variables, con una discreta disminución de bacteremias causadas por microorganismos gram-positivos, sin lograr un impacto en la supervivencia, ni en los costos. Su uso es controvertido, debido al posible desarrollo de resistencia<sup>25</sup>.

Se resume que la práctica de profilaxis antimicrobiana permite reducir la incidencia de infecciones por gram-negativos o positivos, de acuerdo al espectro antimicrobiano elegido, se documentan menos bacteremias, lo que puede reducir el uso de antimicrobianos, la estancia hospitalaria y la mortalidad. A pesar de la menor incidencia de infecciones, no reduce el empleo

de antimicrobianos intravenosos empíricos en los episodios febriles. Además, puede favorecer la emergencia de infecciones resistentes a antimicrobianos.

Las recomendaciones actuales orientan al uso de profilaxis antimicrobiana en los sujetos con alto riesgo de infección, cuando existen factores de riesgo asociados, ya que los beneficios son mayores que el costo, los efectos adversos son mínimos, al igual que el desarrollo de resistencia antimicrobiana <sup>27</sup>.

Las infecciones en los enfermos sometidos a quimioterapia citotóxica intensiva o un trasplante, para tratar a una enfermedad maligna continúan siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad hospitalaria. Por tanto, en el caso de que se decida utilizar antibióticos profilácticos en pacientes con neutropenia grave, es recomendable guiarse por los criterios de riesgo, los patógenos prevalentes y su susceptibilidad antibiótica.

De los conceptos establecidos se define, que:

1. La falta de terapia antimicrobiana profiláctica incrementará la incidencia de microorganismos gram-negativos en el periodo crítico pos quimioterapia y/o trasplante, lo que puede poner en riesgo la vida del enfermo.

2. El empleo de antimicrobianos y la flora habitual del Centro Médico ABC podría tener patrones de resistencia o sensibilidad no definidos, al no existir antecedente al respecto.

3. Al iniciar el Centro Médico ABC un programa de TCH y quimioterapia intensiva para trastornos malignos, crea la oportunidad de evaluar la práctica que debe llevarse a cabo en estos enfermos que tendrán neutropenia grave, de duración prolongada y con características de alto riesgo para infección.

4. La situación anterior permite evaluar en un ensayo clínico, los resultados en el uso profiláctico o no de antimicrobianos en esta población de enfermos.

5. Con base a los resultados de este ensayo, se podrá determinar la mejor práctica clínica que deberá llevarse en estos enfermos y definir las políticas del hospital en este rubro.

### **III. JUSTIFICACIÓN.**

El Centro Médico ABC es una institución de asistencia privada, que atiende a enfermos que solicitan su atención, cumpliendo con criterios por el tipo de enfermo y su grado de complejidad como un Hospital de alta especialidad. Se atienden enfermos con patologías de medicina interna y cirugía e incluyen la atención de enfermos con trastornos malignos y programas de trasplante. Cada médico por tanto utiliza criterios diferentes en su práctica clínica y no existe un consenso en cuanto al uso o no de antibióticos profilácticos, llegándose a utilizar en ocasiones de manera indiscriminada con lo cual se aumenta el riesgo de crear resistencias. Recientemente, con el apoyo de las autoridades se creó un comité para realizar procedimientos de quimioterapia intensiva y de trasplante de células hematopoyéticas, lo que permitió la protocolización de la atención de estos enfermos.

La guías del "mejor tratamiento" que se aplique en nuestra institución deben ser evaluadas en base a patrones locales de infección y de resistencia.

Ante la controversia que existe sobre los beneficios y riesgos del uso profiláctico de antimicrobianos, se presenta este proyecto de investigación clínica comparativo entre el uso de antimicrobiano o no, para tratar de establecer con base a sus resultados las mejores políticas que podrían ser útiles a los programas de quimioterapia intensiva y/o trasplante, de este Hospital. Al compararse con la experiencia de otras Instituciones, obtenidas de la literatura.

## **IV. OBJETIVOS**

### **a. Objetivo primario**

Comparar la utilidad del uso o no uso de ciprofloxacino como profilaxis en todos los pacientes con trastornos hematológicos malignos que cursaron con neutropenia grave.

### **b. Objetivos secundarios**

1. Investigar la incidencia de infecciones en cada grupo de pacientes.
2. Determinar los agentes causales de infección, así como la resistencia a antimicrobianos en cada grupo de acuerdo a la sensibilidad de los microorganismos cultivados.
3. Identificar los principales factores de riesgo y compararlos con la literatura, para establecer la clasificación de riesgo de nuestros enfermos. (ver marco teórico).

## **V. PROPUESTA DE DISEÑO**

Estudio experimental, ambiepectivo, transversal.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **a. Población incluida**

Se revisarán los expedientes clínicos de los enfermos con trastornos hematológicos malignos que ingresaron al programa de quimioterapia combinada intensiva y/o TCH del Centro Médico ABC a partir del segundo semestre del 2002 y cursaron con neutropenia grave. Los enfermos ingresaron a un programa secuencial que incluía quimioterapia combinada en dosis altas y posteriormente consolidación con TCH, avalado por el comité de ética y de TCH del Centro Médico ABC, todos los enfermos con un seguimiento mayor a 40 días, para el periodo de evaluación (etapa crítica del procedimiento) fase I. (2002-2005).

