

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**MODELO PREDICTIVO DE BACTERIEMIA EN PACIENTES
NEUTROPÉNICOS FEBRILES**

Trabajo de tesis para optar al
título de Doctor en Medicina

Sra médica Trucchia, Rosana Edith

CÓRDOBA
REPÚBLICA ARGENTINA
2015



Modelo predictivo de bacteriemia en pacientes neutropénicos febriles por Trucchia, Rosana Edith. se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Director:

Profesor doctor Daín, Alberto L.

Integrantes:

Profesor doctor Chalub, Elías

Profesor doctor Yorio, Marcelo A.

Artículo 30° del Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina y
Cirugía

“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS
OPINIONES DE ESTA TESIS”

DEDICATORIAS

A Fernando, Valentina, Candelaria y Jeremías.

A mis padres y hermanos.

A quienes no están, pero me alentaron a hacer este trabajo.

Al profesor Dr Alberto L. Daín.

A quienes influyeron en mi formación como persona y a quienes me acompañaron a transitar el camino de la medicina.

AGRADECIMIENTOS

A los miembros del tribunal de seguimiento: profesor doctor Alberto L Daín, profesor doctor Elías Chalub y profesor doctor Marcelo A. Yorio.

Al servicio de Oncología del Hospital Nacional de Clínicas.

Al servicio de Microbiología del laboratorio central del Hospital Nacional de Clínicas.

A la doctora María Emilia Santillán, por su colaboración desinteresada.

ÍNDICE

Portada	
Comisión de seguimiento	I
Artículo 30	II
Dedicatorias	III
Agradecimientos	IV
Resumen	V
Summary	VI
Introducción	1
Material y métodos	54
Resultados	62
Discusión	89
Conclusiones	118
Bibliografía	123
Anexo 1. Listado de abreviaturas	159
Anexo 2. Listado de números de historias clínicas	161

RESUMEN

La neutropenia febril (NF) es la complicación más frecuente del tratamiento quimioterápico en los pacientes con cáncer. Es considerada una emergencia médica. La atención de los enfermos debe ser pronta y conveniente para contribuir a la disminución de la mortalidad. Como objetivos se propuso:

1) identificar distintos grupos de pacientes según factores de riesgo y la enfermedad neoplásica; 2) conocer la microbiología local de las infecciones; 3) relacionar los diferentes citostáticos con la evolución de los episodios; 4) elaborar un modelo predictivo de riesgo de bacteriemia; 5) sistematizar el tratamiento antimicrobiano empírico; 6) desarrollar una pauta de manejo inicial regionalizada. El trabajo se realizó en el Instituto Oncológico Universitario del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de NF secundaria a quimioterapia y enfermedades neoplásicas y que fueran internados. Criterios de inclusión: recuento de neutrófilos en sangre circulante $<0,5 \times 10^9/L$ ó $<1,0 \times 10^9/L$ con predicción de descenso a $<0,5 \times 10^9/L$ en las siguientes 24 horas y con temperatura axilar \geq a 38 °C. Se los dividió en un grupo retrospectivo (140 pacientes, desde 01/01/00 al 31/12/08) y otro prospectivo (36 pacientes, desde 01/01/09 al 31/12/10). Los datos disponibles fueron organizados en una planilla de cálculo Excel y luego procesados con el software SPSS 17. En una primera etapa, se realizó un análisis descriptivo univariado, completado con un análisis multivariado utilizando las técnicas de correspondencias múltiples y conglomerados. Para detectar asociaciones entre las variables se usaron pruebas estadísticas de Chi Cuadrado. Se reclutaron 280 pacientes (hombres 56 %, mujeres 44 %), las neoplasias hematológicas prevalecieron en ambos grupos (75 %). Predominaron las bacteriemias por cocos Gram positivos (42 %) en el primer grupo y por bacilos Gram negativos (46 %) en el segundo. *E. coli* fue el germen más aislado, con elevado porcentaje de sensibilidad a amikacina, piperacilina-tazobactam y carbapenems. Entre los diagnósticos clínicos prevaleció el daño de la mucosa (60 %). No se encontró asociación entre los distintos citostáticos y la evolución de los episodios. Del análisis de los datos surgió un modelo predictivo clínico de bacteriemia en el momento de la consulta conformado por: presencia de daño de la mucosa oral, tensión arterial $\leq 90/60$ mmHg y tiempo entre la primera dosis de quimioterapia y la consulta ≤ 10 días; a cada uno se les atribuyó un valor de 9, 8 y 4 respectivamente y se consideró el punto de corte en 9 (S 47 %; E 89 %; VPP 76 % y VPN 68 %). A partir de este trabajo se logró alcanzar información local de este síndrome, conocimiento sobre los diagnósticos microbiológicos y obtuvo un score aplicable en cualquier entorno de trabajo y útil para la toma de decisiones terapéuticas.

SUMMARY

Febrile neutropenia (FN) is the most common complication of chemotherapy in cancer patients. It is considered a medical emergency. The patient must be attended soon and conveniently to decrease the risk of death. The objectives proposed were: 1) identify different groups of patients according to the risk factors and the neoplastic disease; (2) know the local microbiology of infections; (3) link the cytostatics to the episodes evolution; (4) develop a predictive model of risk related to bacteremia; (5) systematize the empirical antimicrobial treatment; (6) develop a regionalized initial guideline of management. The study was conducted in the University Cancer Institute of the National Hospital of Clinics in Córdoba (Argentina). It included patients with diagnosis of FN secondary to chemotherapy and neoplastic diseases. Inclusion criteria: neutrophil count in peripheral blood $<0,5 \times 10^9/L$ or $<1,0 \times 10^9/L$ with prediction of descent to $<0,5 \times 10^9/L$ in the next 24 hours and axillary temperature ≥ 38 °C. They were divided into a retrospective group (140 patients, from 01/01/00 to 31/12/08) and a prospective one (36 patients, from 01/01/09 to 31/12/10). Available data were organized in a form of Excel spreadsheets and then processed with the software SPSS 17. In a first stage, a univariate descriptive analysis was performed, and then it was completed with a multivariate analysis using multiple correspondence and cluster techniques. Chi square statistical tests were used to detect associations between variables. 280 patients (56 % men, 44 % women) were recruited, the hematological disease predominated in both groups (75 %). Gram positive cocci bacteremia (42 %) predominated in the first group and Gram negative bacilli (46 %) in the second. *E. coli* was the most isolated germ, with high percentage of sensitivity to amikacin, piperacillin-tazobactam and carbapenems. Among the clinical diagnosis, the mucosal damage (60 %), was the most prevalent. There were no association between the cytostatics and the episodes evolution. It was possible to make a predictive model of bacteremia at the time of the consult, consisting of: damage of oral mucosa, blood pressure $\leq 90/60$ mmHg and time between the first dose of chemotherapy and the diagnosis of febrile neutropenia ≤ 10 days; each point was given a value of 9, 8 and 4 respectively and it was considered the cut-off in 9 point (S 47 %; E 89 %; PPV 76 % and 68 % PNV). According to this investigation, we can achieve local information of this syndrome, knowledge about the microbiological diagnostics and the possibility of making a score applicable in any medical environment and useful for therapeutic decisions.

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

La neutropenia es la manifestación más relevante de inmunocompromiso en los pacientes con cáncer que reciben tratamiento quimioterápico y es responsable de las complicaciones infecciosas que puedan suceder.

La terapia antineoplásica citotóxica afecta principalmente la mielopoyesis y la integridad de las mucosas, en especial del aparato digestivo; además modifica la respuesta inflamatoria, pero no la febril. Aunque la fiebre sea la única expresión clínica de infección, esta puede ser tan severa que produzca la muerte del enfermo (1).

La infección en el paciente neutropénico constituye un desafío permanente. Si bien las estrategias de manejo han mejorado en los últimos años, el aumento de la prevalencia de pacientes oncológicos, los avances alcanzados por la modificación de la intensidad de los esquemas de tratamiento, la aparición de nuevos citostáticos, las variaciones observadas en la etiología de las infecciones y la emergencia de resistencia antimicrobiana son circunstancias problemáticas constantes (2).

La neutropenia febril (NF) es considerada un síndrome anticipado y debe ser entendida como una emergencia médica. Cuando no es diagnosticada oportunamente se asocia a altos índices de mortalidad, por lo que es primordial reconocerla e iniciar precozmente tratamiento antimicrobiano empírico sistémico.

La elección de NF como tema para elaborar la tesis doctoral surge de la experiencia obtenida en la actividad asistencial llevada a cabo durante los últimos 14 años en calidad de especialista en Medicina Interna e Infectología en el Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba y del trabajo específico en el pabellón de internación del Instituto Oncológico Universitario de dicho Hospital. Al mencionado Instituto concurren un promedio de 5000 pacientes por año, con diagnóstico de neoplasias sólidas y enfermedades hematológicas; no cuenta con unidad de trasplante. El promedio anual de personas internadas es de 385. Los pacientes con diagnóstico de NF representan el 8 %. La mortalidad global promedio es del 12 %. El Servicio de Infectología atiende a pacientes internados, con patologías de la especialidad en todo el hospital, mediante el pedido de interconsultas y por consultorio externo. No cuenta con

salas propias de internación. Evacua aproximadamente 1400 consultas anuales y controla un promedio de 20 pacientes internados por día. Ambos son centros asistenciales de referencia, así como formadores de recursos humanos de posgrado, dependientes de la Universidad Nacional de Córdoba.

Si bien se sabe que los eventos de NF están determinados por distintas variables, que su frecuencia, presentación clínica, hallazgos microbiológicos y evolución dependen de diferentes factores, es importante y necesario conocer las características propias de esta entidad a nivel local, contextualizándola en el marco regional. La experiencia recogida por la atención de este síndrome pone en evidencia la necesidad de adaptarla a nuestra realidad socio-económica, con el empleo racional de los recursos, en función de una relación costo-beneficio favorable y reducción de la mortalidad.

RESEÑA HISTÓRICA

La era de la quimioterapia se inició en la década de los cuarenta con la utilización del gas mostaza (agente químico de uso militar). Al comprobarse que las personas expuestas al gas mostaza lograban una disminución significativa de la linfa, se provocaron linfomas a ratones y se los trató con el gas. En 1942 se inyectó a un paciente con linfoma no Hodgkin (LNH) un agente derivado: la mustina (prototipo de la quimioterapia anticancerígena por gas mostaza) y se observó una reducción importante de la masa tumoral. No obstante lo transitorio del efecto, aquel fue el primer paso en la demostración de que el cáncer podía ser tratado con agentes farmacológicos (3).

