



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y MORTALIDAD ASOCIADA
EN PACIENTES CON NEUTROPENIA GRAVE Y FIEBRE SIN
PROFILAXIS ANTIMICROBIANA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA
PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN DE NOVIEMBRE 2003 A NOVIEMBRE 2007.

T E S I S

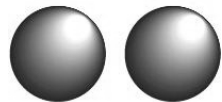
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. NORMA ERÉNDIRA RIVERA MARTÍNEZ

TUTOR: DR. JUAN GERARDO SIERRA MADERO

ASESORES: DR. GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS Y SANTOS
DRA. MARÍA DE LOURDES GUERRERO ALMEIDA
DR. ARTURO GALINDO FRAGA
DR. ERICK CRESPO SOLÍS
DR. ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO
DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO
DRA. ANGELINA VILLASÍS KEEVER



INCMNSZ

MÉXICO, D.F.

2008



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.

Hoja de Firmas

Juan Gerardo Sierra Madero

Tutor de Tesis

Profesor de Infectología y Medicina Interna, UNAM

Jefe de la Clínica de VIH

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán

Guillermo Ruiz Palacios y Santos

Profesor de Infectología y Medicina Interna, UNAM

Jefe del de Departamento de Infectología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán

Luis F. Uscanga Domínguez

Profesor de Medicina Interna, UNAM

Jefe de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán

DEDICATORIA

A Dios:

Por estar siempre a mí lado, por mantenerme bajo su manto cuando las condiciones son adversas, por darme la fe y la esperanza para enfrentar cada día.

A mis padres:

Luis y Herlinda, por su apoyo y amor incondicional, por alentarme siempre a realizar mis sueños y porque su ejemplo de vida es mi guía.

A Néstor:

Por su apoyo incondicional, entereza y por no dejarme flaquear ante ningún obstáculo.

A mis amigos:

Adrián, Suria, Alethese y Audelia, porque con su amistad, comprensión, tolerancia y su ayuda invaluable me impulsaron incansablemente para llevar a término este proyecto.

A mis maestros:

Porque con su ejemplo y enseñanzas han hecho de mí un mejor profesionalista y persona.

A la Dra. Ma. Lourdes Guerrero, Dr. Arturo Galindo y Dra. Beatriz Rulzpalacios:

Por su confianza, guía y apoyo incondicional, porque sin ellos no hubiese sido posible llevar a cabo esta empresa.

Al Depto. de Hematología:

Al Dr. Erick Crespo, Enf. Adriana Rosas López, Dr. Luis Arteaga por su ayuda, apoyo incondicional y por haber creído siempre en este proyecto.

ÍNDICE

• Definición del problema.	1
• Antecedentes.	3
1. Neutropenia grave en pacientes hematológicos.	3
2. Epidemiología de las infecciones durante los eventos de NGF.	4
3. Microorganismos que causan infecciones y sepsis en pacientes con NGF.	5
4. Manejo de pacientes con NGF.	8
5. Resistencia antimicrobiana de los microorganismos aislados durante los eventos de NGF.	9
6. Impacto de la profilaxis en la morbilidad y mortalidad durante los eventos de NGF.	11
7. Estudios de prevalencia de infecciones en neutropenia grave de pacientes con leucemia aguda realizados en México.	13
• Objetivos.	15
○ Objetivo general.	
○ Objetivos específicos.	
• Hipótesis.	16
• Justificación.	16
• Metodología.	18
1. Diseño y población en estudio.	18
2. Criterios de inclusión.	18
3. Criterios de exclusión.	18
4. Definición de variables.	18
5. Definiciones operacionales.	19
6. Tratamiento de soporte y vigilancia.	20

7. Análisis estadístico.	21
8. Identificación y susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados durante los eventos de NGF.	22
• Resultados	23
1. Características generales de la población en estudio.	23
2. Descripción de los eventos de NGF.	24
3. Tipos de infecciones y aislamientos de microorganismos durante los eventos de NGF.	26
4. Choque séptico durante los eventos de NGF.	28
5. Mortalidad durante los eventos de NGF.	28
6. Análisis de sobrevida.	31
7. Patrones de resistencia antimicrobiana en los microorganismos aislados durante los eventos de NGF.	31
• Discusión.	33
• Limitaciones.	38
• Conclusiones.	39
• Bibliografía.	40

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

Una de las principales consecuencias de la quimioterapia en neoplasias sólidas y hematológicas es la neutropenia grave, la cual incrementa la incidencia de las infecciones. ^(1,2)Se ha calculado que, sin medidas preventivas, 48-60% de los pacientes con neutropenia grave definida como neutrófilos $\leq 500 \text{ cel/mm}^3$ y fiebre (NGF) tienen infección, mientras que 16-20% de pacientes con neutropenia profunda (definida como neutrófilos $\leq 100 \text{ cel/mm}^3$) desarrollan bacteriemia. ⁽³⁾

El choque séptico es una complicación grave de la NG inducida por quimioterapia. Desde hace varios años se ha estudiado la utilidad de dar profilaxis antimicrobiana durante el nadir de la quimioterapia para la prevención de complicaciones infecciosas y muerte asociada a infección durante los eventos de NGF. ^(1,4) Previo al uso de antimicrobianos empíricos la mortalidad por infección en los pacientes con NGF inducida por quimioterapia era de 91%. Actualmente se estima que es de 19-55%, cifra aún alta considerando los avances en terapia antimicrobiana. ⁽⁵⁾

El espectro microbiológico de las infecciones en pacientes con NGF ha cambiado en las últimas décadas. En la década de los 50's *Staphylococcus aureus* era el aislado más frecuente. En la década de los 80's los gramnegativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa* causaban 60-70% de las infecciones. A finales de la década de los 90's se hizo evidente el surgimiento de grampositivos, mientras que otros patógenos emergentes en infecciones nosocomiales, como *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia* se agregaron a la lista. ⁽⁶⁾

En México el único estudio que ha evaluado la utilidad de profilaxis con fluoroquinolonas durante la NGF inducida por quimioterapia en pacientes con

leucemia aguda en un hospital con alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas fue realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) y leucemia híbrida (LH), del 2000 al 2003. La mortalidad global reportada fue 34% para LMA y 27% para LH. La mortalidad global secundaria a infección se presentó en 27% (18/68) de los pacientes, 38% (9/24) en pacientes con profilaxis y en 21% (9/44) de los pacientes sin profilaxis. No hubo diferencia en la sobrevida ni efecto en la duración de la hospitalización entre el grupo con y el grupo sin profilaxis antimicrobiana, por lo cual a partir de este estudio en el INCMNSZ se decidió no administrar profilaxis durante el nadir de quimioterapia en neoplasias hematológicas. ⁽⁷⁾El grupo colombiano de Combariza et al. encontraron 54.5% de mortalidad asociada a infección en pacientes con NGF sin profilaxis antimicrobiana, sin embargo en ese estudio no se realizaron pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos. ⁽⁸⁾

La NGF se considera como una emergencia médica que requiere hospitalización inmediata y oportuna para su evaluación y la administración empírica de antibióticos de amplio espectro. ⁽⁹⁾Los factores individuales tales como la exposición previa a antibióticos, la duración de la hospitalización y la profundidad y duración de la neutropenia pueden influir en el desenlace de cada paciente con NGF, por lo que debe investigarse cada caso individualmente para decidir el tratamiento antibiótico inicial. ^(10,11)

Dado que han transcurrido 5 años desde que se estableció en el INCMNSZ la política institucional de no usar profilaxis antimicrobiana durante el nadir en pacientes que reciben quimioterapia, es importante realizar una evaluación de la experiencia en pacientes que recibieron quimioterapia sin profilaxis antimicrobiana y compararlo con el periodo previo.

ANTECEDENTES.

1. Neutropenia grave en pacientes hematológicos.

El tratamiento de las neoplasias hematológicas con regímenes de quimioterapia mielotóxicos ocasiona episodios de neutropenia grave, lo que favorece la aparición de episodios febriles causados por infecciones, en especial bacteriemias, produciendo complicaciones graves y una elevada mortalidad. ⁽¹²⁾

En 1960 Bodey et al. fueron los primeros que reportan la relación que existe entre la gravedad y duración de la neutropenia y el riesgo de infección en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia. Las infecciones en pacientes inmunocomprometidos se han incrementando en número, etiología y complejidad debido a los esquemas de quimioterapia y a la emergencia de microorganismos gramnegativos resistentes a carbapenémicos y grampositivos resistentes a vancomicina durante los eventos de NGF. ⁽¹³⁾

La etiología de las infecciones es frecuentemente desconocida al inicio de los eventos de NGF. El conocimiento de la prevalencia de las bacterias que causan infección en pacientes con NGF es importante ya que el adecuado tratamiento antimicrobiano es de vital importancia. El médico clínico debe tener conocimiento de la susceptibilidad a antibióticos de las bacterias prevalentes en su localidad. ⁽¹⁴⁾

2. Etiología de las infecciones durante los eventos de NGF.

La NGF implica un espectro de síndromes clínicos que van desde episodios de fiebre no infecciosos a infecciones severas que ponen en peligro la vida. Los tipos de infecciones y la susceptibilidad antimicrobiana constituyen la base para la selección de la terapia antibiótica empírica en pacientes con NGF.