## **b. Grupos de tratamiento**

Se dividirá a los pacientes en dos grupos. El primer grupo de pacientes estará constituido por los pacientes a los que se les administró ciprofloxacino como profilaxis (Grupo A). El segundo grupo se constituirá por los pacientes a los que no se les administró antibiótico profiláctico o bien, a los que se les administró un antibiótico distinto a ciprofloxacino (Grupo B). Se documentarán las infecciones evidenciadas ya sea por clínica o por microbiología.

## **c. Protocolo de inclusión**

Para iniciar el esquema de quimioterapia intensiva y/o TCH, los enfermos son sometidos a un protocolo de elegibilidad, en el que se incluyen: erradicación de focos sépticos mediante exudado faríngeo, coprocultivo (opcional), urocultivo y estudios de imagen como senos paranasales, radiografía de tórax y ultrasonido abdominal (valoración por maxilofacial, otorrinolaringología, colon y recto en caso de síntomas, gineco-obstetricia si lo amerita el caso), además de evaluación de otros parámetros de laboratorio y gabinete.

Un cirujano coloca el catéter venoso central a permanencia y se maneja de acuerdo a las políticas de la clínica de catéter venoso central del hospital por personal con entrenamiento en éste.

Se procede al inicio de quimioterapia intensiva secuencial y/o el régimen de acondicionamiento para el trasplante, definidos como días menos, con una duración de 4 a 8 días, de acuerdo al protocolo específico por enfermedad.

### Esquemas de quimioterapia

- a) Leucemia linfóide: HyperCVAD
- b) Leucemia mieloide: Ara C/Ida (7/·)
- c) Mieloma múltiple: C-VAD
- d) Consolidación para leucemias: Ara C dosis altas y VP16, IDA o Novantrona (4/3).

## Esquemas del régimen de acondicionamiento para trasplante

- a) Leucemias de riesgo habitual: BuCy 2 o BuCy/Flu
- b) Leucemias de riesgo alto: BuCy VP16
- c) Mieloma múltiple: Melfalan 140-200
- d) Linfomas: BEAM
- e) Leucemias refractarias: Bu Cy2, Thio, Flu, GAT

Todos los enfermos sometidos a quimioterapia lo recibieron en el hospital y de acuerdo al protocolo de tratamiento del régimen de acondicionamiento, algunos enfermos fueron cuidados de manera ambulatoria a partir del día + 2, mientras que otros permanecieron en el hospital hasta la recuperación de la neutropenia.

### **d. Protocolo de estudio y manejo en el paciente con fiebre**

A todo enfermo incluido en el protocolo, se realiza en caso de fiebre: hemocultivos seriados de ambas vías de catéter venoso central y de vía periférica, se realiza coprocultivo, urocultivo, radiografía de tórax "portátil". Adicionalmente, se evalúan todos los coprocultivos tomados a los enfermos, para determinar las características de la flora bacteriana de los pacientes que presentaron infección y compararlas con los que no la tuvieron, se analizará la flora bacteriana de los enfermos con trastornos hematológicos malignos que cursaron con neutropenia grave, se describirá el protocolo de tratamiento convencional junto con el esquema de descontaminación selectiva de tubo digestivo y se hará una correlación clínica entre los enfermos que cursaron con fiebre y neutropenia y su asociación con el tipo de infección (sitio de presentación, microorganismo aislado, régimen de tratamiento antimicrobiano profiláctico empleado, evidencia de resistencia a antimicrobianos y la evolución clínica) y su incidencia en cada uno de los grupos.

Posteriormente se analizarán por separado a los pacientes en protocolo de TCH en comparación con los pacientes sometidos a quimioterapia combinada intensa.

#### **e. Protocolo de cuidados del enfermo en quimioterapia intensiva y/o el régimen de acondicionamiento**

- ❖ Quimioterapia intensiva: Aislamiento estricto
- ❖ Trasplante: Cuarto con sistema HEPA
- ❖ Enjuagues bucales con solución salina o bicarbonato y con clorhexidina (oral B gingivitis).
- ❖ Dieta baja en bacterias (alimentos cocidos o asados, se pasan por el horno de microondas antes de ingerir). Agua embotellada (marca Santa María) y jugos pasteurizados.
- ❖ Adición de fármacos para evitar colonización de oportunistas (Cándida, virus de herpes simple, microorganismos gram-negativos)
- ❖ Antibióticos utilizados en protocolo para profilaxis:
  - Itraconazol 100 mg VO cada 12 hs
  - Ciprofloxacino 250mg/12h a partir del día previo al inicio de la quimioterapia.
  - Trimetoprim con sulfametoxazol. 2tab c/12h, por 4 a 6 días (sólo se aplica a enfermos sometidos a trasplante, para evitar *Pneumocistis carinii*, hasta el día -3 (tres días antes del trasplante).
  - Aciclovir 250mg/m<sup>2</sup> desde el día +1.