Después de la Segunda Guerra Mundial, se produjo otro avance fundamental. Sidney Farber, un patólogo de la Escuela Médica de Harvard, estudiaba los efectos del ácido fólico en los pacientes con leucemia. El ácido fólico, esencial para el metabolismo del ADN, había sido descubierto por Lucy Wills en 1937 (4). Dicho agente parecía estimular la proliferación de células de leucemia linfoblástica aguda (LLA) cuando era administrada a niños con ese tipo de cáncer. En uno de los primeros ejemplos de diseño racional de medicamentos, se usaron metabolitos análogos. Estos fueron, primero la aminopterina y luego amethopterina (hoy metotrexate), que eran antagonistas del ácido fólico y bloqueaban a las enzimas que requerían este metabolito. Cuando se administraron a niños con LLA en 1948, estos agentes se convirtieron en las primeras drogas que indujeron la remisión; si bien fue breve, el principio había quedado establecido: los antimetabolitos podían suprimir la proliferación de células malignas, y podían restablecer el funcionamiento normal de la médula ósea (5).

En 1958, en el Instituto Nacional contra el Cáncer de los Estados Unidos (NCI), descubrieron que el mismo tratamiento sobre la base solo de metotrexate podía curar el coriocarcinoma, primer tumor sólido curado por quimioterapia (6).

Posteriormente, se planteó la eventualidad de que las células neoplásicas adquirieran resistencia a los agentes individuales, lo cual sería más difícil si se usaran asociados. Siguiendo esa teoría, la utilización simultánea de metotrexate, vincristina, 6-mercaptopurina y prednisona indujo una remisión

de larga duración en niños con LLA (7,8). Esta modalidad terapéutica se adoptó luego para los linfomas. En la actualidad, la mayoría de los regímenes de quimioterapia comparten esta pauta de administración (9).

La mayor toxicidad dosis -limitante asociada a las drogas citostáticas es la mielosupresión. Desde que comenzaron a emplearse, se vincula el descenso del recuento absoluto de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) con el riesgo de adquirir infección. El papel de la neutropenia como un defecto mayor de la inmunidad del huésped fue señalado por Bodey et al. (10), quien en 1966 estableció la relación existente entre el nivel de los leucocitos circulantes y el desarrollo de infección. En su trabajo determinó que tanto la prevalencia como la incidencia de cualquier tipo de infección disminuían cuando aumentaban los niveles circulantes de PMN y linfocitos, contrariamente a lo advertido cuando el paciente presentaba granulocitopenia. Concluyó que con recuentos de PMN entre $0,5$ y $1,0 \times 10^9/L$, la incidencia de infección era del 14 % y aumentaba entre el 24 y el 60 % cuando era menor de $0,1 \times 10^9/L$. Señaló, además, que cuanto mayor era el tiempo en que los pacientes permanecían con recuentos inferiores a $0,5 \times 10^9/L$, mayor era la probabilidad de que esta sea severa. El mejor indicador de riesgo no era la magnitud de la caída de los niveles de granulocitos, sino el recuento final. Asimismo, demostró que los pacientes infectados que tenían un aumento en los recuentos de granulocitos exhibían mejor evolución.

La importancia del inicio precoz de una combinación antibiótica de amplio espectro (carbenicilina y gentamicina) para disminuir el riesgo de muerte, evitar el desarrollo de resistencia y lograr un efecto sinérgico fue sugerida por Schimpff et al. en 1971 (11). En su trabajo se demostró que si la bacteriemia por *Pseudomona* spp no era tratada precozmente, se acompañaba de una mortalidad entre el 33-75 % en las primeras 24 horas; con la terapia temprana, por el contrario, se reducía al 4-6 % en adultos.

Posteriormente se logró destacar la relación existente entre la colonización de la mucosa oral por patógenos nosocomiales e infección invasiva (12).

VARIABLES ESTADÍSTICAS

En los pacientes con tumores sólidos, la incidencia de fiebre durante la neutropenia inducida por quimioterapia se ubica entre el 10-50 % y en los enfermos con patología hematológica, fundamentalmente leucemias agudas, linfomas y mieloma múltiple alcanza el 80 % (13). Las neoplasias sólidas que tienen riesgo aumentado de NF son: de mama, colorrectal, de pulmón y de ovario (14).

Aproximadamente el 50% de los pacientes neutropénicos que desarrollan fiebre tienen infección. Dado que en la mayoría de los episodios febriles no se logra identificar la causa o agente etiológico, se los clasifica como fiebre inexplicada (60 %). La infección determinada clínicamente acontece en el 20-30 % de los episodios febriles y la bacteriemia se produce en el 10-25 % de todos los pacientes, y es más frecuente en los que tienen neutropenia profunda y prolongada con recuentos de PMN $\leq 0,5$ y $1,0 \times 10^9/L$ (13).

Se reconocen habitualmente como sitios primarios de infección al tracto digestivo, favorecido por la presencia de daño de la mucosa, la piel y el aparato respiratorio, fundamentalmente el parénquima pulmonar.

En los primeros reportes, la sepsis por *P. aeruginosa* o *Escherichia coli* producía la muerte en las 48 horas posteriores a la toma del hemocultivo, en el 50 % de los pacientes (1). La presencia de bacteriemia por bacilos Gram negativos (BGN) elevaba la incidencia de mortalidad al 90 %. En la actualidad, a pesar de la implementación del tratamiento antimicrobiano precoz, continúan siendo un factor de mal pronóstico y se acompañan de una mortalidad superior al 20 % (15).

Actualmente la mortalidad global atribuida, que depende de distintas condiciones, es del 4-30 %. En los enfermos con tumores sólidos es aproximadamente del 5 % y con neoplasias hematológicas, cercana al 15 %. Entre las variables que incrementan el riesgo se reconocen la duración y severidad de la neutropenia, el tiempo que transcurre entre el inicio de la fiebre y la primera dosis de antibiótico, la falta de estabilidad de la enfermedad neoplásica de base o de remisión, el reconocimiento de sepsis y el diagnóstico de neumonía.

En un estudio que incluyó 41 779 adultos con cáncer, internados con NF en Estados Unidos entre 1995 y 2000, la mortalidad intrahospitalaria fue del 9,5 %. Este índice variaba de la siguiente manera, según refiere Kuderer NM (16):

- Enfermedad de base: 8 % tumores sólidos; 8,9 % linfomas; 14,3 % leucemia.
- Presencia y asociación de comorbilidades: 2,6 % sin comorbilidades; 10,3 % con una; 21,4 % con dos; 38,6 % con tres y 50,6 % con cuatro.

NOCIONES FISIOPATOGÉNICAS

Inmunología

Al sistema inmune se lo considera una organización de células y moléculas con roles definidos. Está especializado en la protección ante agresiones que provengan del medio externo y en el reconocimiento y eliminación de agentes infecciosos o de sus productos. Aunque la principal función es distinguir lo propio de lo que no lo es y, en general, su actividad tiene efectos benéficos, puede ocasionar fenómenos nocivos, como por ejemplo el desarrollo de una enfermedad autoinmune. Cumple sus objetivos mediante dos estrategias que son complementarias entre sí: una respuesta **innata, natural, no-específica** y otra respuesta **adquirida, adaptativa, específica**. La primera controla las etapas precoces de la infección, es antígeno dependiente, ofrece una respuesta máxima inmediata, no induce memoria inmunológica y está integrada por: la barrera mucocutánea; los granulocitos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos; los fagocitos mononucleares; las células dendríticas y las células natural killer (NK) y como mecanismo humoral, el sistema del complemento. La segunda está compuesta por los linfocitos T (70-75 %), los linfocitos B (10-20 %) y las células presentadoras de antígenos, actúa en una instancia posterior, es antígeno dependiente y al inducir memoria inmunológica brinda protección contra re-exposiciones al mismo patógeno (17). Se abordará con mayor complejidad y detalle la inmunidad innata, ya que el desarrollo de la específica no corresponde a la NF.

Componentes de la respuesta innata, natural, no-específica:

1. **Barrera mucocutánea:** la piel y las mucosas.
2. **Granulocitos:** comprenden los neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

Mielopoyesis: es el proceso de maduración y diferenciación de los elementos mieloides, se cumple aproximadamente en 12 días. Los neutrófilos derivan de un mieloblasto pluripotente (Stem cell) que expresan marcadores CD34 y antígeno leucocitario humano (HLA)-DR. Esta célula da lugar a unidades formadoras de colonias (CFU) de granulocitos, eritrocitos, megacariocitos y macrófagos (CFU-GEMM); CFU-granulocitos-macrófagos (CFU-GM) y CFU-granulocitos (CFU-G). Posteriormente se transforma en mieloblasto y, luego,

en promielocito, exhibiendo gránulos azurófilos, primarios. Estos elementos tienen mieloperoxidasa, proteínas ricas en arginina, lisozimas con función bactericida, mucopolisacáridos sulfatados, fosfatasa ácida, proteasas e hidrolasas. El mielocito representa el estadio siguiente, acumula glucógeno, aumenta el metabolismo celular anaeróbico, surgen los gránulos secundarios con colagenasa y lisozima (no contienen peroxidasa) y cesa la producción de gránulos primarios. La mielopoyesis continúa con la aparición de los metamielocitos, células no proliferativas. La etapa final está representada por el desarrollo del neutrófilo cayado y el maduro, que ingresa a la circulación por influencia de factores estimulantes del crecimiento de granulocitos (G-CSF) y factores estimulantes del crecimiento de granulocitos y monocitos (GM-CSF) (18,19).

El recuento periférico de neutrófilos refleja el equilibrio entre los compartimientos intra y extramedulares. La médula ósea contiene aproximadamente 85 % de estas células distribuidas entre el pool mitótico, el de maduración y el de reserva. Fuera de ella se encuentran el pool circulante (5 %), el adherido al endotelio intravascular (10-15 %) y el tisular. La producción de neutrófilos y su movimiento entre los compartimientos se cumple mediante una sucesión de hechos complejos. Circulan durante 6-12 horas en sangre y luego infiltran los tejidos completando su ciclo de vida 24 horas más tarde. Su función primordial es la fagocitosis (18,19).

Los eosinófilos provienen del promielocito, se desarrollan en 3-6 días y tienen una vida media de 30 minutos una vez que ingresan a la circulación. En los tejidos permanecen entre 8-12 días. Tienen un rol menor en la fagocitosis pero pueden iniciar el fenómeno de la inflamación (18,19).

Los basófilos surgen de un progenitor común de eosinófilos y basófilos. Tienen gránulos, infiltran los tejidos, secretan citoquinas e intervienen en la síntesis de inmunoglobulinas, específicamente IgE y en las señales de las células B (18,19).