Una serie de estudios controlados aleatorizados conducidos por EORTC (European Organization for Research Therapy and Cancer) mostró que durante la década de los cincuentas el principal agente etiológico de las bacteriemias en los pacientes con NGF fue *Staphylococcus aureus*. En las décadas de los sesentas y setentas, las bacterias gramnegativas emergieron como el grupo principal de infección: *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *P. aeruginosa*, siendo esta última la más frecuente y que se asoció con un alto índice de mortalidad. A finales de la década de los ochentas y hasta los noventas las bacterias grampositivas emergieron como los agentes etiológicos principales; el agente infeccioso más común fueron los estafilococos coagulasa negativos, seguido de *Enterococcus* spp. y *S. aureus*.⁽¹⁵⁾ Las causas de este cambio en la epidemiología no han sido claramente identificadas, pero pueden incluir el uso de catéteres intravenosos adicionados con antibióticos, condiciones ambientales locales, la administración de antibióticos específicos como profilaxis, radioterapia y quimioterapia más agresivas, neutropenia más profunda y prolongada, y el cambio del tratamiento empírico en la última década a cefalosporinas de tercera y cuarta generación y carbapenémicos por la presión selectiva de estos antibióticos.^(16,17,18)

Los estudios de Cordonnier et al. en 2005 describieron los principales factores de riesgo para bacteriemia entre pacientes neutropénicos. En infecciones por microorganismos grampositivos dichos factores incluyeron catéteres permanentes,

citarabina a altas dosis que induce mucositis, uso de aminoglucósidos sin glicopéptidos, antifúngicos no absorbibles, diarrea y profilaxis antibiótica. Los principales factores de riesgo para bacteriemias por gramnegativos fueron: fiebre, edad ≥ 45 años, reciente administración de betalactámicos, calosfríos, síntomas urinarios y ausencia de descontaminación intestinal con neomicina. ⁽¹⁸⁾

La mortalidad general de los pacientes con NGF por microorganismos gramnegativos varía entre 10 y 50% en poblaciones de alto riesgo o cuando el agente etiológico implicado es *P. aeruginosa*. El pronóstico de infecciones por bacterias gramnegativas en pacientes neutropénicos es influenciado por el uso de terapia antibiótica adecuada y por la susceptibilidad de la cepa a los antibióticos. ⁽¹⁹⁾

3. Microorganismos que causan infecciones y sepsis en pacientes con NGF.

Las infecciones por microorganismos grampositivos son causadas principalmente por estafilococos coagulasa negativos (SCN) los cuales son uno de los principales componentes de la flora normal de la piel y por años fueron considerados contaminantes. Actualmente son reconocidos como los patógenos más comunes causantes de bacteriemia en pacientes neutropénicos febriles en los hospitales generales. Los estreptococos del grupo viridans son flora normal de la faringe y del tracto gastrointestinal en huéspedes neutropénicos, y el foco de infección originado en estos sitios se asocia con endocarditis. La frecuencia de enterococos se han incrementado como causa de bacteriemias, pero ha cambiado la distribución de especies: las infecciones por *Enterococcus faecium* están aumentando más rápidamente que las infecciones por *E. faecalis*. Están emergiendo cocos grampositivos

patógenos, tales como *Stomatococcus mucilaginosus* y *Leuconostoc* spp., los cuales causan infecciones relacionadas a catéter.

Corynebacterium jeikeium ha sido asociada con endocarditis, bacteriemias asociadas a catéter, lesiones cutáneas e infiltrados pulmonares, *Lactobacillus* spp. causan bacteriemia, endocarditis, meningitis, abscesos intrabdominales y neumonías asociadas con una mortalidad alta (45%). *Rhodococcus equi* ha sido implicado en neumonías con abscesos pulmonares y empiema.

Los gramnegativos, representados principalmente por *P. aeruginosa* y Enterobacteriaceae como *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp., son aún un problema a pesar de una disminución en su incidencia en años recientes, por su tradicional asociación con altos índices de mortalidad y la alarmante aparición de cepas multirresistentes. Los gramnegativos emergentes incluyen *S. maltophilia*, involucrada principalmente en bacteriemias nosocomiales, *Alcaligenes xylosoxidans* y *Burkholderia cepacia*, estas dos últimas relacionadas a sepsis asociada a catéter. *Capnocytophaga* spp. ha sido asociado con bacteriemia en trasplantados de médula ósea con daño severo en la mucosa oral.

Entre los anaerobios, *Fusobacterium nucleatum* causa bacteriemia, faringitis ulcerativa e infiltrados pulmonares por émbolos sépticos. *Leptotrichia buccalis* causa bacteriemia con un daño extenso en mucosas en pacientes severamente inmunosuprimidos. *Clostridium septicum* produce una toxina que induce sepsis y mionecrosis metastásica y es la causa más frecuente de tiflitis en pacientes neutropénicos.

Las micobacterias no causan infecciones usuales en pacientes con neutropenia. Las más típicas son las de crecimiento rápido, especialmente *Mycobacterium chelonae* y *M. fortuitum* implicadas principalmente en infecciones relacionadas a catéter. Sin embargo, el incremento de casos de tuberculosis en pacientes con VIH sugiere que la prevalencia de la infección con micobacterias entre pacientes con neutropenia puede aumentar en el futuro.

Las micosis son infecciones severas en pacientes con neutropenia febril, con una alta incidencia de mortalidad relacionada al retraso en el diagnóstico. *Candida* spp. causa infecciones que van desde lesiones superficiales hasta candidiasis sistémica, la cual en pacientes neutropénicos usualmente produce síntomas inespecíficos. *Aspergillus* spp. es un patógeno frecuente en pacientes con NGF. Causa aspergilosis pulmonar invasiva que puede recurrir después de la resolución clínica; si los hongos persisten en las cavidades pulmonares pueden causar hemorragia pulmonar grave o diseminarse. Dentro de los hongos incluidos como patógenos emergentes, *Fusarium* spp. causa infección diseminada con afección de órganos e invasión de vasos sanguíneos, ocasionando trombosis e infartos similares a los que produce *Aspergillus* spp. *Trichosporon beigeli* y *Blastoschizomyces capitatus* pueden causar infección diseminada y lesiones cutáneas que progresan de nódulos a úlceras, con un alto índice de mortalidad. *Scedosporium apiospermum* y *S. prolificans* producen esofagitis, sinusitis, neumonía, osteomielitis, meningitis e infecciones diseminadas. Están resurgiendo nuevas especies de hongos clásicos tales como: *Candida krusei*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. dubliniensis* y *C. guilliermondii*.

Las infecciones virales son frecuentes en pacientes con leucemia y linfoma, pero se asocian con inmunosupresión celular más que con neutropenia. Puede ocurrir infección primaria, reinfección o reactivación. Los principales agentes virales en

pacientes con neutropenia son los virus de la familia de los Herpesvirus, particularmente citomegalovirus, el cual produce hepatitis, neumonía y afección del tracto gastrointestinal, con altos índices de morbilidad y mortalidad.

Las infecciones por parásitos están más relacionadas a inmunosupresión celular en estos pacientes. *Toxoplasma gondii* puede causar abscesos cerebrales. *Cryptosporidium* spp. puede causar enteropatía, y *Strongyloides stercoralis* puede causar diarrea y se asocia a bacteriemia. (11, 12,20)

4. Manejo de pacientes con neutropenia grave y fiebre.

La infección en el huésped inmunocomprometido ha sido causa de debate por décadas. Actualmente se comprenden mejor los factores de riesgo y hay mayor disponibilidad de opciones de diagnóstico y tratamiento. Por otro lado, en estos pacientes se ha incrementado el número de infecciones, la etiología de las infecciones se encuentra en constante cambio, están emergiendo nuevos factores de riesgo (algunos de los cuales aún no han sido identificados), y la resistencia bacteriana ha aumentado.

Los pacientes neutropénicos son huéspedes complejos en quienes múltiples factores contribuyen para que sean propensos a infecciones. Cuando los diferentes mecanismos de defensa son alterados provocan que estos pacientes sean vulnerables a un amplio rango de infecciones. Una medida que ha beneficiado en el manejo de estos pacientes es la evaluación del riesgo que tienen de desarrollar complicaciones infecciosas graves; la estratificación en pacientes de bajo y alto riesgo ha contribuido de manera eficiente para elegir las estrategias de tratamiento antibiótico.

La mayoría de los procesos infecciosos en pacientes con NGF se presenta con un mínimo de síntomas y signos clínicos. Por ello la posibilidad de una infección debe ser considerada cuando un cambio en el estado de estos pacientes no pueda ser explicado por otra causa. La falla en obtener muestras apropiadas para cultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico empírico cuando una infección es sospechada puede retrasar el diagnóstico preciso de una infección y conduce a un uso inapropiado e innecesario de antibióticos de amplio espectro, contribuyendo a producir superinfecciones con microorganismos multirresistentes. (20,21)

5. Resistencia antimicrobiana en los microorganismos aislados durante los eventos de NGF.

El alto consumo de antibióticos es la principal causa de resistencia bacteriana. En las bacterias grampositivas ha aumentado la resistencia a los glicopéptidos, principalmente de los estafilococos coagulasa negativos, los cuales en su mayoría son resistentes a oxacilina. La resistencia a betalactámicos es mediada por producción de betalactamasas, un mecanismo que se ha extendido en *Staphylococcus* spp. después de la introducción de la penicilina. Otros mecanismos de resistencia a betalactámicos incluyen un defecto en la afinidad de las proteínas de unión a penicilinas responsables de las infecciones por cepas de estafilococos meticilinoresistentes. La aparición de *Enterococcus* spp. con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos resulta en enfermedades más severas con peores pronósticos. Los estreptococos hemolíticos han adquirido un alto nivel de resistencia y causan enfermedades graves con alto índice de mortalidad en los pacientes neutropénicos.

Entre los gramnegativos, la resistencia a quinolonas en *E. coli* se ha asociado con el incremento en el uso de fluoroquinolonas como profilaxis en pacientes con neutropenia y fiebre, profilaxis que en 1983 en Estados Unidos sólo se prescribía en 1.4% de los pacientes y en 1993 había aumentado hasta el 45%.⁽³⁾ Un alarmante incremento en la incidencia de cepas multirresistentes en *Enterobacter* spp. se atribuye a inducción cromosómica de betalactamasas por el uso frecuente de cefalosporinas de tercera generación que se utilizan como tratamiento empírico en los pacientes con NGF.