#### **f. Protocolo de neutropenia y fiebre**

En caso de presentar fiebre se inicia el protocolo de antibióticos de amplio espectro de acuerdo con las guías de "neutropenia y fiebre" de 2002 <sup>6</sup>.

#### **g. Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 16 años y menores de 75 años con diagnóstico de trastorno hematológico maligno que recibieron quimioterapia combinada intensiva o en protocolo de TCH y que se espera que cursen con neutropenia grave.

#### **h. Criterios de éxito/fracaso**

Se definen en base a ausencia o presencia de infección "definida por la presencia de fiebre" durante el periodo de neutropenia grave.

### **VII. VARIABLES**

#### **a. Variable dependiente**

Desarrollo de infección, definida clínicamente como fiebre acompañada de escalofríos o mediante el desarrollo de microorganismos en cultivo.

Fiebre: temperatura oral igual o mayor a 38.3° C o una temperatura igual o mayor a 38 ° C por más de una hora.

Bacteremia: Fiebre y/o escalofríos + hemocultivo positivo.

#### **b. Variables independientes**

Neutropenia grave: cuenta de neutrófilos < de  $0.5 \times 10^9/L$  o una disminución esperada a < de  $0.5^9/L$ .

#### **c. Variable de confusión**

Diarrea: definido como evacuaciones líquidas > 500cc/día. (Manifestación de mucositis).

## VIII. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 11 pacientes en protocolo quimioterapia combinada intensiva secuencial y TCH. Se revisaron los expedientes del archivo clínico del Centro Médico ABC de dichos pacientes documentándose un total de 18 episodios de neutropenia grave.

El 63% de los 11 pacientes corresponden a mujeres y el 37% a hombres. El 36% (n=4) con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, 36% (n=4) con leucemia mieloide aguda, el resto con los diagnósticos de linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, y mielodisplasia con una incidencia de 9% cada una. Las edades, diagnóstico y comorbilidades se describen en la siguiente tabla:

SEXO (episodios)	EDAD (años)	DIAGNOSTICO	COMORBILIDAD
Mujer (2)	17	LLA*	Ninguna
Mujer (1)	24	LMA-M4**	Gastritis. Sobrepeso
Mujer (1)	28	LH***	Ninguna
Mujer (5)	30	LLA-L2*	Ninguna
Mujer (1)	47	LLA-preB*	Hipotiroidismo
Mujer (3)	57	LMA-M4***	Artritis reumatoide
Mujer (3)	70	LMA-M7***	Glaucoma
Hombre (2)	48	LLA-preB*	Ninguna
Hombre (4)	52	MM**+ amiloidosis	Ninguna
Hombre (1)	61	SMD***	Obesidad, intolerancia a carbohidratos
Hombre (3)	61	LMA-M2**	Ninguna

\* Leucemia linfocítica aguda. \*\*Leucemia mieloide aguda. \*\*\*Linfoma Hodgkin. \*\* Mieloma múltiple. \*\*\* Mielodisplasia.

De los 26 ciclos de tratamiento aplicados a este grupo de enfermos con trastornos hematológicos malignos, fueron 15 para quimioterapia combinada intensiva y 11 para trasplante. Se documentaron sólo 18 episodios de neutropenia grave, de alto riesgo, 12 episodios (80%) en los enfermos sometidos a quimioterapia combinada intensiva y 6 episodios (54.5%) en los enfermos sometidos a TCH.

Como esquema de quimioterapia se usó:

- Arabinósido C e idaurubicina por tres ciclos.
- Ara C en dosis altas con VP16 o mitoxantrona por cinco ciclos.
- Adriamicina, citarabina, vincristina, y dexametasona en cuatro ciclos.
- Vincristina, adriamicina y dexametasona tres ciclos.

Como régimen de acondicionamiento se emplearon:

- BuCy 2 en uno
- BuCy2 VP16 en dos
- BEAM en uno
- BuCy Flu en cuatro
- BuCy Flu ATG en dos
- Melfalan 140 en uno.

Tres procedimientos de trasplante se realizaron de manera ambulatorios, el resto se realizó en el hospital.

Los criterios de alto riesgo, que reunían estos enfermos fueron:

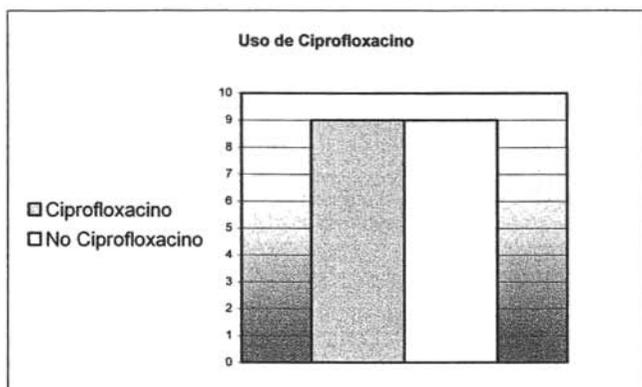
-Tres de los 11 pacientes (27%) fueron mayores de 60 años, lo que corresponde a 8 (45%) episodios.