Capacidad funcional de los neutrófilos: por las investigaciones de Glasser y Fiederlein (20), se conoce la diferenciación funcional de los neutrófilos humanos, caracterizada por la aparición inicial de los receptores de membrana para las inmunoglobulinas (Fc) y para el complemento (CR), ambos

promueven la función fagocítica. Conjuntamente aparece la capacidad de destrucción microbiana tanto independiente como dependiente del oxígeno. Los promielocitos carecen de estas capacidades. Únicamente los neutrófilos en cayado y los segmentados tienen estallido respiratorio. La quimiotaxis es un fenómeno tardío de la diferenciación funcional, con la colaboración de las citoquinas quimioattractivas (quimioquinas); las células mieloides inmaduras no tienen esta propiedad.

Respuesta neutrófila: se inicia cuando los neutrófilos circulantes detectan señales desde los sitios de infección y fluyen a través de las vénulas poscapilares. Esto produce cambios en las moléculas de las superficies endoteliales y de los neutrófilos, lo que estimula su asociación, reversible y mediada por selectinas, y los exponen a factores activadores que inducen alteraciones cuantitativas y cualitativas de las integrinas, que median la adhesión de los neutrófilos. Las integrinas cumplen su rol mediante la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1), de las células endoteliales. La adhesión ocluye los vasos y reduce el flujo sanguíneo. La siguiente fase es la diapédesis, migración de los neutrófilos entre las células endoteliales al tejido extravascular al detectar el gradiente quimiotáctico. Esta cascada compleja de transducción de señales finaliza con la remodelación del citoesqueleto del neutrófilo. Las IgG y segmentos de C3 actúan como opsoninas. En el sitio de la infección, los neutrófilos se adhieren a los agentes patógenos por medio de su receptor de Fc y CR. La endocitosis del microorganismo por el neutrófilo genera una vesícula fagocítica o fagosoma, que a través de una serie de eventos, madura y se convierte en fagolisosoma, donde muere el patógeno y se lo digiere preparándose para la presentación de antígenos. La unión y activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) se produce en la membrana del fagosoma. Este complejo enzimático genera grandes cantidades de superóxido que, al combinarse con agua, produce peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y peroxinitrito. La enzima óxido nítrico sintetasa produce el precursor de óxido nítrico para la formación de peroxinitrito. En la presencia de la mieloperoxidasa se obtiene ácido hipocloroso en el fagosoma, que desnaturaliza proteínas y favorece la proteólisis. Los oxidantes también activan las proteasas en los gránulos de los neutrófilos y conducen a la apoptosis de las células blancas (21,22).

Receptores tipo Toll (TLR): se expresan en las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas). Pueden unirse a moléculas derivadas tanto de agentes infecciosos como no infecciosos. La función principal es la inducción de la inflamación y el establecimiento de la inmunidad adaptativa. Producen citoquinas inflamatorias, regulan de manera positiva la expresión de moléculas co-estimuladoras, inducen interferón tipo 1 y colaboran con las células T cooperadoras, en su capacidad antiviral y antibacteriana (23).

FUNCIONES DE LOS NEUTRÓFILOS EN LA SEPSIS (24)

Los neutrófilos son componentes fundamentales de la respuesta inmune innata durante la sepsis por la liberación de citoquinas reguladoras, quimiocinas y leucotrienos; por la fagocitosis de los patógenos invasores y por la expresión de péptidos antimicrobianos, proteasas y oxidantes. En la sepsis grave se produce un deterioro de la migración de los neutrófilos hacia los sitios de infección con una respuesta antimicrobiana inadecuada, acompañada de una acumulación nociva en distintos órganos que lleva eventualmente al daño tisular y fallo multiorgánico. Estas alteraciones están directamente correlacionadas con el aumento de la morbilidad y mortalidad. Los cuatro momentos de la migración de neutrófilos (movilización, marginación y rodamiento, adhesión y transmigración a través de la pared vascular) están afectados.

Mecanismos que impactan en la migración: no son claramente conocidos. La liberación desde la médula ósea en respuesta a la infección siempre se atribuyó al estímulo de una variedad de citocinas, productos bacterianos y otros mediadores de la inflamación. Sin embargo, la evidencia reciente en un modelo animal, sugiere un papel relevante para una quimioquina que atrae neutrófilos: CXCL12 la cual no requiere señalización. En condiciones homeostáticas, CXCL12 es expresada principalmente por las células estromales de la médula ósea y procura la retención de los neutrófilos en ese compartimento. Durante la sepsis, la expresión de CXCL12 medular se suprime, pero se mantiene constante en sangre y en el bazo, lo que provoca una liberación de neutrófilos en la circulación.

Alteraciones en la rigidez y secuestro: las endotoxinas bacterianas y las citoquinas proinflamatorias (TNF- α ; IL-1) liberadas en respuesta a la infección provocan en los neutrófilos un aumento de la rigidez de su membrana y secundariamente reducción de la deformabilidad. Este cambio es proporcional a la gravedad de la sepsis, genera un secuestro en los lechos capilares, conduce a la oclusión microvascular, contribuyendo a la isquemia tisular y al fallo multiorgánico.

Deterioro en la migración mediado por óxido nítrico: la producción de óxido nítrico es inducida durante la sepsis por un efecto de regulación positiva mediado por citoquinas y lipopolisacáridos (LPS) sobre la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS). Se ha demostrado que esta molécula inhibe la migración de neutrófilos y la adhesión endotelial, tanto de las moléculas de ICAM-1 como de VCAM-1.

Alteración de la expresión de receptores de proteína G (GPCR) y posteriores eventos de señalización: una de las características de la respuesta séptica es la gran liberación de quimioquinas que atraen leucocitos mediante la activación de GPCR. Las altas concentraciones de ligandos pueden ocasionar desensibilización funcional de la capacidad de respuesta del receptor por la disminución de la expresión de GPCR de la superficie celular junto con la reducción de la expresión de CXCR2. Este efecto es parcialmente mediado por la señal de TLR. En un modelo animal de sepsis, la activación de TLR en los PMN, como producto de la internalización de CXCR2 y la disminución de la unión con CXCL2, hizo fracasar la migración de los neutrófilos al foco infeccioso. Además de los cambios en la superficie celular de la expresión de CXCR2, la sepsis puede inducir alteraciones específicas en otros receptores de quimioquinas, como por ejemplo CCR2 cuya expresión aumentada en los neutrófilos es dependiente de TLR y provoca mayor migración y acumulación en órganos a distancia. Otro factor que puede influir es la fiebre >40 °C, ya que perjudica la respuesta quimiotáctica de los PMN.

Mecanismos que afectan las funciones efectoras: cuando llegan a los sitios de invasión microbiana, los neutrófilos emplean una variedad de mecanismos con el objetivo de contener y neutralizar la infección. Sus receptores de superficie, al reconocer microorganismos y sus componentes,

estimulan la producción de citoquinas inflamatorias y quimioquinas, la generación de oxidantes y la fagocitosis. La mayoría de los estudios indican que la sepsis influye en la totalidad de estas funciones. Se ha demostrado que dentro de las primeras 24 horas, la supresión de varios grupos de genes afecta la respuesta inflamatoria, la modulación inmune y la producción de oxidantes.

Alteraciones en la expresión de los receptores Toll-like y la señalización: los neutrófilos expresan numerosos receptores TLRs que reconocen componentes de patógenos (PAMP) o mediadores inflamatorios endógenos liberados en la sepsis (DAMPs). La activación de TLRs disminuye la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y péptidos antimicrobianos a través de la vía de NF- κ B y la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). También contribuye a la generación de especies reactivas de oxígeno durante la sepsis. La activación persistente de las vías TLR, como ocurre en las primeras etapas de la sepsis, se ha relacionado con la expresión excesiva de citoquinas inflamatorias, el desarrollo de shock séptico y lesión tisular. Sin embargo, con prolongadas o repetidas exposiciones a componentes bacterianos tales como LPS o lipoproteína bacteriana, las vías de señalización de TLR se vuelven tolerantes, lo que resulta en una menor producción de citoquinas proinflamatorias y la regulación positiva de inhibidores de la señalización TLR.

Señuelos extracelulares de neutrófilos (TNE): en los últimos años, el descubrimiento de los TNE ha proporcionado información sobre otro rol de los neutrófilos en la contención de la infección. Las redes son estructuras complejas compuestas por cromatina nuclear, histonas, una variedad de proteínas granulares antimicrobianas y algunas proteínas citoplasmáticas. Su formación se produce en respuesta a la exposición de los neutrófilos al plasma de los pacientes sépticos y al contacto directo con los patógenos. De los neutrófilos se libera elastasa a partir de gránulos azurófilos, ayudando a la formación de los TNE. Parker et al. (25) han demostrado recientemente que la mieloperoxidasa TNE-asociada contribuye directamente a la destrucción bacteriana de *S. aureus* en la presencia de H₂O₂. Los TNE son capaces de atrapar bacterias y facilitar las interacciones entre ellas y estos efectores antimicrobianos, conduciendo a la destrucción bacteriana. Sin embargo, algunas bacterias pueden expresar nucleasas que degradan los TNE. Por otra

parte, las redes pueden ejercer efectos perjudiciales para el huésped, la evidencia relaciona la formación TNE a enfermedades autoinmunes y sepsis, lo que sugiere que efectivamente contribuyen a la inflamación y el daño tisular.

Sintetizando los conceptos expuestos, los neutrófilos son componentes cruciales durante la sepsis, ya que mediante la liberación de citoquinas reguladoras, quimioquinas y leucotrienos, contribuyen directamente a la eliminación de microorganismos. El reclutamiento y la migración de los neutrófilos hacia los focos infecciosos es significativamente menor durante este proceso. Los mecanismos que explican este deterioro incluyen: alteraciones en el citoesqueleto, en los TLR y en GPCR (migración) y mediadas por óxido nítrico (quimiotaxis). Las modificaciones funcionales están centradas en la formación de TNE, que lleva a la sobreexpresión o mejor actividad de los mediadores proinflamatorios conduciendo a daño tisular y fallo multiorgánico.

3. **Fagocitos mononucleares:** cumplen varios roles, a saber, fagocitosis, citotoxicidad, secreción de mediadores de la inflamación, procesamiento de antígenos, interacción con los linfocitos.

4. **Células dendríticas:** surgen del mismo progenitor y fundamentalmente son presentadoras de antígenos a los linfocitos.

5. **Células NK:** son linfocitos especializados con propiedades citotóxicas. Además de producir citoquinas, tienen efectos antitumorales y eliminan células infectadas por virus, ya que pueden reconocer blancos a pesar de la poca o ausente expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad I. Expresan marcadores de superficie CD56 y CD16, lo que les facilita influir sobre los linfocitos B para presentar antígenos a los linfocitos T, resultando en una extensión de la cooperación de las células T (26).