P. aeruginosa ha incrementado su resistencia a imipenem, cefalosporinas, y ciprofloxacina. *S. maltophilia* es con frecuencia sólo susceptible a cotrimoxazol. *Alcaligenes* spp. y *Acinetobacter* spp. han llegado a ser un reto nosocomial por su resistencia a múltiples antibióticos; los carbapenems son los agentes más activos contra estos microorganismos.

Una mención especial merecen los patógenos gramnegativos con betalactamasas de espectro extendido (BLEE), las cuales confieren resistencia a todos los betalactámicos excepto a carbapenémicos. El principal factor de riesgo para la aparición de microorganismos con BLEEs es la presión de antibióticos. Las BLEEs han sido observadas principalmente en Enterobacteriaceae, pero pueden también presentarse en otros gramnegativos como *P. aeruginosa*.

En la mayoría de los hongos la resistencia a antibióticos se ha relacionado al excesivo o inapropiado uso de antifúngicos, principalmente para profilaxis. Las infecciones con *Candida* spp. se han incrementado; especies tales como *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* y *C. lipolytica* pueden ser más resistentes a anfotericina B; *C. krusei* y *C. glabrata* muestran resistencia constitutiva a fluconazol y 8-10% muestran resistencia a 5-fluocitocina. *Scedosporium* spp. y *T. beigeli* son usualmente resistentes a anfotericina B, aún a altas dosis. ^(19,22)

6. Impacto de la profilaxis con antimicrobianos en la morbilidad y mortalidad durante los eventos de NGF.

Desde hace décadas se ha empleado la profilaxis con diversos antimicrobianos en especial quinolonas. En 1993 Del Favero et al. recomendaron el uso de antibióticos profilácticos en pacientes neutropénicos febriles. ⁽²³⁾

Las fluoroquinolonas han sido ampliamente usadas para profilaxis antibacteriana en pacientes con neutropenia grave porque protegen contra la bacteriemia por gramnegativos y poseen actividad contra microorganismos grampositivos. Sin embargo, el uso intensivo de fluoroquinolonas para tratamiento y profilaxis condujo a un aumento en la incidencia de resistencia a estos antibióticos, lo cual ha limitado su eficacia clínica. En 1988 la incidencia de bacterias resistentes a fluoroquinolonas que causaban bacteriemia en pacientes con leucemia aguda era de $\leq 0.5\%$, pero esta incidencia se elevó significativamente durante los años siguientes, además de la emergencia de resistencia cruzada de las fluoroquinolonas y otras clases de antibióticos no relacionados. ⁽²⁴⁾

Crucianni y Engels realizaron tres meta-análisis de los estudios controlados para evaluar la utilidad de las fluoroquinolonas como profilaxis de episodios febriles en pacientes con neutropenia grave inducida por quimioterapia. Encontraron que la profilaxis disminuyó el número de bacteriemias por microorganismos gramnegativos, a pesar de que el número de eventos febriles y la mortalidad no se modificaron. ⁽²⁵⁻²⁷⁾

Cullen et al. publicaron un estudio aleatorizado en pacientes que recibieron quimioterapia cíclica para tumores sólidos o linfomas que tenían riesgo para NG. Evaluaron la eficacia de levofloxacina y concluyeron que la profilaxis antimicrobiana

reduce la incidencia de fiebre, infección probable y hospitalización, aunque no influye en la mortalidad. ⁽²⁸⁾

Bucaneve et al. evaluaron la utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia en neoplasias hematológicas, en quienes se esperaban que transcurrieran más de 7 días para la resolución de la neutropenia por el tipo de quimioterapia. Concluyeron que el tratamiento profiláctico con levofloxacina fue efectivo en prevenir episodios febriles y otras infecciones en pacientes con cáncer. ⁽²⁹⁾

La profilaxis con levofloxacina ha sido postulada como capaz de reducir la carga de microorganismos infectantes, minimizando el riesgo de un curso fulminante de la infección. La rápida reemergencia de cepas susceptibles de enterobacterias con la suspensión temporal de profilaxis antimicrobiana podría preservar a largo plazo la efectividad de las fluoroquinolonas. El uso cíclico de antibióticos ha sido una medida usada efectivamente para reducir la prevalencia de resistencia antimicrobiana. Sin profilaxis la incidencia esperada de bacteriemia por *E. coli* es de 10 a 20%. Si se presenta una incidencia similar de bacteriemia por *E. coli* durante la profilaxis con fluoroquinolonas estará indicando una pérdida completa de su eficacia. ⁽²⁴⁾

Algunos estudios han concluido que debería abandonarse la profilaxis en áreas con alta prevalencia de resistencia de enterobacterias a las fluoroquinolonas, lo que en teoría resultaría en una disminución de dicha resistencia. En el estudio realizado en nuestra institución se encontró una resistencia a fluoroquinolonas del 42% a 57% de los aislados en pacientes con y sin profilaxis, respectivamente, por lo que se decidió suspender el uso rutinario de profilaxis con fluoroquinolonas para prevenir eventos

febriles en pacientes con NG inducida por quimioterapia en neoplasias hematológicas.⁽⁷⁾

En todo el mundo en pacientes con NGF posquimioterapia se siguen actualmente las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) publicadas en el 2002, que aconsejan evitar el uso rutinario de profilaxis antimicrobiana con fluoroquinolonas en pacientes con bajo riesgo, porque no ha demostrado inducir un cambio en la mortalidad.⁽³⁰⁾

7. Estudios de prevalencia de infecciones en neutropenia grave en pacientes con leucemia aguda realizados en México.

En el INCMNSZ, un hospital con tasa elevada de resistencia a fluoroquinolonas (50-70%), se hizo un estudio retrospectivo comparativo para determinar el impacto de la profilaxis con fluoroquinolonas en la prevención de las bacteriemias por gramnegativos, la emergencia de bacteriemias por gérmenes resistentes, y la mortalidad, en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) Leucemia híbrida (LH) y NGF.

Se evaluaron 108 eventos febriles en 69 pacientes con NG, con una incidencia de 61.5 eventos/1000 días paciente con NGF. La mediana de edad fue 35±18.3 años y 58% fueron hombres. Tenían el diagnóstico de LMA 71.8% de pacientes y de LH 28.1%. En 42.6% de los eventos febriles se administró profilaxis con ciprofloxacina 500mg/día y en 57.4% no se administró profilaxis.

Se documentó bacteriemia en 26.8%, con una incidencia de 16.4 episodios/1000 días de NGF; el microorganismo más frecuentemente aislado fue *E. coli* (62%). De los aislamientos a los que se les realizó prueba de susceptibilidad a fluoroquinolonas, 29.6% fueron resistentes. La media de supervivencia de los pacientes fue de 38 días, 29 días en los pacientes en quienes se administró profilaxis y 40 días en los que no se administró profilaxis, con una tasa de mortalidad de 34% y 27%, respectivamente.

Basándose en estos resultados y en que el diagnóstico de las infecciones en pacientes con NGF en el INCMNSZ se hacía de manera oportuna, por la ausencia de profilaxis antimicrobiana no influía en la mortalidad, se tomó la decisión en conjunto con el Departamento de Hematología de suspender la profilaxis antibiótica durante el nadir de la quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas. (7)

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Evaluar la incidencia de complicaciones infecciosas (episodios febriles, choque séptico) y mortalidad en pacientes con neutropenia grave secundaria a quimioterapia por LLA y que no hayan recibido profilaxis antimicrobiana, y compararlas con controles históricos del INCMNSZ.

Objetivos específicos.

1. Describir la frecuencia y características de las infecciones durante los eventos de NGF posquimioterapia en pacientes con LLA sin profilaxis antimicrobiana.
2. Describir la frecuencia de choque séptico en pacientes con NGF posquimioterapia en pacientes con LLA sin profilaxis antimicrobiana.
3. Evaluar la mortalidad temprana (a los 15 días del evento de NGF) asociada a infección en pacientes con NGF posquimioterapia en pacientes con LLA sin profilaxis antimicrobiana.
4. Comparar el efecto de la ausencia de profilaxis antimicrobiana en la sobrevida de pacientes con NGF con los controles históricos con profilaxis.

HIPÓTESIS.

La ausencia de profilaxis antimicrobiana durante el nadir de la quimioterapia en pacientes adultos con LLA y NGF no impacta en la mortalidad global ni en la mortalidad asociada a infección.

JUSTIFICACIÓN.

- Los regímenes mielotóxicos de quimioterapia indicados para el tratamiento de LLA causan un alto índice de eventos de neutropenia grave, lo que predispone a los pacientes a desarrollar eventos de NGF asociados a infecciones que ponen en peligro su vida.
- La profilaxis antimicrobiana durante el nadir de la quimioterapia ha demostrado disminuir la frecuencia de infecciones en pacientes con neoplasias hematológicas, pero se ha visto que no tiene impacto en la mortalidad y no es recomendada en sitios con tasas altas de resistencia a fluoroquinolonas.
- En el INCMNSZ se hizo un estudio que abarcó los años del 2000 al 2003, para evaluar la utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas durante la neutropenia grave inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda (LMA y LH), debido a la alta prevalencia de eventos de NGF con bacterias resistentes a fluoroquinolonas (42 a 57%). Los resultados de este estudio mostraron que no había diferencia en la mortalidad global ni en la asociada a infección en pacientes con y sin profilaxis antibiótica, por lo que en el INCMNSZ se tomó la decisión de suspender la profilaxis antimicrobiana en pacientes con neutropenia grave inducida por quimioterapia.

- Es importante conocer la frecuencia de eventos infecciosos, choque séptico y mortalidad temprana asociada a infección en pacientes sometidos a quimioterapia sin profilaxis antimicrobiana, así como los factores que influyen en el desenlace de los pacientes.
- Esta información será de utilidad para reevaluar el uso de profilaxis antimicrobiana en NG y la conducta terapéutica empírica durante los eventos de NGF en estos pacientes.

METODOLOGÍA.

1. Diseño y población de estudio.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo (histórico) mediante la revisión de expedientes clínicos de todos los pacientes que presentaron NG inducida por quimioterapia para LLA, que fueron atendidos en el INCMNSZ en el periodo de noviembre 2003 a noviembre 2007.