-De los 18 episodios, el 66.6% presentó neutropenia grave mayor a los siete días, sin evidencia de recuperación temprana de la médula ósea, 88.8% en el grupo A y 33.3% en el grupo B.

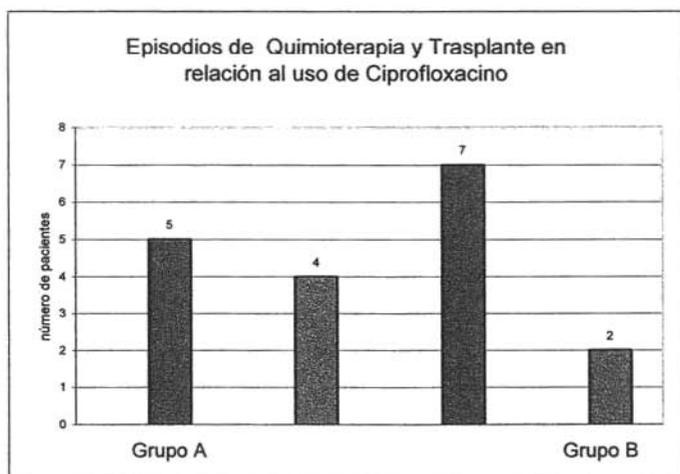
-Todos los enfermos tuvieron  $< 0.1 \times 10^9/L$  neutrófilos durante los episodios.

- En el 55% de los episodios, se documento actividad de la malignidad primaria.

De los 18 episodios de neutropenia grave observados, en nueve se empleó la ciprofloxacina como antibiótico profiláctico (Grupo A) y en los otros nueve no se utilizó (Grupo B).



La distribución del tratamiento quimioterapia versus trasplante asignados a cada grupo de profilaxis o no, en los sujetos con neutropenia grave se muestra a continuación:



Se documento infección temprana en cuatro episodios (44.4%) del grupo A y en cuatro episodios (44.4%) del grupo B.

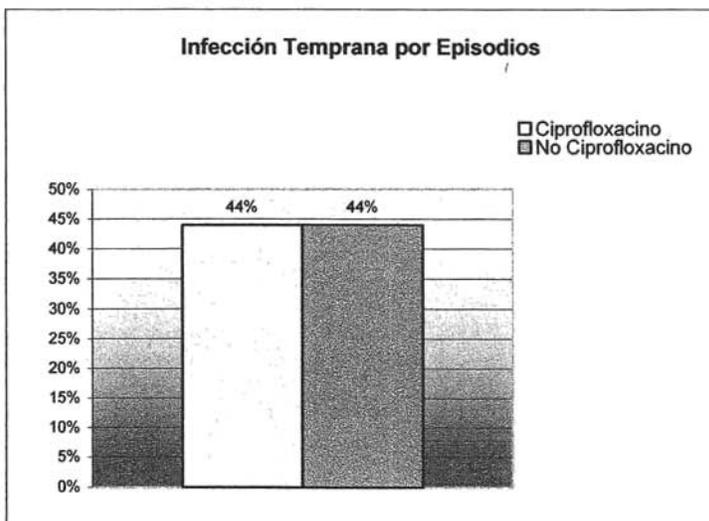
Las infecciones fueron clínicamente documentadas:

### Grupo A.

- Absceso inguinal.
- Diarrea.
- Infección de catéter venoso central.
- Neumonía.

### Grupo B.

- Dos eventos de diarrea.
- Dos eventos de bacteremia.
- Dos infecciones de vías respiratorias.
- Cistitis.
- Diarrea.



En total se documentaron 12 infecciones tempranas, la más frecuente del tracto gastrointestinal (33%). De éstas, 4 correspondieron al grupo A (33%) y 8 al grupo B (67%).

Infección Clínica	Grupo A	Grupo B	Total
Gastrointestinal	1	3	4 (33%)
Respiratoria	1	2	3 (25%)
Bacteremia	0	2	2 (16%)
Tejidos blandos	1	0	1
Catéteres	1	0	1
Genitourinario	0	1	1

Se aislaron 9 microorganismos, 5 en el grupo A (55%) y 4 en el grupo B (45%). De éstos, uno en el grupo A (20%) y dos en el grupo B (50%) fueron gram-negativos.