6. **Sistema del complemento:** principal mecanismo no-específico humoral, compuesto por más de treinta proteínas que, una vez activado, ocasiona incremento de la permeabilidad vascular, reclutamiento de células fagocíticas, opsonización y lisis bacteriana. Es un regulador que amplifica la respuesta inmune y modula las reacciones anafilácticas. Interviene en la opsonización, por unión y activación de C3, actuando como nexo entre los microorganismos y cualquier célula fagocítica. Tiene tres actividades fisiológicas generales: protección contra la infección bacteriana piógena; interconexión entre la inmunidad innata y adaptativa y la eliminación de complejos inmunes

y los productos de lesiones inflamatorias. Es activado por tres vías distintas. La clásica, que necesita la presencia de complejos antígenos-anticuerpos. La alternativa, que es puesta en marcha por estructuras poliméricas de la pared microbiana y la tercera, vía de la lectina, se activa por la interacción de los carbohidratos de los gérmenes y las proteínas ligadoras de manosa del plasma (27).

FIEBRE

La temperatura corporal normal varía durante el transcurso del día y es controlada por el centro termorregulador en el hipotálamo anterior. Este centro compensa la producción de calor, originado de la actividad metabólica muscular y hepática y disipado a través de la piel y pulmones. En 1868, Carl Wunderlich (28) propuso que la temperatura corporal media era de 37 °C, con un límite superior normal de 38 °C y por encima de ese valor, se definía fiebre.

Actualmente se considera que en las personas sanas, entre 18 y 40 años, la temperatura oral media es de 36,8 °C ± 0,4 °C; es menor a las 6 AM y mayor entre las 4 y 6 PM, y puede alcanzar los 37,7 °C (29). Estas desviaciones se mantienen en los pacientes febriles y no así en los que padecen hipertermia. Existen circunstancias que producen cambios diarios de la temperatura: edad, clima, menstruación, ovulación, embarazo, disfunciones endocrinológicas, periodos posprandiales. Está claramente establecido que los ancianos, aun con infecciones severas, pueden mantenerse afebriles o con poca variación. Comparativamente con la temperatura oral, la rectal es generalmente 0,6 °C mayor y la axilar es inferior, entre 0,6 y 1 °C. Las lecturas que reflejan de manera más fidedigna la temperatura central son la timpánica y la del esófago inferior (30).

Se considera a la fiebre como la consecuencia de una compleja reacción fisiológica que implica la elevación de la temperatura corporal por la liberación de citoquinas, la generación de reactantes de fase aguda y la activación tanto inmunológica como endocrinológica. Es la expresión de la ruptura del equilibrio entre los sistemas termogénicos y termolíticos. Se trata de un signo inespecífico que a pesar de tener un mecanismo fisiopatogénico común, obedece a diferentes etiologías y contextos (31).

Cualquier sustancia que pueda ocasionar fiebre se denomina pirógeno y se los clasifica en:

Pirógenos exógenos: se consideran a los microorganismos o sus productos, como las toxinas: endotoxinas de los BGN (lipopolisacáridos), toxina del síndrome de shock tóxico (TSST-1), exotoxinas de *Streptococcus* grupo A, enterotoxina del *S. aureus*. Estas pueden actuar como superantígenos cuando interactúan con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II y linfocitos B, estimulando a las citoquinas pirógenas (32).

Pirógenos endógenos: son citoquinas endógenas específicas liberadas en respuesta a otros exógenos, trauma, inflamación, complejos antígeno-anticuerpo. Las citoquinas son proteínas que regulan procesos inflamatorios, inmunes y hematopoyéticos. Las que están principalmente relacionadas con la fiebre son: interleucina-1 (IL-1), IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF), factor neurotrófico ciliar (CNTF) e interferón-alfa (IFN α). Bajas concentraciones de IL-1 y TNF durante eventos inflamatorios o infecciosos inducen elevadas cantidades de IL-6, que iniciarán la actividad del centro termorregulador. Estas citoquinas se liberan esencialmente desde los monocitos, neutrófilos y linfocitos, pero otras células estimuladas también pueden sintetizarlas, como células de la glía y neuronas. El hecho de que ingresen a la circulación desde otros reservorios explica por qué los pacientes neutropénicos pueden tener fiebre, a pesar de la disminución significativa de PMN (33).

Durante la fiebre hay un cambio en el punto establecido (set point) en el hipotálamo desde la normotermia a niveles febriles. Una vez que este se eleva, se activan las neuronas del centro vasomotor y comienza la vasoconstricción. La sangre es redirigida principalmente a los órganos internos y como mecanismo de conservación de la temperatura disminuye la pérdida de calor por la piel y el paciente siente frío acompañado de escalofríos, con el fin de aumentar la producción de calor por parte de los músculos. Ambos mecanismos se mantienen hasta que las neuronas del hipotálamo censan la nueva temperatura y el equilibrio se establece, ahora en el estado febril. Cuando por la ingesta de antipiréticos o disminución de la concentración de pirógenos se reestablece el set point, se inician los procesos de pérdida del

calor, mediante la vasodilatación y la sudoración. El set point puede elevarse por trauma, hemorragia, tumores o disfunción hipotalámica, aunque en general los pacientes que padecen esta última situación tienen hipotermia (31).

La interacción de las dos clases de pirógenos a nivel del endotelio hipotalámico es el primer paso en la génesis de la fiebre, ya que estimula la producción de prostaglandina (PG) E₂, la cual elevará el set point. Su liberación y unión a receptores gliales promueve el aumento de AMP cíclico (cAMP) que funciona como neurotransmisor, activando las terminaciones neuronales del centro termorregulador. La activación de los receptores de endotoxinas también produce PGE₂. Existen cuatro receptores para PGE₂, cada uno con diferentes resultados, el número 3 es elemental para la producción de fiebre (30).

Hipertermia: aunque la mayoría de las personas con aumento de la temperatura corporal tienen fiebre, algunas circunstancias también pueden elevarla: golpes de calor, enfermedades endocrinológicas (hipertiroidismo), fármacos (neurolepticos, atropina). En estos pacientes el centro termorregulador se mantiene inalterable, sin posibilidad de iniciar los mecanismos compensadores. La hipertermia es grave y puede ser fatal. Entre los datos clínicos que pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial, se destacan la piel caliente pero sin sudoración y la falta de respuesta a los antipiréticos (30).

Hiperpirexia: la temperatura mayor a 41,5 °C, puede deberse a infecciones severas, pero fundamentalmente obedece a hemorragia del sistema nervioso central y responde a fármacos antifebriles (30).

NEUTROPENIA FEBRIL

▪ Definiciones

La media del recuento de leucocitos periféricos totales en el adulto es de $7,5 \times 10^9/L$ y la media de neutrófilos es de $4,4 \times 10^9/L$ ($1,8-7,7 \times 10^9/L$).

Se llama granulocitopenia al número reducido de granulocitos: neutrófilos, eosinófilos y basófilos en sangre.

Neutropenia es el descenso de los neutrófilos circulantes del pool no marginal. Se define en términos del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y se calcula multiplicando el recuento total de leucocitos (RTL) por la suma del porcentaje de polimorfonucleares maduros (PNM) y en cayados (NC) por 0,01:

$$\text{RAN} = \text{RTL} \times (\% \text{ PMN} + \% \text{ NC}) \times 0,01$$

Este recuento puede estar influenciado por factores como la edad, la raza, la genética, el medio ambiente, entre otros.

El término agranulocitosis se reserva para cuando el RAN es $< 0,1 \times 10^9/L$.

A los fines de diagnosticar el síndrome de neutropenia febril, se utilizan los criterios de neutropenia severa, RAN en sangre periférica $< 0,5 \times 10^9/L$ o $< 1,0 \times 10^9/L$ con predicción de descenso $< 0,5 \times 10^9/L$ en las siguientes 24 horas, y se establece como febril a la temperatura oral igual o mayor a $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ en una oportunidad o de $38 \text{ }^\circ\text{C}$ durante una hora (13).

El sitio anatómico donde debe medirse la temperatura corporal puede ser un punto de conflicto; numerosas y prestigiosas sociedades científicas como la Infectious Diseases Society of America (IDSA) (13), Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) (34) y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (35) comparten la opinión de que la medición debe ser en la cavidad oral y en función de ese valor determinar la existencia de fiebre o no. Tienen en cuenta que si bien la coexistencia de daño de la mucosa inducido por la quimioterapia puede aumentar la temperatura oral a $38,0 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$, lo hace de forma artificial (una medición única de $38,2 \text{ }^\circ\text{C}$ asociada con mucositis pero con temperatura timpánica normal no debería interpretarse secundaria a

infección). En consecuencia, sostienen que una toma única de temperatura oral de 38,3 °C o \geq a 38,0 °C durante más de 1 hora es, por consenso, considerada fiebre en un episodio neutropénico (36). Otras asociaciones científicas como la Japan Febrile Neutropenia Study Group (37) y la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)-Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) (38), sugieren la temperatura axilar para el diagnóstico.

Tabla 1. Definiciones de fiebre en el contexto de la NF, según distintas sociedades

SOCIEDAD	FIEBRE
Infectious Diseases Society of America, 2011	T° oral \geq 38,3 °C o \geq 38 °C durante 1 hora
National Comprehensive Cancer Network, 2011	T° oral \geq 38,3 °C o \geq 38 °C durante 1 hora
European Society of Medical Oncology, 2010	T° oral \geq 38,5 °C o \geq 38 °C durante 2 horas
British Columbia Cancer Agency, 2008	T° oral \geq 38,3 °C
Japan Febrile Neutropenia Study Group, 2005	T° oral u ótica \geq 38 °C o T° axilar \geq 37,5 °C
Sociedad Española de Quimioterapia	T° axilar \geq 38 °C

T°: temperatura.

Como ya se mencionó la medición de la temperatura oral tiene el inconveniente de que si hay lesión mucosa con inflamación, situación sumamente frecuente en los pacientes, es difícil ejecutarla e interpretarla. Por esto, en algunas publicaciones se menciona a la axilar para establecer el diagnóstico de NF, si bien es conocido que no refleja adecuadamente la temperatura corporal total y es inferior (entre 0,6 °C y 1 °C), es más accesible (39, 40, 41, 42, 43).

La lectura de la temperatura central solo puede hacerse por medios invasivos, como la colocación de una sonda de temperatura en el esófago o en la arteria pulmonar (44). Los sitios no invasivos, tales como el recto, cavidad oral, axilar, arteria temporal y el canal auditivo externo son accesibles y se cree que pueden ser equiparables a la temperatura central. Se describen brevemente a continuación:

– Temperatura rectal: su medición presenta muchas dificultades, mayor tiempo, está desaconsejada en algunos pacientes, se debe tener consideración a los argumentos de privacidad. No refleja los cambios inmediatos de la temperatura central debido al bajo flujo de sangre en la zona (45,46). Durante la neutropenia está contraindicada por la colonización de los tejidos

circundantes con microorganismos intestinales y la eventual invasión a partir del procedimiento (37).