2. Criterios de inclusión.

- Hombres o mujeres con NG inducida por quimioterapia para LLA atendidos en el INCMNSZ de noviembre 2003 a noviembre 2007.

3. Criterios de exclusión.

- Que hubieran recibido profilaxis antimicrobiana durante el nadir de la quimioterapia.

4. Definición de variables.

Se evaluaron las siguientes variables: edad, género, fecha de diagnóstico de leucemia, tipo y duración de la quimioterapia, número de eventos de NGF asociados a quimioterapia, estado de la leucemia al momento del evento de NGF, duración de la neutropenia grave, choque séptico, foco infeccioso identificado en el evento de NGF, bacteriemias, perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los gérmenes aislados durante los eventos, mortalidad asociada a infección.

5. Definiciones operacionales.

Las definiciones aplicadas en este estudio fueron las definidas por el Infectious Diseases Group (IDG) de EORTC (European Organization for Research and Cancer), antes International Antimicrobial Therapy Group (IATG), en los estudios de pacientes con neoplasias hematológicas. ⁽²¹⁾ Sepsis y sepsis severa se definieron de acuerdo a las definiciones de la International Sepsis Definitions Conference. ⁽³¹⁾

- Neutropenia grave: conteo de neutrófilos de $\leq 0.5 \times 10^9 / L$.
- Neutropenia profunda: cuenta total de neutrófilos $\leq 100 \text{ cel/mm}^3$.
- Evento febril: presencia de temperatura axilar $\geq 38.3^\circ C$ asociada o no a otros datos de infección en algún sitio o a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).
- Bacteriemia: presencia de síntomas y signos clínicos de infección aunada al aislamiento de bacterias patógenas de los hemocultivos. Para que los estafilococos coagulasa negativos (SCN) u otros contaminantes de la piel fueran considerados patógenos se requirió de por lo menos 2 series de hemocultivos positivos, a menos que el mismo organismo fuera simultáneamente aislado de otro sitio.
- Infección documentada o sospechada: foco primario de infección y probable causa del evento febril, considerado así por el médico tratante, acompañado de signos y/o síntomas sugerentes de un foco infeccioso asociado a alteraciones de exámenes de laboratorio o estudios de imagen, confirmados o no por aislamiento de algún microorganismo en las muestras clínicas tomadas del sitio afectado.

- Sepsis: síndrome clínico en el cual la respuesta inflamatoria está presente aunada a infección.
- Choque séptico: sepsis que requiere la administración de aminas por hipotensión arterial (presión arterial sistólica ≤ 90 mmHg, presión arterial media ≤ 60 mmHg, o una reducción en la presión sistólica de ≥ 40 mmHg de la basal) a pesar de una adecuada resucitación con volumen en ausencia de otras causas de hipotensión.
- Muerte relacionada a infección: si aparecía en primer lugar el término sepsis o choque séptico como causa de muerte en el certificado de defunción o en la nota de defunción del médico tratante.
- Mortalidad temprana: muerte dentro de los primeros 15 días del evento de NGF.

6. Tratamiento de soporte y vigilancia.

- La vigilancia médica durante la mielosupresión posquimioterapia se realizó en forma ambulatoria tres veces por semana, en la Clínica de Leucemia Aguda del Departamento de Hematología del INCMNSZ.
- Se hospitalizaron los pacientes que presentaron NGF o infecciones que ponían en riesgo la vida. Dentro de los cuidados de apoyo no se indicó profilaxis con antibióticos en forma rutinaria. Sólo la recibieron algunos pacientes de alto riesgo con base en datos obtenidos durante ciclos previos, tales como aislamiento de microorganismos en sangre, infecciones recurrentes por herpes simple o herpes zoster e infecciones graves.

- El factor estimulante de colonias de granulocitos (FEG) sólo lo recibieron en forma rutinaria los pacientes con esquema de quimioterapia Hyper CVAD, a dosis de 300 µg/día, iniciando 24 horas después de terminar la quimioterapia y continuando hasta tener una cifra de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/l$ en 2 días consecutivos. El uso de FEG en pacientes con el esquema HOP-0195 se determinó mediante criterio médico y disponibilidad del fármaco. Se decidió el empleo de FEG en casos con NGF o en presencia de infecciones documentadas durante el nadir de quimioterapia, o bien cuando se documentó mielosupresión prolongada que retrasaba la continuación del protocolo de quimioterapia.

7. Análisis estadístico.

En la estadística descriptiva se utilizaron mediana y valores mínimo-máximos para las variables continuas; para las variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

En la estadística inferencial primero se realizó un análisis univariado con las prueba de Anderson-Gill. Las variables que alcanzaron valores de $p \leq 0.1$ se utilizaron para construir un modelo logístico multivariado con la misma prueba. Se calcularon, además de los valores de p , las razones de riesgo y su intervalo de confianza al 95%. Se incluyen en los resultados los dos modelos con la mayor capacidad explicativa.

Para el análisis se utilizó el programa STATA 8.2 (Statistics/Data Analysis, STATA Corp. ®College Station, 4905 Lakeway Drive, Texas 77845, USA).

8. Identificación y susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados.

Las bacterias aisladas de sangre fueron identificadas con el sistema automatizado Vitek® (bioMérieux, Durham, NC. EE.UU) y la susceptibilidad antimicrobiana fue determinada con el sistema automatizado Vitek® (bioMérieux) según las recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). ⁽³²⁾ Los hongos fueron identificados mediante pruebas de asimilación de carbohidratos; los parásitos se identificaron por coproparasitoscópico, Además de cultivarse, todas las biopsias obtenidas fueron analizadas por histopatología.

RESULTADOS

1. Características generales de la población en estudio.

En el periodo comprendido de noviembre del 2003 a noviembre del 2007, 37 pacientes presentaron 183 eventos de NG inducidos por quimioterapia; en 65.5% (120/183) de los eventos se presentó fiebre. Se excluyeron 12 eventos de NGF en los que se indicó profilaxis antimicrobiana durante el nadir de la quimioterapia, por lo que sólo se incluyeron 108 eventos de NGF en el análisis final. La mediana de edad en los 37 pacientes fue de 27 años (15-65 años), y 20 (54%) fueron hombres. Los pacientes tuvieron una mediana de 2 eventos por paciente y una mediana de seguimiento de 28.5 meses (Tabla 1).

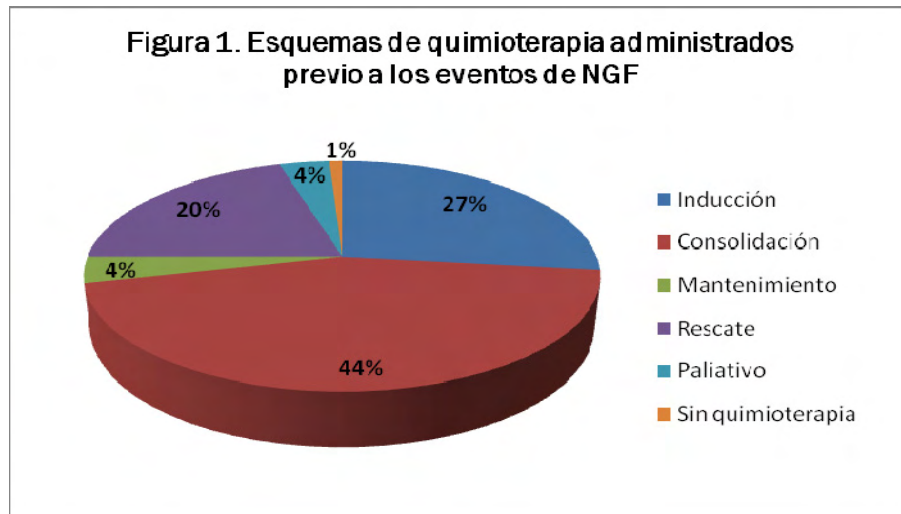
Tabla 1. Características de los pacientes con NGF sin profilaxis antimicrobiana.

Variable	n (%)
Pacientes	37
Eventos de NG ^a	183
Eventos de NGF ^b	120 (65)
Eventos de NGF sin profilaxis antimicrobiana	108
Eventos por paciente (n, mín-max)	2 (1-7)
Edad, en años (mediana, min-máx.)	27 (15-65)
Género	
Masculino	20 (54)
Femenino	17 (46)
Duración de hospitalización (días) (n, mín-máx)	13.5 (1-52)
No. de días para la resolución de la fiebre (n, mín-máx)	3 (1-35)
Neutropenia profunda (neutrófilos ≤ 100 cel/mm ³)	63 (58)
No. de días con NGF (n, mín-máx)	16 (4-55)
Administración de FEG ^c durante los eventos de NGF	78 (72)

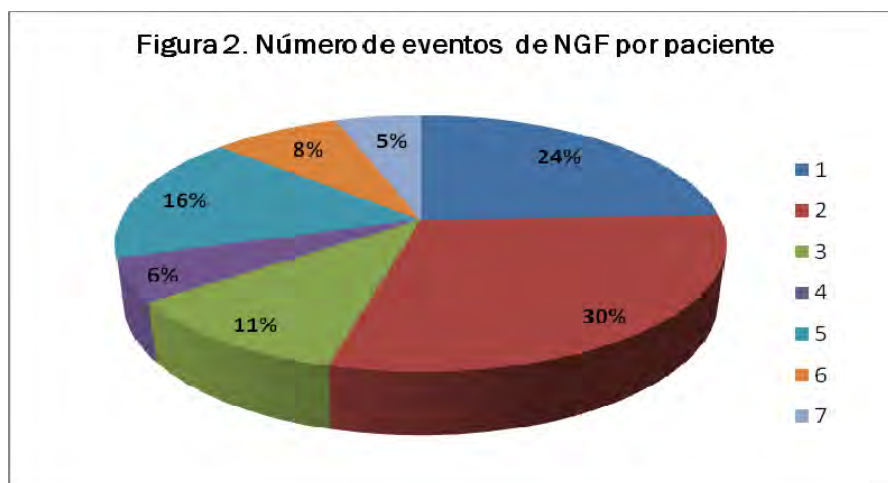
a: Neutropenia grave: neutrófilos ≤ 500 cel/mL, b: NFG: neutropenia grave y fiebre, c: FEG: factor estimulador de colonias de granulocitos