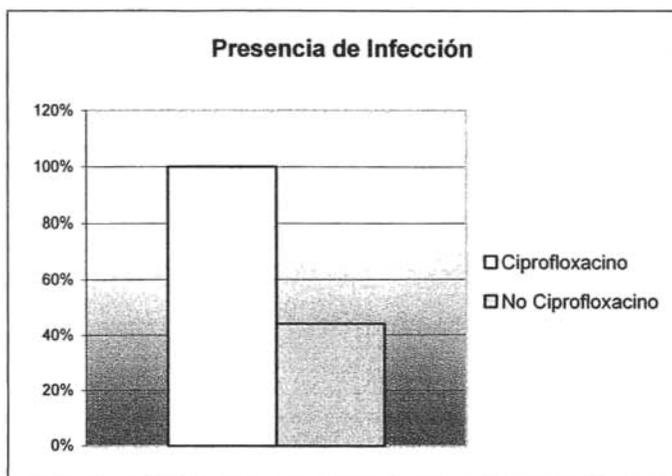
Microorganismo	Grupo A	Grupo B	Total
<i>E. coli</i> *		1	1
<i>Pseudomonas</i> *	1		1
<i>Enterococo</i> **	1		1
<i>S. epidermidis</i> **	2		2
<i>C. difficile</i> **	1	2	3
<i>Acinetobacter</i> *		1	1

\*Gram-negativos

\*\*Gram-positivos

Durante el curso clínico de los enfermos sometidos a quimioterapia intensiva o trasplante en el momento de la neutropenia grave se documentaron los siguientes hallazgos:

En el grupo A se documentó infección en el 100% de los episodios (9) contra 44% de los episodios (4) en el grupo B.



De estas infecciones el 78% (n=11) en el grupo A y 22% (n=2) en el grupo B se presentaron con fiebre. Solamente en 2 de los episodios del grupo A (22.2%) no se encontró evidencia clínica o microbiológica de infección.

### Grupo A.

Se documentaron por clínica 14 procesos infecciosos, en siete episodios.

-Neutropenia y fiebre sin foco aparente y con cultivos negativos en 2 episodios.

-Flebitis.

-Faringoamigdalitis.

-Tres episodios con bacteremia.

-Dos episodios con diarrea.

-Herpes labial.

-Infección de vías urinarias.

-Absceso perianal.

-Periodontitis.

-Celulitis en codo.

El índice de infecciones por paciente es de 2.

## Grupo B.

Se documentaron 8 infecciones por clínica, en los cuatro episodios.

- Cinco episodios con diarrea.
- Faringoamigdalitis.
- Bacteremia.
- Absceso anal.

El índice de infecciones por paciente es de 2.

En total se documentaron 22 infecciones de las cuales 36% fueron gastrointestinales, catorce correspondientes al grupo A (63%) y 8 al grupo B (36%).

<b>Infección</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Total</b>
<b>Gastrointestinal</b>	3	5	8 (36%)
<b>Tejidos Blandos</b>	4	1	5 (22%)
<b>Bacteremia</b>	3	1	4 (18%)
<b>Respiratorio</b>	1	1	2 (9%)
<b>Fiebre</b>	2	0	2 (10%)
<b>Genitourinario</b>	1	0	1 (4%)

Catorce de las 22 infecciones (63%) se documentaron por microbiología, 8/14 (57%) en el grupo A con 6 por gram-negativos (75%) y 6/8 (43%) en el grupo B con 4 por microorganismos gram-negativos (66%).

Microorganismo	Grupo A	Grupo B	Total
<b>E. coli*</b>	5	2	7
<b>Enterobacteria*</b>	1	0	1
<b>Eubacterium**</b>	1	0	1
<b>S. epidermidis**</b>	1	1	2
<b>C. difficile**</b>	0	1	1
<b>Klebsiella*</b>	0	1	1
<b>Citrobacter*</b>	0	1	1

\*Gram-negativos \*\*Gram-positivos

Dividiendo los grupos en trasplante y quimioterapia combinada intensiva se encontró lo siguiente:

En el grupo A se presentó infección en el 4/4 (100%) de los episodios de trasplante y en 5/5 (100%) de los episodios de quimioterapia, mientras que en el grupo B se presentó infección en 2/7 (28%) de los episodios de quimioterapia y en 2/2 (100%) de los episodios de trasplante.

De la flora habitual (cuadro I), la que con mayor frecuencia se comportó como patógena, tanto en infección temprana como en periodo de neutropenia grave, fue la intestinal. Un total de 15 episodios, que incluye E. Coli en ocho, Clostridium en cuatro, Enterococo en dos y Klebsiella uno.

#### **Cuadro I**

a. Flora Intestinal: Anaerobios el 99.9% (bacteroides, clostridios, peptostreptococos, peptococos).

Gram-negativos. E.coli, Klebsiella, proteus, enterococos.

b. Flora de piel: Anaerobios (*Propionibacterium acnes*, granuloso, avidum, peptostreptococo).

c. Flora en mucosa nasal: *Propionibacterium acnes*.

d. Flora de mucosa oral: Bacteroides, prevotella, prophyromonas, campylobacter, fusobacterium, biophila, lactobacilos, propionibacterium, streptococos, peptostreptococos.

e. Flora uretral: Bacteroides, fusobacterium, peptostreptococo, eubacterium, clostridium.

f. Flora de mucosa vaginal: Lactobacilos, cocos anaerobios, bacteroides, prevotella.

g. Flora de conjuntiva: *Propionibacterium acnes*.

Se encontró resistencia a la ciprofloxacina de los microorganismos aislados en ambos grupos de 72.7%; 80% en el grupo A y 66.6% en el grupo B.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como esta descrito, las infecciones ocupan la principal causa de morbilidad en los enfermos con trastornos hematológicos malignos, afectan al 80% de los sometidos a quimioterapia intensiva y al 54% de los enfermos sometidos a TCH, que cursan con neutropenia grave y tienen criterios de alto riesgo.