→ Cavity oral: se considera más fiable cuando el termómetro se coloca en la cavidad sublingual por la proximidad a la arteria del mismo nombre (47). Se debe evitar la región anterior inmediatamente por detrás de los incisivos inferiores debido a que allí es sustancialmente inferior (48). La ingesta reciente, la taquipnea, el tabaquismo, la oxigenoterapia de alto flujo puede afectar su lectura (49).

→ Temperatura axilar: es un sitio poco confiable para la estimación de la temperatura corporal central, porque no hay vasos sanguíneos principales en esta zona y puede estar influenciada por la temperatura del medio ambiente y la sudoración (46).

→ Temperatura de la arteria temporal: se miden las emisiones infrarrojas que irradian de la piel de la frente. Su fiabilidad y validez no han sido ampliamente validadas (50).

→ Temperatura timpánica: es precisa y fiable, por la cercanía al hipotálamo, pero ha sido cuestionada en muchos estudios, por las complicaciones que puede ocasionar un error en la técnica.

Durante la NF se presume que la fiebre obedece siempre a causas infecciosas, incluso cuando sea el único dato clínico presente. En estos huéspedes es la principal manifestación que debe alertar sobre la posibilidad de infección. No se ha descrito patrón febril característico alguno. Debe destacarse que los pacientes pueden estar afebriles aun en instancias de infecciones severas; en algunas ocasiones, la fiebre puede estar enmascarada por medicamentos inmunosupresores, corticoides, edad avanzada o shock. Una vez descartada la infección como origen de la fiebre, se debe recordar los motivos no infecciosos, entre otros: fiebre por drogas (β -lactámicos, anfotericina B, factores estimulantes del crecimiento de colonias de granulocitos), fiebre tumoral, relacionada con transfusiones, radioterapia, síndrome de lisis tumoral, trombosis, flebitis, atelectasias (36).

▪ **Factores de riesgo**

Las principales causas de muerte relacionadas con la quimioterapia son las complicaciones infecciosas (50-80 %) y las hemorrágicas (10-20 %).

Desde el reconocimiento de este síndrome se han realizado esfuerzos en comprender la patogénesis y desarrollar mejores estrategias de diagnóstico y tratamiento para optimizar la evolución de los pacientes (51). El elemento determinante para la instalación de la neutropenia es la citotoxicidad de la quimioterapia, que afecta tanto a las células malignas como a las progenitoras, fundamentalmente en tejidos de gran recambio celular como la médula ósea y las mucosas.

Los factores de riesgo para el desarrollo de neutropenia (52) pueden ser clasificados en:

– **Dependientes del paciente:** la edad, el performance status (PS-ECOG, Tabla 2), las condiciones de salud previas al tratamiento, las comorbilidades, el tipo de cáncer y el estadio de la enfermedad.

Tabla 2. Performance Status (PS-ECOG)

1. Sintomático, pero ambulatorio
2. Sintomático, levantado durante más del 50 % de las horas de vigilia
3. Sintomático, sentado o en cama más del 50 % del día
4. En cama o confinado a una silla
5. Muerte

Los pacientes mayores de 70 años, el PS más alto (53), la presencia de comorbilidades como enfermedad renal, hepática, hipertensión arterial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica están vinculados con un mayor riesgo de desarrollo de neutropenia posterior al tratamiento (54).

– **Dependientes del esquema de quimioterapia:** la incidencia de NF con los regímenes de quimioterapia estándar rara vez supera el 25 % (39). El tipo de agentes de quimioterapia, la dosis y el número de drogas están claramente relacionadas con el riesgo de neutropenia e infecciones (10).

Antes de presentar la clasificación de los citostáticos, sería conveniente hacer un repaso del **ciclo celular**, para comprender los mecanismos de acción de las diferentes drogas (55).

– **Etapa G0, de reposo:** las células pasan una gran parte de su vida en esta fase, que puede durar desde unas horas hasta algunos años.

– **Etapa G1:** se llevan a cabo funciones no reproductivas, tales como crecimiento celular, producción de lípidos y proteínas, aumento del número de organelas, separación de los centriolos, comienzo de la duplicación. Dura aproximadamente de 18 a 30 horas.

– **Etapa S:** de síntesis, caracterizada por la duplicación del DNA, la producción de proteínas asociadas con el DNA y con la estructura de los cromosomas; aparecen los mismos, dobles y fibrilares. Dura aproximadamente de 18 a 20 horas.

– **Etapa G2:** suceden los preparativos finales previos a la división nuclear y citoplásmica; los cromosomas se ven dobles y se empiezan a condensar, los centriolos terminan su duplicación y se dirigen hacia los polos opuestos, empieza a desaparecer la membrana nuclear. Dura aproximadamente de 2 a 10 horas.

– **Etapa de mitosis:** se constituye la estructura necesaria para distribuir, de manera equitativa, a los cromosomas entre las células hijas y termina con la formación de dos núcleos hijos idénticos. Durante la mitosis se divide el núcleo celular; la división del citoplasma, para formar dos células hijas, es un evento aparte. Dura 30 a 60 minutos.

Existen puntos de restricción que impiden la continuación del ciclo cuando la célula aún no ha alcanzado el tamaño adecuado, carece de nutrientes, tiene lesiones en el ADN o recibe señales químicas externas. Estos puntos son:

– **Punto de restricción R:** punto de control más importante y ocurre en la fase G1. La célula detecta que ha producido la masa necesaria para continuar y comenzar la síntesis de DNA. Asimismo, corrobora la presencia de nutrientes, factores que inducen el crecimiento y la temperatura.

– **Punto de restricción G2-M:** al final de la fase G2. La célula debe comprobar que ha duplicado la masa de modo que puede dar lugar a dos células hijas y que ha completado una sola vez la replicación del DNA.

– **Punto de restricción M:** en la etapa de mitosis. Permite continuar con la división celular, si todos los cromosomas están alineados sobre el huso acromático.

Las drogas antineoplásicas pueden ser divididas en 2 grandes grupos según el mecanismo de acción sobre el ciclo celular (56):

- **No específicas:** producen la muerte celular tanto en fases de reposo como de actividad, como por ejemplo los agentes alquilantes y la mayoría de los antibióticos antitumorales.
- **Específicas:** son más efectivas durante la fase de proliferación, incluyen los antimetabolitos, los agentes antitúbulos y los inhibidores de la topoisomerasa.

Las indicaciones actuales de la quimioterapia son (57):

- **Inducción primaria**, en enfermedad avanzada o cuando no existe otra posibilidad terapéutica efectiva. Puede ser curativa en pacientes con linfoma Hodgkin o no Hodgkin, leucemia aguda, neoplasias germinales, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas en estadios iniciales y coriocarcinomas.

- **Tratamiento adyuvante**, en pacientes con enfermedad localizada, cuyas otras modalidades terapéuticas locales como cirugía, radioterapia o ambas serán inefectivas por sí solas. El objetivo es erradicar las micrometástasis y con esto las recurrencias tanto locales como sistémicas luego de la cirugía y/o radioterapia que se deben principalmente a la propagación de células tumorales.

- **Tratamiento neoadyuvante**, en estadios tempranos de la enfermedad, continuados por métodos locales (cirugía, radioterapia o ambas). Una ventaja potencial es la reducción del tamaño del tumor primario lo que permite mejorar las resecciones quirúrgicas; además, en algunas situaciones, posibilita la preservación de órganos, esfínteres, miembros.

- **Aplicación directa**, en los tejidos de los órganos afectados por el cáncer.

Clasificación de los citostáticos (57)

- **Agentes antimicrotúbulos:** pueden detener la mitosis o evitar la síntesis de las proteínas necesarias para la reproducción de las células.

Alcaloides de la Vinca: vincristina - vinblastina - vinorelbine

Taxanos: docetaxel - paclitaxel

→ **Alquilantes:** dañan directamente el ADN evitando la reproducción celular. Actúan en todas las fases del ciclo celular.

Clásicos: ciclofosfamida - ifosfamida

No clásicos: dacarbacina

→ **Anticuerpos monoclonales:** rituximab - ibritumomab tiuxetan

→ **Antimetabolitos:** interfieren con el crecimiento del ADN y del ARN al sustituir los elementos fundamentales de estas moléculas. Dañan las células durante la fase S.

Análogos de la citidina: citarabina - gemcitabina

Análogos de las purinas: cladribine - fludarabina

Antagonistas de folato: metotrexate

Antagonistas de pirimidina: 5-fluoracilo

→ **Antibióticos:** interfieren con las enzimas involucradas en la replicación de ADN. Ejercen su acción en todas las fases del ciclo celular.

Antraciclinas: doxorubicina - idarrubicina

Antracenedionas: mitoxantrona - dactinomicina - bleomicina

→ **Inhibidores de topoisomerasa:** interfieren con estas enzimas, ayudan a separar las hebras de ADN para que se puedan copiar: irinotecán - etopósido (topoisomerasa II)

→ **Platinos:** cisplatino - carboplatino - oxaliplatino

→ **Corticoides:** meprednisona - dexametasona - metilprednisolona

→ **Otros:** ácido transretinoico - azacitidina - ixabepilona - leucovorina

La severidad de la neutropenia inducida por quimioterapia puede medirse, la escala más difundida es la del Instituto Nacional del Cáncer, denominada Common Toxicity Criteria (58). La categoriza en cuatro grados, según el RAN:

- **Grado 1:** mayor o igual a $1,5$ hasta $2 \times 10^9/L$
- **Grado 2:** mayor o igual a $1,0$ hasta $1,5 \times 10^9/L$
- **Grado 3:** mayor o igual a $0,5$ hasta $1,0 \times 10^9/L$
- **Grado 4:** $<0,5 \times 10^9/L$

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en pacientes no leucémicos, la neutropenia grado 4 se presenta entre el 2-28 %, el 57 % tendrá NF y la incidencia de muerte referida del 7 % (59). El riesgo de bacteriemia es mayor cuando el recuento de PMN es menor de $0,1 \times 10^9/L$ (60).