2. Descripción de los eventos de NGF.

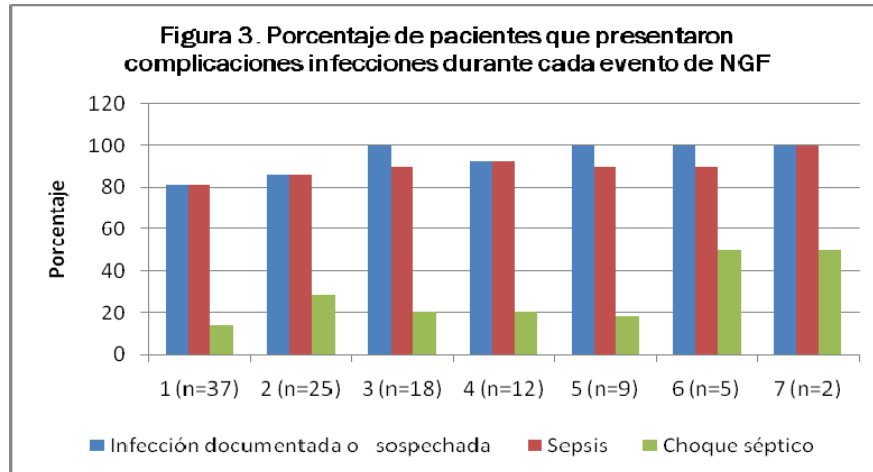
Se presentaron 108 eventos de NGF sin profilaxis antimicrobiana durante todo el seguimiento de los 37 pacientes. Casi la mitad de los eventos (44%) ocurrieron después de quimioterapia de consolidación (**Figura 1**).



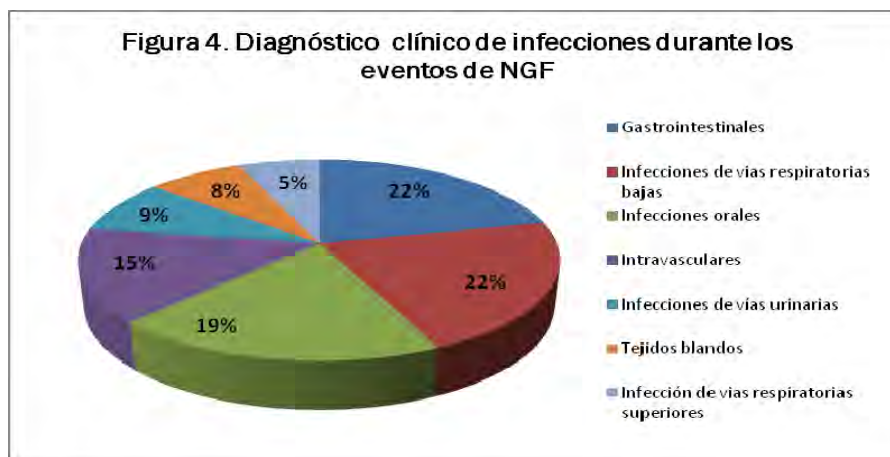
La tercera parte de los pacientes (30%) tuvieron 2 eventos de NGF. El número de eventos de NGF por paciente sin profilaxis antimicrobiana se distribuyó como se muestra en la **Figura 2**.



Las complicaciones infecciosas durante los 108 eventos de NGF en pacientes sin profilaxis antimicrobiana fueron: infección documentada o sospechada en 96 (88%), sepsis en 96 (88%) y choque séptico en 26 (24%). La descripción por evento se muestra en la **Figura 3**.



Coexistió más de un tipo de infección en el mismo evento de NGF en la mitad (31/60) de los episodios de infección documentada. El diagnóstico clínico de infección durante los eventos de NGF en pacientes sin profilaxis antimicrobiana se hizo en 86% (93/108) de los eventos, siendo las más comunes infección gastrointestinal en 20 (22%) y de vías respiratorias bajas en 20 (22%), seguida de infección oral en 18 (19%), intravasculares en 14 (15%), de vías urinarias en 8 (9%), infección de tejidos blandos en 7 (8%), y de vías respiratorias superiores en 6 (5%) (**Figura 4**).



3. Tipos de infecciones y aislamientos de microorganismos durante los eventos de NGF.

Se tomaron hemocultivos (por lo menos 2 en cada evento) en los 108 eventos de NGF. De estos fueron positivos 44% (48/108). Se documentó bacteriemia en 60% de los 37 pacientes y en 45% de los 108 eventos de NGF. Los tipos de infecciones con aislamiento identificado durante los eventos de NGF se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Tipos de infecciones y aislamiento de microorganismos durante los eventos de NGF.

Microorganismos	Tipo de Infección				
	Intravasculares n=48 (%)	Vías urinarias n=17 (%)	Neumonías n=12 (%)	Gastro- enteritis n=4 (%)	Tejidos blandos n=8 (%)
Gramnegativos	37 (77)	5 (29)	5(42)	1 (25)	3 (38)
<i>Escherichia coli</i>	19 (40)	4 (23)	-	-	1 (12)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (13)	-	-	-	1(12)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (6)	-	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (4)	-	-	-	-
<i>Pantoea agglomerans</i>	2 (4)	-	-	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (4)	-	3 (26)	-	1 (12)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2)	-	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2)	-	-	-	-
<i>Moraxella</i> spp.	1 (2)	-	-	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	1 (6)	2 (16)	-	-
<i>Aeromonas caviae</i>	-	-	-	1 (25)	-
Grampositivos	8 (17)	11 (65)	1(8)	2 (50)	3 (38)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (6)	2 (12)	1 (8)	-	3 (38)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (4)	6 (35)	-	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (2)	-	-	-	-
<i>Streptococcus bovis</i>	1 (2)	-	-	-	-
Estafilococos coagulasa negativos	1 (2)	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	2 (12)	-	-	-
<i>Enterococcus avium</i>	-	1 (6)	-	-	-
<i>Clostridium difficile</i> (toxina)	-	-	-	2 (50)	-
Hongos	1 (2)	1 (6)	5 (42)	0	1 (12)
<i>Candida parasilopsis</i>	1 (2)	-	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	-	1 (6)	-	-	-
<i>Aspergillus</i> spp.	-	-	3 (26)	-	-
<i>Fusarium</i> spp.	-	-	1 (8)	-	1 (12)
<i>Mucor</i> spp.	-	-	1 (8)	-	-

Micobacterias	2 (4)	0	1 (8)	0	0
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	2 (4)	-	-	-	-
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	-	-	1 (8)	-	-
Parásitos	0	0	0	1 (25)	0
<i>Entamoeba histolytica</i>	-	-	-	1 (25)	-
Virus	0	0	0	0	1(12)
<i>Herpesvirus</i>	-	-	-	-	1 (12)

E. coli fue el microorganismo más frecuentemente identificado 27% Tabla 2. Los sitios de aislamiento de *E. coli* correspondieron a hemocultivo en 19 (79%), urocultivo en 4 (17%) y en abscesos en 1 (4%).

4. Choque séptico durante los eventos de NGF.

Durante los eventos de NGF se presentó choque séptico en dos terceras partes de los pacientes (24/37, 65%). Sólo 2 pacientes presentaron choque en más de una ocasión. Los eventos de choque séptico se presentaron con una distribución amplia durante los eventos de NGF (Tabla 3).

Tabla 3. Choque séptico durante los eventos de NGF.

Variable	n(%)
Choque séptico por paciente con NGF*	24/37 (65)
Quimioterapia previa al choque séptico (n=36)	
Inducción	6 (17)
Consolidación	5 (14)
Mantenimiento	1 (3)
Rescate	10 (28)
Paliativa	2 (6)
Choque séptico por evento de NGF	26/108 (24)
Distribución de choque séptico por evento de NGF y su relación con la quimioterapia previamente administrada (n=107)	
Inducción	6/36 (17)
Consolidación	7/50 (14)
Mantenimiento	1/4 (25)
Rescate	10/14 (71)
Paliativa	2/3 (66)

* NGF: neutropenia grave y fiebre

5. Mortalidad durante los eventos de NGF.

En el momento de este análisis habían muerto tres cuartas partes de los pacientes (27/37, 73%). La mortalidad global y su relación con los esquemas de quimioterapia administrados se presentan en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Mortalidad durante los eventos de NGF

Variable	n (%)
Mortalidad global	27/37 (72)
Mortalidad y su relación con el esquema de quimioterapia administrado previo al evento de NGF ^a (n=107)	
Inducción	1/36 (3)
Consolidación	2/50 (4)
Mantenimiento	1/4 (25)
Rescate	8/14 (57)
Paliativa	2/3 (66)
Sin quimioterapia, murió al diagnóstico	1

a: NGF: neutropenia grave y fiebre, b: Proporción de muerte por infección= no. de muertos por infección/no. de muertos

La mortalidad se asoció a infección en la tercera parte de los pacientes (10/37, 27%). La más alta incidencia se presentó durante los esquemas de rescate y paliativos (**Tabla 5**).

Tabla 5. Mortalidad asociada a infección durante los eventos de NGF.

Variable	n (%)
Mortalidad asociada a infección	10/37 (27)
Mortalidad asociada a infección y su relación con el esquema de quimioterapia administrado previamente al evento de NGF ^a	
Inducción	1/36 (3)
Consolidación	2/35 (6)
Mantenimiento	1/27(4)
Rescate	3/25 (12)
Paliativo	3/13 (23)

a: NGF: neutropenia grave y fiebre,

En el análisis univariado para evaluar los factores asociados a mortalidad se encontró una tasa de riesgo de muerte en aquellos pacientes que presentaron choque séptico de 3.34 (IC 95% 1.40, 7.9, $p=0.007$), mientras que la administración de FEG se asoció a una tasa de 0.53 (IC 95% 0.26, 1.07, $p=0.07$) (Tabla 6).