Los pacientes en este estudio se consideran de alto riesgo <sup>27</sup>, ya que reúnen algunos de estos criterios tales como: ser mayores de 60 años, con trastornos hematológicos malignos activos, sin recuperación temprana, con neutropenia grave y de duración mayor a siete días, con una cuenta de neutrófilos menor a  $0.1 \times 10^9/L$ , en el 100%. Razón por la cual, existe la justificación de aplicar profilaxis antimicrobiana con quinolonas, en este grupo de enfermos, por su riesgo de mortalidad.

A pesar de la falta de consenso y que no se recomiendan por la American Infectious Disease Society <sup>8,27</sup>, las quinolonas son antibióticos ampliamente utilizados en los enfermos con trastornos hematológicos malignos, se emplean en cerca de 50% de los programas debido a que tienen un amplio espectro de cobertura antimicrobiana, una alta biodisponibilidad y tolerancia <sup>16</sup>, además existe el beneficio potencial de reducir las bacteremias por gram-negativas a menos del 20%.

Dos hallazgos relevantes merecen un comentario especial. A diferencia de lo escrito en la literatura de un 10%, en la mayoría de los casos se logró la identificación del origen o agente causal de infección por clínica en el 90% y por microbiología en el 70%. Esto pudiera ser explicado por los patrones de resistencia y también por la falta de apego a las medidas de aislamiento estricto. Ya que se han documentado infecciones clínicamente significativas y episodios de bacteremias por microorganismos resistentes a las quinolonas, <sup>28</sup>, <sup>32</sup> lo que permite documentarlas con más frecuencia.

También se encontró evidencia de infección temprana en casi el 45% de los episodios en ambos grupos, similar a la observación informada por Cullen M y cols. (2005) <sup>35</sup>, hallazgo aparentemente inusual en la literatura, cuyo impacto es alto ya que obliga al empleo de antimicrobianos que modifican la respuesta microbiológica, lo que podría favorecer la emergencia de sobreinfecciones o de resistencia. Los factores de riesgo informados, están presentes en esta etapa crítica, del trasplante.

Se documenta el predominio de las infecciones producidas por bacterias de la flora habitual en 15 de los aislamientos microbiológicos, cinco en la etapa temprana y en 10 del periodo de neutropenia grave, lo que justifica que se procesen los cultivos de flora habitual, en este grupo de enfermos. Llama la atención que la flora habitual fue causante de infección solamente en el 60% de los casos de neutropenia grave cuando en la literatura se describe que hasta un 90% de las infecciones en estos pacientes se deben a microorganismos endógenos <sup>29</sup>. Esto hace suponer que la aplicación de las medidas universales de prevención de infección modificarían los factores externos que contribuyeron al desarrollo de las infecciones documentadas en este estudio

Los microorganismos gram-negativos se documentaron en el 75% de los enfermos que reciben profilaxis con ciprofloxacina y en 66% de los pacientes que no la reciben en comparación con lo informado en la literatura que alcanza el 33% y el 92%, respectivamente.

La resistencia a quinolonas alcanza el 25% (Jones, 1995), en aquellos centros en los que se ha utilizado como profilaxis <sup>30</sup>. En el presente estudio es alarmante la alta resistencia encontrada del 66-80%, incluso en el grupo que no recibió quinolonas. Ésto pudiera explicar la incidencia tan alta de infección por microorganismos gram-negativos en pacientes que recibieron profilaxis (80% contra 11% descrito en la literatura), ya que los patrones de resistencia pueden afectar la eficacia profiláctica <sup>35</sup>. Sin embargo, a diferencia de lo propuesto por Jones (1995) y Ball (1995) <sup>31</sup>, es probable que estos hallazgos reflejen patrones de resistencia ya existentes en el hospital más que ser resultado del

uso de quinolonas como profilaxis, ya que en el grupo que no recibió profilaxis antimicrobiana, se encontró resistencia del 66%.

El objetivo de comparar los episodios de quimioterapia con los de trasplante se debe a que en éste último grupo el acondicionamiento y cuidados para la prevención de infecciones es más estricto, por lo que teóricamente la incidencia de infecciones por contacto tendría que ser menor, que se comprueba en lo general 80% vs 54% de infecciones. Sin embargo, cuando la neutropenia grave se acompaña con factores de alto riesgo, la frecuencia de infecciones en episodios de quimioterapia y trasplante fue igual, independiente del empleo de profilaxis antimicrobiana. A diferencia en el grupo que no recibió profilaxis se observó una mayor incidencia de infección en trasplantados, que debe tomarse con reserva por el pequeño tamaño de la muestra.