La probabilidad de los citostáticos de producir mielotoxicidad (39), se expresa a continuación:

- **Grupo 0, no neutropenia:** bleomicina, asparraginas, leucovorina.
- **Grupo 1, neutropenia leve:** 5-fluorouracilo, cisplatino, fludarabina, cladribine, rituximab.
- **Grupo 2, neutropenia moderada:** melfalán, mitomicina C, metotrexate, carmustina, busulfán, vinblastina, vincristina, vinorelbine, gemcitabine, mitoxantrone, raltitrexed, vindesina, dacarbacina.
- **Grupo 3, neutropenia intermedia:** doxorubicina, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, citarabina, idarrubicina, oxaliplatino, ixabepilona, ibritumomab.
- **Grupo 4, neutropenia severa:** paclitaxel, docetaxel, etopósido, irinotecán, topotecán, altas dosis de: doxorubicina ($>90 \text{ mg}/\text{m}^2$), ciclofosfamida ($>1000 \text{ mg}/\text{m}^2$), cisplatino ($>100 \text{ mg}/\text{m}^2$), ifosfamida ($>9000 \text{ mg}/\text{m}^2$), etopósido ($>500 \text{ mg}/\text{m}^2$), citarabina ($>1000 \text{ mg}/\text{m}^2$).

El momento del inicio de la neutropenia varía según la enfermedad de base, el esquema antineoplásico utilizado, la presencia de insuficiencia renal y/o hepática, pero el promedio es de 12 días, a partir del primer día del ciclo (57).

Cuadro clínico: evolución de la fiebre y del foco infeccioso

La incidencia de fiebre durante la neutropenia secundaria a quimioterapia mielotóxica intensiva es del 70-100 % (61); se detecta bacteriemia entre el 10-30 % y diagnóstico de sepsis severa y shock séptico en el 40 % (74). Los

pacientes con cáncer tienen un riesgo significativamente mayor de sepsis y de muerte que la población general. En un estudio epidemiológico longitudinal realizado en Estados Unidos entre 1979 y 2001, el cáncer quedó determinado como un predictor independiente de sepsis (61).

Los episodios febriles pueden ser clasificados como (13):

– **Microbiológicamente definidos** (MD) cuando se produce el aislamiento de microorganismos de la sangre (bacteriemia) y/o de otro material (25-35 % neoplasias hematológicas y 10-20 % tumores sólidos).

– **Clínicamente definidos** (CD) cuando se asocian a foco inflamatorio clínico preciso, consistente en infección pero sin aislamiento de patógenos (20-30 % neoplasias hematológicas y 10-20 % tumores sólidos).

– **Fiebre inexplicada** (FI) cuando no hay evidencia clínica ni microbiológica de infección (40-60 % neoplasias hematológicas y 50-70 % tumores sólidos).

La disminución del recuento de PMN contribuye a la falta de signos y síntomas característicos de inflamación como induración, eritema, supuración, fluctuación y/o dolor local. Asimismo los estudios de imágenes pueden ser normales, el líquido cefalorraquídeo (LCR) no tener pleocitosis, aun en meningitis, o la orina carecer de piuria en el contexto de infección urinaria (13).

La identificación de un foco clínico presenta una gran variación, desde el 13 % hasta el 70 % (62,63,64). El sitio clínico más frecuente o reconocido es el tracto digestivo (43 %) y la afectación más común es la mucositis orofaríngea (MO) 70 %, seguida de enterocolitis 17 % y celulitis perirrectal 10 %. Aquellas que involucran los tejidos blandos ocurren en el 10% y las infecciones más habituales son las relacionadas con los accesos vasculares 59 %, la celulitis 35 % y la foliculitis 6 %; con similar frecuencia, se citan a las neumonías 10 % y, con menor prevalencia a las infecciones urinarias 6 %.

Cabe destacar que no todos los autores consideran el daño de la mucosa oral o gastrointestinal como un foco clínico de infección, aunque todos reconocen el nexo claro entre esta y el riesgo de infección (65). Su prevalencia

es variable, depende del régimen de quimioterapia, edad del paciente y enfermedades comórbidas. Se presenta generalmente entre los 3 a 7 días después de iniciada la quimioterapia, o al alcanzar dosis acumuladas de 30 Gy de radioterapia, dura aproximadamente 2 a 3 semanas. El compromiso no es solo bucal, sino que involucra a todo el tracto digestivo, ya que comparten el mismo origen embrionario, por lo que se propone la denominación de **injuria de la barrera mucosa**. El daño del epitelio y del tejido conectivo ocurre como una complicación inflamatoria del tratamiento citostático (66,67). El factor nuclear kappa-B (NF-kb) ha sido implicado en su patogenia. Su activación en células epiteliales, endoteliales, mesenquimáticas y macrófagos aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α y la IL-1 β . Estas amplifican la señal primaria y activan al NF-kb en otras células, lo que promueve la transcripción de genes que codifican MAPK, ciclooxigenasa 2 (COX2) y moléculas de señalización tirosin-kinasa. Estas vías convergen en la activación de metaloproteinasas de matriz 1 y 3 (MMP1-MMP3) en las células del epitelio y la lámina propia, que son los blancos de la injuria. Se ha demostrado que la concentración de NF-kb en la mucosa oral es dependiente de la droga antineoplásica utilizada.

El desarrollo de la mucositis ha sido descrito por Sonis (67), quien lo explica dividido en cuatro fases: **inflamatoria-epitelial-ulcerativa y curación**

– **Inflamatoria:** IL-1 y TNF- α liberados en respuesta a la citotoxicidad de la medicación, potencian efectos sobre la inmunidad local y la flora oral.

– **Epitelial:** se caracteriza por el freno de la división celular, que conduce a la atrofia.

– **Ulcerativa:** se forman úlceras por trauma y por el daño mediado por citoquinas; es importante el rol de la microflora en esta etapa ya que pueden invadir valiéndose de la disrupción tisular.

– **Curación**

La OMS (68) y el NCI (69) han clasificado clínicamente la mucositis según se detalla en la Tabla 3. Las manifestaciones clínicas más relevantes son dolor, disfagia, xerostomía, edema, eritema, ulceración y formación de pseudomembranas.

Tabla 3. Clasificación de mucositis

OMS	NCI
0: Sin evidencias subjetivas u objetivas de mucositis	1: Asintomático o síntomas leves. Sin indicación de intervenir
1: Dolor oral con o sin eritema, sin úlceras	2: Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral. Se debe modificar la dieta
2: Eritema y ulceración: puede tragar sólidos	3: Dolor severo, interfiere con la ingesta oral
3: Eritema y ulceración: no puede tragar sólidos	4: Consecuencias potencialmente letales, se requiere intervención urgente
4: Eritema y ulceración: no puede alimentarse	5: Muerte

OMS = Organización Mundial de la Salud. NCI = National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

Los pacientes neutropénicos con signos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y sin otra causa que la justifique, a parte de la infección, tiene una alta probabilidad de diagnóstico de **sepsis**. La sepsis se caracteriza por lesión tisular generalizada, debido a una infección (70). Los criterios diagnósticos se exponen en la Tabla 4.

En cuanto al diagnóstico de sepsis en estos pacientes, son adaptables los criterios definidos por la American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) en 1992 (71), revisados en 2001 por la SCCM, European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), ACCP, American Thoracic Society (ATS) y la Surgical Infection Society (SIS) (72). Se han introducido algunos criterios que no eran aplicables y se excluyó, puntualmente en los pacientes neutropénicos febriles, el recuento de glóbulos blancos como criterio diagnóstico.

Se considera **sepsis severa**, cuando se presentan signos nuevos de disfunción orgánica o disminución de la perfusión (acidosis láctica, oliguria (<30 ml/h o <0,5 ml/kg/h), hipotensión (<90 mmHg o descenso >40 mm Hg) y alteración mental; y **shock séptico** cuando el estado de sepsis severa se acompaña de hipotensión persistente a pesar de la restitución de volumen adecuada y se descartan otras causas.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de sepsis

Parámetros generales	
Fiebre	> 38,3 °C
Hipotermia	< 36 °C
Taquicardia	> 90/min
Taquipnea	> 30/min
Alteración del estado mental	
Edema o balance positivo de fluidos	>20 ml/kg en 24 h
Hiperglucemia	> 110 mg/dl en ausencia de diabetes
Parámetros inflamatorios	PCR o procalcitonina > 2 SD por encima del valor normal
Parámetros hemodinámicos	
Hipotensión arterial	TAS < 90 mmHg; PAM < 70 o disminución de la TAS > 40 mmHg
Índice cardíaco	> 3,5 l/min/m ²
Saturación de O ₂ en mezcla venosa	> 70%
Parámetros de disfunción orgánica	
Hipoxemia arterial	PaO ₂ /FIO ₂ <300
Oliguria	Diuresis <0,5 ml/kg/h o 45 ml en 2 hs
Aumento de la creatinina	>0,5 mg/dl
Anormalidades en la coagulación	RIN >1,5; KPTT >60 seg; recuento de plaquetas <10 ⁵ /mm ³
Íleo intestinal	Ausencia de ruidos hidroaéreos
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total >4 mg/dl
Parámetros de perfusión tisular	
Ac. láctico	>3 mmol/l

PCR proteína C reactiva; SD desviación estándar; TAS tensión arterial sistólica; PAM presión arterial media. Uno de ellos en combinación con infección sospechada o documentada. American College of Chest physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20 (6):864-74. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31 (4):1250-6.

Los microorganismos o las moléculas relacionadas provocan el daño y la reacción inflamatoria. La disfunción de órganos es producto de los efectos tóxicos directos, tanto de los mediadores inflamatorios como de las toxinas, de las alteraciones en la circulación y de los cambios en el transporte de oxígeno. El reclutamiento de células inflamatorias, la activación de las células endoteliales y el daño consecuente aumentan la permeabilidad vascular incrementando la disfunción (73). El edema intersticial, la trombosis capilar y la pérdida de la regulación del flujo microvascular disminuyen la resistencia periférica, lo que es parcialmente compensado por la taquicardia, aunque la depresión miocárdica reversible, causada por factores inhibidores de los receptores beta (toxinas, citoquinas), puede impedir el desencadenamiento de este mecanismo compensador. La disminución de la precarga inducida por

cambios en la compliance del ventrículo derecho y del retorno venoso derecho son factores adicionales. Además de la restricción global del transporte de oxígeno resultante de la insuficiencia respiratoria, de la disminución del gasto cardíaco y de la anemia, existe un inadecuado suministro regional de oxígeno debido a la modificación en la perfusión (74).

MICROBIOLOGÍA

Los patrones epidemiológicos de las infecciones en estos pacientes sufren permanentes cambios, considerando la severidad y duración de la neutropenia; los citostáticos utilizados; los factores individuales de cada paciente; la presión selectiva que ejerce el tratamiento antimicrobiano y la quimioterapia sobre la flora normal; el uso o no de antibiótico profilaxis; los procedimientos invasivos efectuados; la duración de la internación; la distribución de los microorganismos; así como diferentes factores ambientales, regionales y locales.