Tabla 6. Factores asociados a mortalidad en pacientes con NGF (modelo univariado)

Factor	Tasa de riesgo ^a (Hazard Ratio)	IC 95% ^b	Valor de p
Sexo (hombre:mujer)	0.80	0.36, 1.77	0.59
Edad (≥ 25 vs ≤ 25 años)	1.32	0.63, 2.75	0.46
Neutropenia profunda	0.60	0.25, 1.40	0.24
Infección sospechada o documentada	0.98	0.20, 4.81	0.99
Sepsis	0.98	0.20, 4.81	0.99
Choque séptico ^c	3.34	1.40, 7.97	0.007
Administración de FEG ^d	0.53	0.26, 1.07	0.07

a: Utilizando una modificación al modelo de riesgos de Cox o modelo de Anderson-Gill (que toma en cuenta la ocurrencia de eventos repetidos en un solo sujeto)

b: IC: intervalo de confianza

c: Choque séptico: sepsis que requiere la administración de aminas vasopresoras por una hipotensión arterial (presión sistólica ≤ 90 mmHg o una presión arterial media ≤ 60 mmHg o una reducción en la presión sistólica de ≥ 40 mmHg de la basal) a pesar de una adecuada resucitación con volumen en ausencia de otras causas de hipotensión.

d: Factor estimulador de colonias de granulocitos.

En el modelo multivariado se encontró una tasa de riesgo de muerte en aquellos pacientes que presentaron choque séptico de 4.61 (IC 95%, 1.92, 11.06, $p=0.001$), mientras que la administración de FEG se asoció a una tasa de 0.42 (IC 95% 0.20, 0.90, $p=0.025$) (Tabla 7).

Tabla 7. Factores asociados a mortalidad en pacientes con NGF (modelo multivariado)

Factores	Tasa de riesgo ^a (Hazard Ratio)	IC 95% ^b	Valor de P
Choque séptico ^c	4.61	1.92, 11.06	0.001
Administración de FEG ^d	0.42	0.20, 0.90	0.025

a: Prueba de Wald ($\chi^2=17.47$; $P=0.0006$)

Utilizando una modificación al modelo de riesgos proporcionales de Cox o modelo de Anderson-Gill (que toma en cuenta la ocurrencia de eventos repetidos en un solo sujeto)

b: IC: intervalo de confianza

c: Choque séptico: sepsis que requiere la administración de aminas vasopresoras por una hipotensión arterial (presión sistólica ≤ 90 mmHg o una presión arterial media ≤ 60 mmHg o una reducción en la presión sistólica de ≥ 40 mmHg de la basal) a pesar de una adecuada resucitación con volumen en ausencia de otras causas de hipotensión.

d: Factor estimulador de colonias de granulocitos

Se analizaron los factores asociados a mortalidad temprana (durante los primeros 15 días después del evento de NGF) y se encontró que sólo el choque séptico tuvo una asociación estadísticamente significativa con esta mortalidad temprana (Tabla 8).

Tabla 8. Causas de muerte temprana durante de los eventos de NGF.

Variable	Vivos	Muertos	Valor de p^*
Infección			
Sí	32 (84.2)	6 (15.8)	0.16
No	64 (94.1)	4 (5.9)	
Sepsis			
Sí	85 (90.4)	9 (9.6)	1.000
No	11 (91.7)	1 (8.3)	
Choque séptico[†]			
Sí	16 (64.0)	9 (36.0)	0.000
No	80 (98.8)	1 (1.2)	
Progresión de la enfermedad			
Sí	50 (86.2)	8 (13.8)	0.10
No	46 (95.8)	2 (4.2)	

*Prueba exacta de Fisher. † Choque séptico ver definición en tablas previas.

De los factores asociados a muerte durante los primeros 30 días del evento de NGF se encontró que de nuevo sólo el choque séptico fue estadísticamente significativo (Tabla 9).

Tabla 9. Causas de muerte a los 30 días de los eventos de NGF

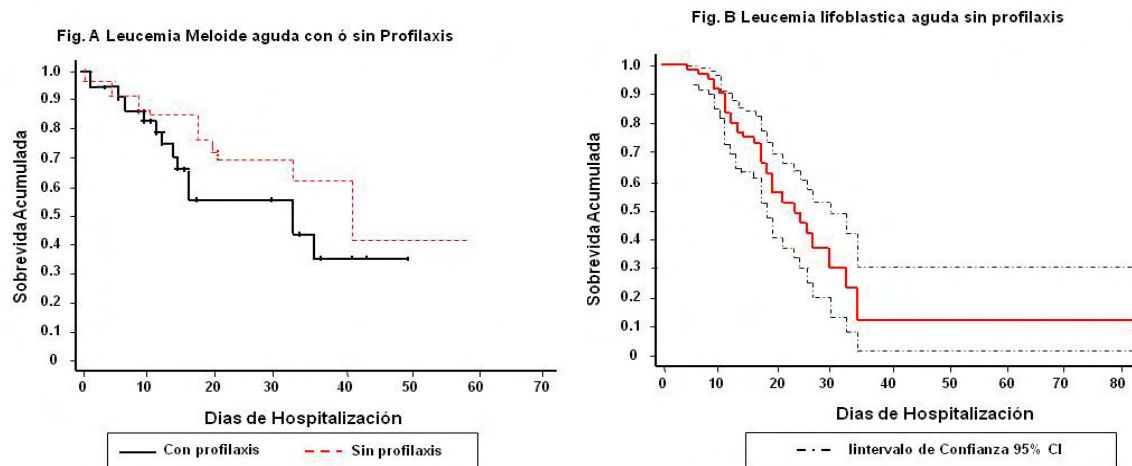
Variabes	Vivos	Muertos	Valor de p^*
Infección			
Sí	29 (90.6)	3 (9.4)	0.32
No	62 (96.9)	2 (3.1)	
Sepsis			
Sí	13 (81.2)	3 (18.8)	0.09
No	9 (81.8)	2 (18.2)	
Choque séptico[†]			
Sí	13 (81.3)	3 (18.8)	0.03
No	78 (97.5)	2 (2.5)	
Progresión de la enfermedad			
Sí	46 (92.0)	4 (8.0)	0.36
No	45 (97.8)	1 (2.1)	

* Prueba exacta de Fisher. †Choque séptico: ver definición en tablas previas.

6. Análisis de sobrevida.

En la figura 7 se muestra la comparación (histórica) de las curvas de sobrevida del presente estudio con la sobrevida presentada en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia para LMA y LH en el estudio previo del INCMNSZ.⁽⁷⁾ Se observa que la mortalidad global en pacientes con NGF sin profilaxis fue similar a la reportada en el estudio previo para pacientes con profilaxis antimicrobiana. Sin embargo, aunque es metodológicamente incorrecto hacer comparaciones estadísticas entre estudios realizados en tiempos diferentes, parece haber una mayor mortalidad temprana en el estudio actual. El 50% de mortalidad ocurrió a los 22 días en el estudio actual, contra 32 días en el estudio previo.

Figura 5. Curva de sobrevida Kaplan-Meier



7. Patrones de resistencia antimicrobiana en los microorganismos aislados durante los eventos de NGF.

En las pruebas de susceptibilidad a antibióticos, *E. coli*, que representó el 27% (24/89) de todos los aislamientos, mostró resistencia en 42% ciprofloxacina y ofloxacina respectivamente, 83% a trimetoprim con sulfametoxazol y *E. coli* BLEE en 25%. *P. aeruginosa*, la cual fue aislada en el 7.8% (7/89) mostró 14% de resistencia a

ciprofloxacina, y el 100% de los aislados fueron sensibles a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, aminoglucósidos y carbapenémicos. La resistencia a todos los antibióticos probados en gramnegativos se muestra en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Patrones de susceptibilidad de los microorganismos gramnegativos aislados durante los eventos de NGF (porcentaje de aislados resistentes a los antibióticos probados)

Bacteria Gram (-)	CFZ	CX-S	CRO	FEP	CAZ	TIM	PIP	AMS	AMC	IMP	AK	CIP	OFX	LVX	GTX	NF	SXT	D
<i>E. coli</i> (24)	58	29	29	25	25	58	83	NA	96	0	4	42	42	NA	NA	0	83	NA
<i>P. aeruginosa</i> (7)	NA	NA	NA	0	0	14	0	NA	NA	0	0	14	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>S. maltophilia</i> (6)	NA	NA	NA	NA	17	50	NA	100	NA	100	NA	33	NA	0	17	NA	50	0
<i>K. pneumoniae</i> (3)	0	0	0	0	0	0	33	NA	33	0	0	33	NA	NA	NA	33	33	NA
<i>A. coalcoacetium</i> (3)	100	100	100	33	33	0	0	0	NA	0	0	0	0	NA	NA	0	NA	0

CFZ= Cefazolina, CX-S= Cefuroxima sódica, CRO= Ceftriaxona, FEP= Cefepime, CAZ= Ceftazidima, TIM= Ticarcilina/ Ac. Clavulonico, PIP= Piperacilina, AMS= Ampicilina/Sulbactam, AMC= Amoxicilina/Ac. clavulonico, IMP= Imipenem, AK= Amikacina, CIP= Ciprofloxacina, OFX= Ofloxacina, LVX= Levofloxacina, GTX= Gatifloxacina, NF= Nitrofurantoína, SXT= Trimetoprim/Sulfametxazol, D= Doxiciclina, NA= No aplica.