La decisión de utilizar antibióticos profilácticos en pacientes con neutropenia grave se debe realizar con base en los patrones locales de infección y resistencia <sup>8</sup>. A pesar del tamaño de la muestra, el impacto de estos hallazgos en la toma de decisiones para el uso de antibióticos es muy relevante. Se puede determinar que existe una alta resistencia a la ciprofloxacina en el Centro Médico ABC, por lo tanto no serían recomendados y, basándonos en las expectativas del estudio, las conclusiones son:

- Los estudios clínicos permiten valorar de una manera apropiada la práctica clínica habitual y permiten establecer políticas de atención, que habrán de modificarse con el tiempo.

- Se concluye el NO utilizar ciprofloxacina como profilaxis en pacientes con neutropenia grave en el Centro Médico ABC, ya que, a diferencia de la literatura que apoya su uso, no se observó una disminución en la incidencia de episodios febriles, infecciones por gram-negativos, infecciones documentadas clínicamente, ni en la necesidad de antibióticos empíricos de amplio espectro.

- Seleccionar adecuadamente a los pacientes de bajo riesgo, para evitar en ellos el uso de antibióticos profilácticos, ya que, de acuerdo con Freifeld <sup>7, 37</sup>,

las quinolonas se pueden utilizar en el esquema de antibióticos empíricos junto con amoxicilina-clavulanato para el manejo de los episodios de neutropenia y fiebre. Lo que se observó en ocho de los veintiséis ciclos de quimioterapia y/o trasplante, incluso con programa ambulatorio de trasplante.

-Buscar estrategias para mejorar las medidas universales de prevención de infecciones como el lavado estricto de manos, cuidados en manejo de catéteres y otros procedimientos invasivos, que disminuirían la incidencia de infecciones tempranas y las documentadas clínicamente.

-El inicio temprano de antibióticos de amplio espectro es el factor más importante que influye en la mortalidad temprana y continúa siendo la piedra angular del manejo inicial del paciente con neutropenia y fiebre, sin importar la profilaxis antimicrobiana usada <sup>33</sup>. En este trabajo no se documentó mortalidad asociada a infección.

-Este trabajo merece una reflexión sobre el impacto del uso de antimicrobianos en la práctica habitual del Centro Médico ABC, ya que con ese índice de resistencia a quinolonas, la probabilidad de fracaso es muy alta, con las repercusiones que esto implica.

-Dado que los patrones de incidencia, resistencia y sensibilidad tienden a modificarse, es conveniente mantener estudios clínicos para reevaluar de manera sistemática las políticas y prácticas de uso de antimicrobianos en el Centro Médico ABC.

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. J.R. Wingard. Opportunistic infections after blood and marrow transplantation (1999). *Transplant Infectious Disease* 1:3-20.
2. Emma C. M. Williamson, Michael R. Millar, Colin G. Steward et al. (1999). Infections in adults undergoing unrelated donor bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology*. 104, 560-568.
3. Elting L., Rubenstein E. Et al (2000). Time to Clinical Response: An Outcome of Antibiotic Therapy of Febrile Neutropenia With Implications for Quality and Cost of Care. *Journal of Clinical Oncology*. Nov; 18(21):3699-3706.
4. H. Grant Prentice, Ian M. Hann, Bernadette Nazareth et al (2001). Oral ciprofloxacin plus colistin: prophylaxis against bacterial infection in neutropenic patients. A strategy for the prevention of emergence of antimicrobial resistance. *British Journal of Haematology*. 115, 46-52.
5. Lum, LG (1987). The kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation. *Blood*. 69:369.
6. Clare A., Harold W. et al (2000). Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Oct 20: 49;RR-10.
7. Alison Freifeld, M.D., Donna Marchigiani, R.N., Thomas Walsh, M.D. et al (2005). A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *NEJM*, 341:5, 305.
8. Walter T Hughes, Donald Armstrong, Gerald P. Bodey et al (2002). Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 34:730-51.
9. Ariffin H et al (2002). Surveillance study of bacteraemic episodes in febrile neutropenic children. *Int J Clin Pract* 01 mayo. 56(4): 237-40.
10. Cherif H, Bjorkholm M et al (2004). A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Clin Infect Dis*. Jul 15;39. Suppl 1:S15-24
11. Nenova IS, Goranov et al (2003). Treatment with fluorated quinolones of febrile neutropenia in patients with hematologic malignancies. *Folia Med (Plovdiv)* 45(1):13-9.