Un estudio prospectivo observacional que involucró más de 2000 pacientes reveló que el 23 % de los episodios de NF se asociaron con bacteriemia (15) por los siguientes microorganismos: bacterias Gram positivas, principalmente cocos (CGP) 57 %, BGN 34 % y polimicrobianas 9 %. La mortalidad de las bacteriemias por BGN fue del 18 % y del 5 %, cuando eran por CGP. Se describió también un aumento de los aislamientos de microorganismos resistentes, especies de *Klebsiella* y *E. coli* productoras de β lactamasas de espectro extendido (BLEE) (75); *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas (KPC) (76); especies de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (EVR) y *S. aureus* meticilino resistente (MRSA) (77,78,79). La información al respecto es limitada en nuestro escenario local y latinoamericano.

▪ Flora endógena del huésped: breve reseña

Se denomina microbiota normal, flora normal o nativa al conjunto de microorganismos que se han adaptado a la permanencia en organismos superiores, sin provocar invasión. Es extremadamente compleja y está conformada por más de 200 especies. Se ubica en diferentes regiones y en general, cumple un rol beneficioso, participando en la fisiología, susceptibilidad

a patógenos y morbilidad del huésped. Su composición y distribución está determinada por el entorno de la zona anatómica donde se encuentra, el pH, la temperatura, el potencial redox, los niveles de oxígeno, el agua y los nutrientes. Se ha calculado que en un adulto humano residen aproximadamente 10^{12} bacterias en la piel, 10^{10} en la boca y 10^{14} en el tracto gastrointestinal.

La composición de la flora normal de la piel del ser humano adulto varía con la localización anatómica. Los microorganismos encontrados en las capas más superficiales de la epidermis y las partes superiores de los folículos pilosos son estafilococos coagulasa negativos (ECN), *Micrococcus* spp, *Propionibacterium* spp, y *S. aureus*.

El tracto respiratorio superior está fuertemente colonizado, predominantemente con *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Corynebacterium* spp, ECN, entre otros. Las vías aéreas inferiores están prácticamente libre de microorganismos, principalmente debido a la acción del epitelio ciliado que recubre el tracto.

La flora normal del tracto urogenital, principalmente la uretra anterior está compuesta por ECN, *Enterococcus faecalis* y algunos estreptococos alfa-hemolítico, algunas bacterias entéricas como *E. coli*, *Proteus* y *Corynebacterium* spp, probablemente contaminantes de la piel, la vulva o el recto. La vagina se coloniza poco después del nacimiento con corinebacterias, estafilococos, estreptococos, *E. coli* y *Lactobacillus acidophilus*.

Las bacterias orales incluyen lactobacilos, estafilococos, estreptococos y corinebacterias, espiroquetas con un gran número de anaerobios, especialmente *Bacteroides*. *S. salivarius* es dominante hasta la aparición de los dientes, luego se coloniza por *S. mutans* y *S. sanguis*. La zona gingival es el hábitat para la variedad de especies anaerobias.

La composición de la flora bacteriana del tracto gastrointestinal está influenciada por la edad, la dieta, las condiciones culturales y el uso de antibióticos. El esófago contiene solo las bacterias que contengan la saliva y los alimentos. Debido a la elevada acidez del jugo gástrico, es escasa en el estómago normal, aunque está presente *Helicobacter pylori*. El intestino

delgado proximal tiene flora Gram-positiva, consiste principalmente en lactobacilos y *E. faecalis*, la parte distal contiene un número mayor de bacterias, incluyendo *E. coli* y *Bacteroides* spp, además de los lactobacilos y enterococos. La flora del colon es cualitativamente similar a la encontrada en las heces. Las poblaciones de bacterias alcanzan niveles de heces 10^{11} /ml, las especies predominantes son anaeróbicas *Bacteroides* y bacterias del género *Bifidobacterium*.

Entre sus funciones se destacan: protección competitiva frente a patógenos y, puesto que producen ciertas sustancias inhibitoras de los mismos, participan en los procesos de digestión de alimentos y síntesis de vitaminas en el intestino, intervienen, además, en la producción del pH ácido de la vagina. En algunas circunstancias esta interacción puede alterarse y la flora normal se vuelve patógena oportunista, favoreciendo el desarrollo de procesos infecciosos. Tal situación ocurre especialmente en huéspedes predispuestos, como los sometidos a tratamientos quimioterápicos u otros inmunosupresores, expuestos a radiación, con alteración de la barrera mucocutánea, enfermedades respiratorias o tratamientos con antibióticos de amplio espectro (80).

- **Microorganismos involucrados en las infecciones**

BACTERIAS

La epidemiología de estas infecciones presenta cambios periódicos. En la década de los cincuenta, *S. aureus* era el responsable de la mayoría de las infecciones. En los años siguientes, los BGN especialmente *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. coli* fueron los prevalentes, con una mortalidad superior al 50 %, si no se iniciaba tratamiento dentro de las primeras 48 horas. En los últimos años, se observó nuevamente predominio de los CGP, y ECN es el más común de los gérmenes aislados de hemocultivos (81); en menor frecuencia, BGN, entre ellos: enterobacterias (*Enterobacter* spp, *E. coli* y *Klebsiella* spp) y no fermentadores (*P. aeruginosa* y *Stenotrophomonas* spp) (82,83). En los pacientes con leucemia aguda y trasplante de precursores hematopoyéticos o tratamiento quimioterápico agresivo, se advirtió un aumento de infecciones graves por *Streptococcus* grupo *viridans*, atribuido probablemente al uso de citarabina (84,85). Se ha señalado que algunos factores de riesgo de mala

evolución en el transcurso de esta bacteriemia son: mucositis, antecedente del uso de ceftazidima y profilaxis con fluoroquinolonas. La mortalidad asociada es entre el 4-18 % (86), es conocido la rápida progresión a sepsis y síndrome de distress respiratorio en caso de resistencia a β -lactámicos y quinolonas (87), por lo que es importante la sospecha diagnóstica, para adoptar conductas adecuadas (88). La resistencia esperada a penicilina es entre el 10-25 % (89), por lo que el tratamiento precoz con vancomicina tiende a disminuir la mortalidad (90). La prevalencia aproximada de infecciones por CGP es del 21 % (91,92).

Las infecciones por BGN representan un tercio de las que se logran documentar microbiológicamente, con una mortalidad global entre el 10 % y el 50 % en la población de mayor riesgo o cuando el agente etiológico es *P. aeruginosa* (93,94).

Las infecciones polimicrobianas tienen una frecuencia elevada durante la NF, se ha reportado entre el 8-32 % (95). En estos casos, los BGN son los más involucrados, ya que alcanzan una prevalencia del 70 % (*E. coli*, *Klebsiella* spp, *P. aeruginosa*). Los CGP que habitualmente participan de estas infecciones son: estreptococos, enterococos, ECN y *S. aureus*. Es excepcional el aislamiento conjunto de bacterias aeróbicas, anaeróbicas y hongos o de más de 2 gérmenes. La respuesta terapéutica es menor que en las bacteriemias monomicrobianas (50 % vs 65-94 %), así como en los pacientes con neutropenia persistente (25 %), neumonía (19 %) y bacteriemias con aislamiento de múltiples BGN (50 %) (96).

La modificación permanente de la prevalencia de microorganismos en las infecciones en la NF puede explicarse por diferentes motivos: quimioterapia más intensiva que se asocia a mayor daño de la mucosa oral y entérica, aumentando la posibilidad de invasión e infección por la flora digestiva; uso difundido de dispositivos intravasculares implantados que justifica el incremento de infecciones por estafilococos y presión selectiva que ejercen los antibióticos utilizados en profilaxis, básicamente fluoroquinolonas. Elting et al. (97) demostraron que la asociación con antiácidos favorecía la producción de bacteriemias estreptocócicas. A pesar de estas evidencias, el tratamiento

empírico inicial debe atender la necesidad de cubrir BGN por su alta virulencia y porque continúan siendo una causa mayor de infección (98).

La información regional y local respecto de las etiologías de las infecciones durante los episodios de NF es limitada, aunque todos los reportes revisados dan cuenta del predominio de BGN en las bacteriemias de los pacientes neutropénicos y *E. coli* es el germen más prevalente (99,100,101).

HONGOS

La neutropenia es un factor de riesgo mayor para infecciones invasivas micóticas, particularmente las producidas por mohos, como *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp y zigomicetos (102,103). Los pacientes con mayor riesgo son principalmente los que reciben tratamiento para neoplasias hematológicas, por la duración prolongada de la neutropenia posterior, trasplantados; uso continuo de corticoides; enfermedad de base en recaída o en actividad y aspergilosis pulmonar previa; mientras que los de menor riesgo son los que tienen enfermedad neoplásica en remisión y con posibilidades de recuperarse rápidamente de la neutropenia (104). La incidencia de aspergilosis invasiva varía entre el 1 al 15 % según el tipo de huésped y la de candidiasis sistémica entre el 1 y el 10 %, dependiendo del uso de profilaxis con fluconazol (105,106). Estas infecciones constituyen una causa importante de mortalidad.

Hasta hace unos años, en los pacientes que persistían neutropénicos febriles las infecciones micóticas principalmente producidas por *Candida* y *Aspergillus* se diagnosticaban tardíamente o en autopsias. En la década de los ochenta, Bodey et al. (107) informaron que en estudios de autopsias de pacientes fallecidos con cáncer se identificaban distintos tipos de micosis invasivas hasta en el 25 % de quienes padecían leucemias y en el 12 % linfoma, datos coincidentes con los que surgen de necropsias de España entre los años 1986 y 1994, con prevalencia de infecciones fúngicas invasivas para el mismo grupo de pacientes del 17 % (108).

Otras etiologías micóticas que deben ser mencionadas y consideradas son *Trichosporon beigellii* que produce cuadros muy similares a los producidos por *Candida*, como fungemia, neumonía, lesiones cutáneas, oftalmítis, infecciones urinarias y formas hepatoesplénicas (candidiasis diseminada) tras

la recuperación de la granulocitopenia. *Fusarium* spp. afecta fundamentalmente la piel y el tejido celular subcutáneo, además de producir fungemia, afecciones orgánicas únicas o infecciones diseminadas. Estas infecciones pueden ser diferenciadas de las producidas por *Aspergillus* por su frecuente presentación como ectima gangrenoso y por la relativa facilidad para ser recuperado de la sangre. En los últimos años, *Scedosporium prolificans*, resistente in vitro a todos los antifúngicos conocidos, está siendo relacionado con infecciones diseminadas en pacientes con neoplasias hematológicas, produce lesiones cutáneas y neumopatías en el contexto de fungemias, puede ocasionar shock séptico y de fracaso multiorgánico (109).