En las bacterias grampositivas el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *S. aureus* (9/89, 10%) El 68% fueron resistentes a oxacilina, 33% a levofloxacina, gatifloxacina y trimetoprim con sulfametoxazol. *E. faecium* fue resistente en 88% a ampicilina y 38% a vancomicina. Sólo hubo un SCN aislado. Los resultados completos de la resistencia antimicrobiana de los microorganismos grampositivos se muestran en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Patrones de susceptibilidad de los microorganismos grampositivos aislados durante los eventos de NGF (porcentaje de aislados resistentes a los antibióticos probados)

Bacterias Gram (+)	AM	NF	CIP	OXA	VA	TEI	LIN	GNH	TE	LVX	GTX	SXT	STRA	RF
<i>S. aureus</i> (n=9)	NA	0	NA	67	0	NA	0	0	NA	33	33	33	NA	0
<i>E. faecium</i> (n=8)	88	38	100	NA	38	38	0	38	0	25	NA	NA	25	NA
<i>E. faecalis</i> (n=2)	0	0	100	NA	0	NA	0	50	100	50	NA	NA	100	NA

AM= Ampicilina, NF= Nitrofurantoína, CIP= Ciprofloxacina, OXA= Oxacilina, VA= Vancomicina, TEI= Teicoplanina, LIN= Linezolid, GNH= Gentamicina, TE= Tetraciclina, LVX= Levofloxacina, GTX= Gatifloxacina, SXT= Trimetoprim/Sulfametxazol, STRA= Estreptomina 2000, RF= Rifampicina, NA= No aplica.

DISCUSIÓN.

En este estudio reportamos los resultados de las complicaciones infecciosas en pacientes que se sometieron a quimioterapia para LLA que desarrollaron NG y que no recibieron antimicrobiana y desarrollaron NG. Los datos sugieren que en el periodo estudiado en el que no se usó profilaxis, las complicaciones infecciosas como bacteriemia fueron superiores a las reportadas en un estudio previo realizado en nuestro hospital en pacientes con NGF que recibieron profilaxis, aunque la mortalidad por todas las causas no fue diferente. Además, el choque séptico se presentó en un porcentaje significativo (65%) de pacientes y parece haber una mortalidad temprana mayor.

La mortalidad relacionada a infección durante los eventos de NGF inducida por quimioterapia en pacientes sin profilaxis antimicrobiana en nuestro estudio se presentó en 27% (10/37) de los pacientes, cifra similar a la mortalidad del estudio previo en pacientes con LMA y LH con profilaxis antimicrobiana, que fue de 37% (9/24) ⁽⁷⁾.

Durante la fase de inducción/consolidación la mortalidad asociada a infección en nuestro estudio fue de 8% (3/37). En el estudio de Combariza et al., realizado en Colombia y en el que sólo estudiaron esquemas de inducción/consolidación en pacientes con LAL sin profilaxis antimicrobiana, reportaron una mortalidad asociada a infección en 14.4% (12/83) ⁽⁸⁾. Estos resultados contrastan con los reportados por el grupo del MD Anderson en Estados Unidos que utiliza profilaxis antimicrobiana durante el nadir de quimioterapia, y en donde la mortalidad asociada a infección es de tan sólo el 3.8% (11/288) ⁽¹⁾. En nuestro estudio la mortalidad asociada a infección en esquemas de mantenimiento, rescate y paliativos fue de 22% (7/32).

Este porcentaje elevado podría ser explicado por una pobre reserva medular, con periodos de neutropenia más prolongados, condiciones generales desfavorables y un peor pronóstico implícito en las leucemias agudas en recaída. La mortalidad relacionada a infección durante todos los eventos de NGF independientemente del esquema de quimioterapia previo fue 27% en nuestro estudio. No se han reportado otros estudios de complicaciones infecciosas y mortalidad asociada en pacientes con esquemas de rescate y/o paliativos.

El choque séptico se presentó en 64.8% de los pacientes y en 24% de los eventos de NGF estudiados. En los estudios realizados en México en pacientes con NGF no se reportó la incidencia de choque séptico (7, 33,34). Si sólo evaluamos los esquemas de inducción, como ha sido en estudios realizados previamente, encontramos en nuestro estudio que el choque séptico ocurrió en 30% de los pacientes, muy superior a lo reportado por Combariza et al. y el estudio GMALL (German Multicenter Study Group for Adult ALL) en los cuales la incidencia de choque séptico fue de 12% y 5.5%, respectivamente (8,35). En otro estudio realizado por Kantarjian et al. se reportó una incidencia de 3.1% de choque séptico (1); en estos estudios se administró profilaxis antimicrobiana. Es posible que la diferencia observada entre estos estudios y el nuestro en cuanto a la incidencia de choque séptico en esquemas de inducción podría deberse a la administración profiláctica de antimicrobianos. Esto está sustentado por los estudios de Cullen et al. y Bucaneve et al., que encontraron que la administración de fluoroquinolonas profilácticas durante el nadir de quimioterapia disminuye la incidencia de infecciones graves y choque séptico aunque no influyen en la mortalidad. (28,29)

En nuestro estudio se presentó bacteriemia durante los eventos de NGF sin profilaxis antimicrobiana en 60% de los pacientes y en 44.8% de los eventos de NGF, mostrando un claro incremento con relación al estudio previo realizado en nuestra institución, que reportó bacteriemia en 26% de los eventos de NGF en pacientes con LMA y LH con profilaxis. (7) Teira et al. estudiaron la incidencia de bacteriemia de acuerdo al tipo de neoplasia hematológica encontrando para LLA bacteriemia en 64% de los pacientes y en 17.5% de los eventos de NGF sin profilaxis. La comparación de las complicaciones infecciosas durante los eventos de NGF, mortalidad global y la asociada a infección se puede observar en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Complicaciones infecciosas durante los eventos de NGF y mortalidad en diferentes estudios.

Variable	Thomas D. y col.(2) 1999 (%)	Kantarjianh H.(1) y col. 2004 (%)	Ugarte-Torres.(7) y col. 2006 (%)	Combariza JF.(8) y col. 2007 (%)	Este estudio 2008 (%)
Bacteriemia	-----	-----	12/46 (26.0)	-----	48/108 (44.8)
Choque séptico ^a	4/37 (10.8)	9/288 (3.1)	-----	10/83 (12)	24/37 (64.8)
Mortalidad asociada a infección	4/26 (15.3)	11/288 (3.8)	9/24 (37.5)	12/83 (14.4)	10/37 (27.0)
Mortalidad global	14/26 (53.8)	178/288 (61.9)	16/24 (66.6)	22/180 (26.5)	27/37 (72.9)

a: Choque séptico: sepsis que requiere la administración de aminas vasopresoras por una hipotensión arterial (presión sistólica ≤ 90 mmHg o una presión arterial media ≤ 60 mmHg o una reducción en la presión sistólica de ≥ 40 mmHg de la basal) a pesar de una adecuada resucitación con volumen en ausencia de otras causas de hipotensión.

La diferencia en la incidencia de bacteriemias entre los grupos mencionados se podría deber, como Teira et al. lo señalaron en su estudio, a que son dos enfermedades con pronósticos y tratamientos diferentes. (36) Sin embargo, previamente Bodey et al. en 1966 demostraron que los pacientes con LMA tenían mayor

susceptibilidad a infecciones que aquellos con LLA independientemente de que se encontrasen en remisión o en recaída, ⁽³⁷⁾ lo cual hace aun más significativo el resultado del presente estudio, en el que aun con LLA, existió mayor incidencia de bacteriemia.

Las bacterias gramnegativas fueron los microorganismos con mayor frecuencia aislados durante los eventos de bacteriemia, encontrándose en 77% de los hemocultivos positivos. Nuestros resultados son similares a los obtenidos en otros estudios. Por ejemplo, en el estudio previo de nuestra institución la bacteriemia por gramnegativos se identificó en 66% de los hemocultivos en los pacientes con LMA y LH con profilaxis, ⁽⁷⁾ Por otro lado Winston et al. reportaron bacteriemia por gramnegativos en 44.4% de los hemocultivos en pacientes con NGF sin profilaxis antimicrobiana. En el estudio de Klatersky la bacteriemia por gramnegativos se documentó en 40% de los hemocultivos positivos y en pacientes sin profilaxis antimicrobiana en 48% de los hemocultivos. ⁽¹⁴⁾ Estos datos demuestran que las bacteriemias causadas por microorganismos gramnegativos en pacientes con NGF inducida por quimioterapia para leucemia aguda siguen siendo las más frecuentes en nuestro hospital. Este resultado es opuesto al estudio del 11th European Organisation for Research and Treatment of Cancer trial (EORTC), que reportó a los grampositivos como la causa más frecuente de bacteriemia en pacientes con NGF durante la primera década del siglo XXI. ^(6,15) En cuanto al incremento en la incidencia de bacteriemia por gramnegativos durante el periodo de suspensión de profilaxis, es una tendencia que ya había sido observada en los estudios de Reuter et al. y Martino et al. ^(24,41)

El microorganismo aislado con mayor frecuencia de los hemocultivos fue *E. coli* en 40%, una tasa mayor a la reportada en el estudio previo de nuestra institución que fue del 24% en pacientes sin profilaxis antimicrobiana. La resistencia a

quinolonas encontrada fue de 42%, similar a la encontrada en el estudio previo que fue de 42% en pacientes sin profilaxis y de 57% en pacientes con profilaxis antimicrobiana. ⁽⁷⁾ Llama la atención que la tasa de resistencia permanezca elevada a pesar de la ausencia de profilaxis antimicrobiana con quinolonas, contrario a lo reportado en otros estudios donde la resistencia disminuyó tras un periodo de ausencia de profilaxis. El hecho de que en nuestros resultados no encontremos cambio en la tasa de resistencia puede deberse a otros factores de riesgo asociados con la emergencia de resistencia a fluoroquinolonas que ya han sido descritos, los cuales incluyen exposición a fluoroquinolonas en la hospitalización previa o durante la estancia hospitalaria del evento evaluado, o que el periodo de estudio es muy corto para ver reflejado el cambio en la susceptibilidad antimicrobiana. ⁽⁴²⁾