12. Lee DG, Choi SM et al (2002). Selective bowel decontamination for the prevention of infection in acute myelogenous leukemia: a prospective randomized trial. *Korean J Intern Med.* Mar; 17(1):38-44.
13. Daxboeck F, Rabitsch W. et al (2004). Influence of selective bowel decontamination on the organisms recovered during bacteremia in neutropenic patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 01 Agosto; 25(8):685-9
14. Klasterky, Paesmans et al (2000). The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology.* 18;16:3038-3051.
15. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al (1996). Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 4;23:795-805.
16. Bow, Lionel et al (1996). Quinolone-Based Antibacterial Chemoprophylaxis in Neutropenic Patients. Effect of Augmented Gram-Positive Activity on Infectious Morbidity. *Ann of Int Med.* 124;3:183-90.
17. Talcott JA, Siegel RD et al (1992). Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia : a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol.* 10:316-22.
18. Rubenstein EB, Rolston KVI et al (1993). Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer.* 71:3640-6.
19. Loule TJ, Bow EJ et al (1989). Efficacy of quinolones for the prevention of bacteremia in neutropenic rats. *Rev Infect Dis.* 11(suppl 5):1242-3.
20. Pizzo PA, Robichaud KJ et al (1983). Oral antibiotic prophylaxis in patients with cancer: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 102:125-33.
21. Warren RE, Wimperis JZ et al (1990). Prevention of infection by ciprofloxacin in neutropenia. *J Antimicrob Chemother.* 26(suppl F):109-23.
22. Arns DA, Cunha C et al (1998). Early gram-positive bacteremia in BMT recipients: impact of three different approaches to antimicrobial prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.* 21:173.
23. Bochud BY, Eggiman P et al (1994). Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis.* 18 :25-31.
24. Attal M, Schlaifer et al (1991). Prevention of gram-positive infections after bone marrow transplantation by systemic vancomycin : a prospective, randomized trial. *J Clin Oncol.* 9:865.

25. Shay DK, Maloney SA et al (1995). Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis.* 172 :993-1000.
26. Engels E, Lau J., Barza M (1998). Efficacy of Quinolone Prophylaxis in Neutropenic Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 16;3:1179-87.
27. Gafter A, Fraser A et al (2005). Meta-Analysis: Antibiotic Prophylaxis Reduces Mortality in Neutropenic Patients. *Ann Intern Med.* 142:979-95.
28. Cometta A, Calandra T, Bille J, Glauser MP (1994). *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 330(17):1240-1.
29. Mandell, Bennett, Dolin (2000). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone, Inc. 2522-23.
30. Jones RN (1999). Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 29 :495-502.
31. Ball P (1995). Editorial Response: Is resistant *Escherichia coli* bacteremia an inevitable outcome for neutropenic patients receiving a fluoroquinolone as prophylaxis? *Clin Infect Dis* 20 :561-3.
32. Kotilainen P, Nikoskelainen J et al (1990). Emergence of ciprofloxacin resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin. *J Infect Dis;* 161:41-4. 34. Kotilainen P, Nikoskelainen J et al. (1990). Emergence of ciprofloxacin resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin. *J Infect Dis;* 161:41-4.
33. Murphy M. et al (1997). Fluoroquinolone Prophylaxis for the Prevention of Bacterial Infections in Patients with Cancer- Is it Justified? *Clin Infect Dis.* 25:346-7. (correspondencia).
34. Hathorn Jw (1995). A critical Appraisal of antimicrobials for the prevention of infections in immunocompromised hosts. *Hematol Oncol Clin North Am.* 7:1051-1101.
35. Cullen M., Steven N, et al (2005). Antibacterial Prophylaxis after Chemotherapy for Solid Tumors and Lymphomas. *N Engl J Med.* 353:988-98.
36. Bucaneve G., Micozzi A. et al (2005). Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia. *N Engl J Med.* 353:977-87.

37. Kern WV, Cometta A et al (1999). Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med.* 341:312-8.
38. Bodey GP, Buckley M et al (1966). Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 64:328-40.
39. Pizzo PA, Robichaud KJ et al (1982). Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine.* 61:153-65.
40. Young LS (1987). The new fluorinated quinolones for infection prevention in acute leukemia. *Ann Intern Med.* 106:144-46. (editorial).
41. Karp JE, Merz WG et al (1987). Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 106:1-7.
42. Winston DJ, Ho WG et al (1987). Norfloxacin for prevention of bacterial infections in granulocytopenic patients. *Am J Med.* 82:40-6.
43. Dekker AW, Rosenberg-Arska M et al (1987). Infection prophylaxis in acute leukemia: a comparison of ciprofloxacin with trimethoprim-sulfamethoxazole and colistin. *Ann Intern Med.* 106:7-11.
44. Kern WV, Hay B et al (1994). A randomized trial of roxithromycin in patients with acute leukemia and bone marrow transplant recipients receiving fluoroquinolone prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother.* 38:465-72.
45. Kibbler CC, Prentice HG (1999). Pathogen shift in febrile neutropenia. *Current Opinion In Infectious Disease.* 12:351-3.
46. Yeh Sp, Hsueh EJ et al (1999). Oral ciprofloxacin as antibacterial prophylaxis after allo-BMT: a reappraisal. *Bone Marrow Transplantation.* 24:1207-1211.
47. McWhinney PH, Cunningham JM et al (1991). Oral complications of cancer. *British Medical Journal.* 302:848.
48. Rozenberg-Arska M. AW y Verhoef J (1985). Ciprofloxacin for selective decontamination of the alimentary tract in patients with acute leukemia during remission induction treatment: the effect on faecal flora. *Journal of Infectious Diseases.* 152:104-7.

49. Imrie KR, Prince HM et al (1995). Effect of antimicrobial prophylaxis following auto BMT: ciprofloxacin versus co-trimoxazole. Bone Marrow Transplantation. 15:267-70.

50. Lowder JN, Lazarus HM et al (1982). Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheters: changing spectrum of infection. Archives of Internal Medicine. 142:1456-9.