Realizamos un análisis de sobrevida mediante el método de Kaplan-Meier. Al comparar las curvas de sobrevida de los pacientes que recibieron profilaxis antimicrobiana en el estudio previo en nuestro hospital y de los pacientes del grupo actual, sin profilaxis, no encontramos diferencia importante en la mortalidad global. Sin embargo, cuando se analizó la sobrevida en el tiempo, 50% de la población con NGF inducida por quimioterapia para LLA había muerto a los 22 días, en tanto que en el grupo de los pacientes con NGF inducida por quimioterapia para LMA y LH, el 50% murió a los 32 días ⁽⁷⁾ (**Figura 5**). Pueden existir diferentes razones que expliquen este hallazgo. En primer lugar, reconocemos que los grupos son diferentes, y que la enfermedad de base puede influir, ya que se ha descrito que en adultos la LLA tiene una sobrevida menor. También hay que hacer notar, que en el presente estudio, incluimos pacientes en recaída y bajo tratamiento paliativo, en tanto que el grupo de pacientes del primer estudio, se conformó únicamente con pacientes en esquemas de inducción/consolidación y en remisión. Sin embargo, hay que considerar que es posible que también el uso o no de profilaxis pueda estar interviniendo para

determinar esta diferencia. Es necesario a realización de estudios con grupos equiparables en la mayor parte de las variables involucradas en mortalidad, y evaluar el papel de las complicaciones infecciosas en ella, para poder determinar con un mayor nivel de evidencia si el uso de profilaxis antimicrobiana tiene efecto sobre mortalidad asociada a infección, y no necesariamente en la mortalidad global.

Las guías actuales mencionan que la administración de FEG debe ser considerada en ciertas circunstancias clínicas tales como neutropenia grave en la que se espera un periodo prolongado para la recuperación de la medula ósea o en infecciones fúngicas o falla multiorgánica secundaria a sepsis, y para pacientes que permanecen con neutropenia grave con infección documentada que no respondan al tratamiento antibiótico⁽³⁰⁾. La actualización de las guías del 2007 no recomiendan ya la administración de FEG. En nuestro estudio encontramos una tasa de riesgo de 0.53 con una $p=0.07$ en el análisis univariado y en el multivariado una tasa de riesgo de 0.42 con $p=0.025$, lo cual sugiere que la apropiada aplicación de FEG puede disminuir la duración y la gravedad de la neutropenia, contribuyendo de manera favorable al curso de los eventos infecciosos ya que se asocia a menor riesgo de muerte. Sin embargo, para poder dar un valor objetivo a esta observación se requiere de estudios con un mayor número de pacientes.

LIMITACIONES.

Este estudio tiene limitaciones importantes como son el reducido grupo de pacientes, la ausencia de un grupo control contemporáneo, y que el grupo usado de control en el estudio previo tuviera una enfermedad de base diferente (LMA y LH), lo cual hace que nuestros resultados no puedan ser completamente comparables.

CONCLUSIONES.

Los pacientes que desarrollan neutropenia grave y fiebre inducidos por quimioterapia para LLA y que no reciben profilaxis antimicrobiana tienen un riesgo más elevado de bacteriemias y choque séptico cuando se comparan con controles históricos. Sin embargo, la mortalidad global y la muerte atribuida a infección no fue diferente en ambos grupos. A pesar de ello pensamos que debe reconsiderarse la estrategia de no dar profilaxis antimicrobiana en estos pacientes.

Las bacteriemias por bacilos gramnegativos con una tasa alta de resistencia a las fluoroquinolonas continúan siendo las principales complicaciones infecciosas en pacientes con NGF en nuestro hospital, a pesar de la ausencia de profilaxis antimicrobiana durante el nadir de la quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas.

Si se continúa implementando la estrategia de no administrar profilaxis antimicrobiana en pacientes con NGF, debe garantizarse una vigilancia eficaz y atención oportuna de complicaciones infecciosas durante los eventos de NGF, tomando en cuenta la epidemiología de las infecciones a nivel local y las tasas de sensibilidad y resistencia bacteriana a antibióticos. Debe evaluarse en cada sitio el costo-beneficio de la profilaxis con antibióticos en términos económicos, de morbilidad y de repercusión sobre la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Sima J, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004; 101:2788-801.
2. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Fiere D, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:4075-86.
3. Gafter-Gvili A, Fraser A, Mical P, Leibovici L, et al., Meta-analysis: Antibiotic Prophylaxis reduces Mortality in Neutropenic Patients. *Ann Intern Med*, 2005; 142:979-95.
4. Bajel A, George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha M, Chandy M, et al. Adult ALL: Treatment outcome and prognostic factors in an Indian population using a modified German ALL (GMALL) protocol. *Leukemia* 2007; 21:2230-33.
5. Baskaran N.D, Gan G, Adeeba K, Sam Ch. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis* 2007; 11:513-7.
6. Viscoli C. EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients. Studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer*. 2002; 38:S82-S87.
7. Ugarte-Torres A, Villasis-Keever A, Hernández-Bribiesca ME, Crespo-Solís E, Ruiz-Palacios GM, Sifuentes-Osornio J. et al Utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas durante la neutropenia grave inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda, en un hospital de referencia de la Ciudad de México con alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas. *Rev Invest Clin*, 2006; 58:547-54.

8. Combariza JF. et al. Supervivencia en adultos con leucemia linfocítica aguda de novo tratados con el esquema de HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología (Colombia) entre enero 2001 y junio 2000. *Rev Colomb Cancerol* 2007; 11:92-100.
9. Mical P. Gafter-Gvili A, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I. et al. The Epidemiology of Bacteremia with Febrile neutropenia: Experience from a Single Center, 1988-2004. *IMAJ* 2007; 9:424-29.
10. Kuderer N.M, Dale D, Crawford J, Cosler L, Lyman G. Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients. *Cancer* 2006; 106:2258-66.
11. Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological Data for Patients with Febrile Neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004;39:S7-10.
12. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological Findings in Febrile Neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:388-92.
13. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Bodenstein H, Plaumann L, Engelhardt R, et al. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood* 1984; 64:38-47.
14. Klasterisky J, Ameye L, Maertens A, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:S51-9.
15. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group Study of Secondary Infections in Febrile, Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2005; 40:239-45.

16. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I, Magnus J, Dybdahl, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: Microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2005; 37:455-64.
17. Ramphal R. Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39:S25-31.
18. Cordonnier C, Herbrecht R, Buzyn A, Leverger G, Nitenberg G, Bastuji-Garin S. Risk factor for Gram-negative bacterial infection in febrile neutropenia. *Hematologica* 2005; 90:1102-09.
19. Irfan, S, Idrees F, Mehraj V, Habib F, Adil S, Hasan R. *Emergence of Carbapenem resistant Gram negative and vancomycin resistant Gram positive organisms in bacteremic isolates of febrile neutropenic patients: A descriptive study.* *BMC Infect Dis*, 2008. 8:80-110.
20. Picazo J. Management of the Febrile Neutropenic Patient: A Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2004. 39:S1-6.
21. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40:S40-5.
22. Glauser MP, Pizzo PA. Infections in patients with hematologic malignancies In: Management of infections in immunocompromised patients, 2000;141-88. Edited by Glauser MP, Pizzo PA. Londres, Reino Unido WB Saunders.
23. Del Favero A, Menichetti F. The new fluorinated quinolones for bacterial infections in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 29:S2-6.

24. Reuter S, Kern WV, Sigge A, Döhner H, Marre R, Kern P, et al., Impact of Flouroquinolones Prophylaxis on Reduced Infection-Related Mortality among Patients with Neutropenia and Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1087-93.
25. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, et al. Prophylaxis with flouroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 4:795-805
26. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with Meta-analysis of the Addition of gram-positive prophylaxis to Flouroquinolones in Neutropenic Patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:4127-37.
27. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179-87.
28. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial Prophylaxis after Chemotherapy for Solid Tumors and Lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353:988-98.
29. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi S, Martinelli G. et al. Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353:977-87.
30. Hughes WT, Armstrong A, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.
31. Levy M, Fink M, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis, definitions conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-56.
32. NCCLC. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard. Sixth edition. 2004. Volume 23, number 2 M7-A6 p. M100-S14.

33. Avilés A, Ambriz R, Díaz JC, Mascaro J, Sinco A, Pizzuto J. Resultados de dos esquemas de quimioterapia (VPA y C-VPA) en la leucemia aguda linfoblástica del adulto. *Rev Invest Clin* 1983; 35:285-289.
34. Sobrevilla P, Acosta A, López X, Salles, MT, Reynoso E, Guarner L J. Respuesta al tratamiento y supervivencia de adultos con leucemia aguda clasificadas mediante inmunofenotipo y citoquímica. *Rev Invest Clin* 1994;46:399-406.
35. Gokbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Bohme A, Bartram CR, Thiel E, et al. Treatment of adult ALL according to the protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 1307–1325.
36. Teira R, Lizarralde E, Santamaría JM, Zubero Z, Muñoz P, Baraiaetxaburu J. et al. Incidencia de bacteriemia en grupos histológicos de neoplasias histológicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:24-9.
37. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationship between circulating leuckocytes and infection in patients with acute leukaemia. *Ann Intern med* 1966;64:328-40.
38. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;10:316-22.
39. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-centre validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
40. Winston DJ, Lazarrus HM, Beveridge RA. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing cinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:381-90.

41. Martino R, Subira M, Altés A, Sureda A, Domingo-Albo A, Pericas R. Effect of discontinuing prophylaxis with norfloxacin in patients with hematologic malignancies and severe neutropenia. A matched case-control study of the effect on infectious morbidity. *Acta Haematol* 1998;99:206-11.
42. Richard P, Delangle MH, Raffi F, Espaze E, Richet H. Impact of fluoroquinolone administration on the emergence of fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli from gastrointestinal flora. *Clin Infect Dis* 2001;32:162-6.