Estas evidencias y el aumento de su frecuencia justifican el tratamiento empírico antimicótico precoz en los pacientes que persisten febriles y sin que otra causa pueda ser identificada. El cambio en la epidemiología de estas infecciones, la severidad de las producidas por mohos, la posibilidad de mejorar los diagnósticos mediante el uso de marcadores bioquímicos e imágenes y la disponibilidad de antimicóticos efectivos y seguros frente a ellos respaldan la consideración de la fiebre como la única manifestación necesaria para la indicación de la terapia antifúngica empírica (13).

VIRUS

Las infecciones virales se consideran de baja incidencia en los pacientes neutropénicos, excepto en el grupo de trasplantados, por la inmunosupresión celular a que son sometidos. Los herpesvirus y los virus respiratorios, influenza y sincitial respiratorio son los más prevalentes.

En los pacientes con neoplasias hematológicas, las infecciones por el virus herpes simple (VHS) básicamente se producen por reactivación (110). La incidencia es de 15 % en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) tratados con fludarabina y hasta del 90 % en enfermos con leucemia aguda o receptores de trasplante de médula ósea (110,111). Las lesiones orales de VHS son invasivas y de lenta evolución, y se las puede confundir con las del daño de la mucosa secundaria a la quimioterapia o las producidas por citomegalovirus (CMV).

La incidencia de las infecciones por el virus Varicela-Zoster (VVZ) es muy variable: 2 % en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en tratamiento con imatinib, 10-15 % en pacientes con LLC tratados con fludarabina, 25 % en linfomas no Hodgkin o trasplante autólogo de médula ósea y entre 45-60 % en trasplante alogénico de células progenitoras (112,113). En el 80 % de los casos obedece a reactivación (114). El compromiso de órganos, hígado o tracto digestivo puede presentarse sin signos cutáneos, lo que demora el diagnóstico y agrava el pronóstico (115).

La incidencia de infección por CMV entre los pacientes con hemopatías malignas varía del 5 al 75 %, y se manifiesta mayormente en los que tienen afectación de la inmunidad celular, como los trasplantados de médula ósea u órganos, SIDA y los que reciben tratamiento con alemtuzumab o quimioterapia agresiva durante la inducción de leucemia aguda (116,117); en aquellos que son sometidos a regímenes convencionales, no es clara la incidencia. Una revisión de 9029 autopsias llevada a cabo en el M. D. Anderson Cancer Center durante los años 1964-1990 reveló solo 20 casos de neumonía por CMV en pacientes adultos sin infección VIH-SIDA ni trasplante de órganos (118). La prevalencia fue mayor en pacientes con mieloma múltiple y con tumores cerebrales, habiendo recibido todos quimioterapia y corticoides. Recientemente se ha informado riesgo aumentado en pacientes con leucemia (119). Las manifestaciones clínicas son variadas: fiebre, pancitopenia, esofagitis, enterocolitis, hepatitis, neumonía, retinitis, compromiso del SNC y enfermedad diseminada (120).

Los virus respiratorios, sincitial respiratorio, parainfluenza e influenza pueden afectar a los pacientes con cáncer por la facilidad de transmisión que presentan. Clínicamente se manifiestan como resfrío común, sinusitis, faringitis, traqueobronquitis, bronquiolitis y neumonía, con una evolución más prolongada, mayor incidencia de compromiso pulmonar y muerte hasta en el 80 % de los casos (121).

CONDUCTA INICIAL FRENTE AL PACIENTE

El abordaje de los enfermos neutropénicos febriles ofrece permanentes desafíos, a continuación se citan algunos:

- La complejidad de los pacientes, mayor expectativa de vida, la presencia de enfermedades comórbidas asociadas.
- La diversidad de los esquemas de quimioterapia y nuevos tratamientos.
- Los cambios en la epidemiología de las infecciones determinados por los procedimientos invasivos a que son sometidos, la emergencia de microorganismos resistentes, el uso de diferentes drogas citostáticas, las infecciones asociadas al cuidado de la salud, la influencia de distintas condiciones locales.
- La necesidad de adecuar el tratamiento a los diferentes grupos de riesgo.
- El deber de proporcionar un tratamiento ajustado a la realidad propia de cada institución.
- El empleo extendido de antibióticos de amplio espectro, tanto en la profilaxis como en terapia.
- El reconocimiento de superioridad de algunos esquemas antimicrobianos.

La **anamnesis** es importante para acrecentar la sospecha diagnóstica de este síndrome en los pacientes oncológicos febriles en la etapa post quimioterapia, para obtener información sobre síntomas, profilaxis antimicrobiana, contacto con personas infectadas, infecciones previas, coexistencia de causas no infecciosas de fiebre, comorbilidades, procedimientos quirúrgicos recientes. Debe tenerse en cuenta que, como ya fue referido, los síntomas y/o signos de infección pueden estar ausentes y ser la fiebre el único dato positivo.

El **examen físico** debe ser exhaustivo, prestando especial atención a la piel, zonas de canalizaciones, punciones, región perineal, orofaringe, abdomen y aparato respiratorio (9).

- **Métodos complementarios diagnósticos**

- **Laboratorio:**

Bioquímicos: debe solicitarse el hemograma, para la confirmación de la neutropenia y conocer el valor de la hemoglobina y el recuento de plaquetas, dado que es factible el compromiso de las tres series. La solicitud de la función renal y el monitoreo de las aminotransferasas son importantes para la dosificación de los antimicrobianos, control de las toxicidades, valorar el riesgo y establecer el plan de soporte.

Marcadores séricos de la inflamación: los trabajos sobre la utilidad de proteína C reactiva (PCR), IL-6 y 8 y procalcitonina, han arrojado resultados inconsistentes en este grupo de pacientes (122,123,124). Por lo tanto, aún no se recomienda su uso rutinario (13).

- **Microbiológicos:**

Hemocultivo: es un estudio obligatorio. Thomson y Evans (125) demostraron que el mejor momento para obtener la muestra de sangre es entre 2 horas y 30 minutos antes del pico febril. Al ser impredecible, se sugiere la extracción cuando el paciente presente fiebre. La cantidad de sangre es determinante para el diagnóstico de bacteriemia, se aconseja recoger el 10 % del volumen del medio de cultivo líquido donde se colocará la sangre, está demostrado que volúmenes mayores de 30 ml no mejoran el rendimiento diagnóstico (126). Si el paciente tuviera un catéter central, debe obtenerse una muestra a través de él (127,128). El cultivo debe hacerse tanto en medio aeróbico como anaeróbico. El método de elección para la obtención de la sangre es la venopunción (129). Respecto al número de cultivos de sangre, Washington (130) reportó el rendimiento acumulado de tres muestras de sangre de 20 ml cada una, obtenidas secuencialmente y cultivadas con métodos manuales convencionales: el 80 % de episodios de bacteriemia se detectó con el primer cultivo, 88 % con los dos primeros cultivos y 99 % se diagnosticó con los tres. Weinstein et al. (131) informaron que el primer cultivo de sangre detectaba 91 % de episodios de bacteriemia y que los dos primeros cultivos revelaban el 99 %. Utilizando métodos automatizados (sistema BacT/Alert monitoreo continuo de hemocultivo), durante un período de 15 meses, realizaron tres

cultivos a 218 pacientes; el tercero fue el único positivo solamente en seis ocasiones y solamente uno representaba verdadera infección. Concluyeron que dos muestras son suficientes para detectar bacteriemia. No se aconseja extraer una sola muestra ya que no es lo suficientemente sensible y es difícil de interpretar. Strand (132) recomendó arbitrariamente intervalos de 30 a 60 minutos, excepto en los pacientes gravemente enfermos, en quienes debe extraerse simultáneamente antes de iniciar el tratamiento. Li et al. (133) no encontraron diferencia alguna en el rendimiento, si las muestras se tomaban en forma simultánea o en intervalos separados.

En el contexto de la NF, debe hacerse hemocultivo durante la evaluación inicial, si la fiebre persiste a pesar del tratamiento empírico o si se presentan cambios clínicos en el paciente. Si la fiebre remitió inicialmente y reaparece, debe considerarse como un nuevo episodio y hemocultivarse nuevamente (13). La presencia de un hemocultivo positivo debe interpretarse según el contexto del cuadro clínico, el agente aislado y el número de cultivos positivos, para atribuir significado patológico o no. Clásicamente, se ha establecido que un 94 % de ECN aislados de un solo hemocultivo corresponden a contaminaciones. Lo mismo ocurre en el 94 % de *Bacillus* spp, 99 % de *Propionibacterium acnes*, 79 % de *Corynebacterium* spp y 50 % de *C. perfringens*. Sin embargo, estos pueden ser considerados patógenos cuando se aíslan en hemocultivos múltiples o con dispositivos protésicos. Los microorganismos que en más del 90 % de los aislamientos representan una verdadera infección cuando se aíslan, incluyen: *S. aureus*, *E. coli* y otras enterobacterias; *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* y *C. albicans*. Ante el aislamiento de más de un agente (polimicrobianos), deben considerarse diagnósticos clínicos de abscesos intraabdominales, daño de la barrera mucosa, entre otros (134,135,136). Los ECN son particularmente conflictivos, no solo porque forman parte de la flora microbiana, sino porque hasta en el 15 % de los aislamientos son contaminantes. Un concepto interpretativo útil es el número de cultivos positivos, si la mayoría o todas las muestras son positivas, independientemente del microorganismo recuperado, la probabilidad de que el organismo sea verdaderamente patógeno es alta (131). La bacteriemia por VRE se presenta, fundamentalmente, en pacientes con

leucemia y trasplantados y se la considera factor de riesgo independiente de muerte (137).

Otros cultivos (13):

Coprocultivo: indicado si el paciente presenta diarrea y debe evaluarse la presencia de toxinas de *C. difficile*.

Urocultivo: indicado si existe clínica de infección urinaria, cateterismo vesical o anomalías en el análisis del sedimento urinario.

Líquido cefalorraquídeo: cuando existe sospecha diagnóstica de meningitis.

Piel, tejido celular subcutáneo: el material debe obtenerse por aspiración o biopsia si existieran lesiones.

Muestras respiratorias: pueden estudiarse el esputo o lavado bronquioalveolar (BAL) en caso de infiltrado/s en las imágenes pulmonares.

→ **Imágenes:**

Radiografía de tórax: debe obtenerse en los pacientes con clínica respiratoria y complementarse con tomografía computada. La radiografía convencional tiene baja sensibilidad para detectar consolidaciones pulmonares por la disminución de la respuesta inflamatoria (138). Algunos estudios evidencian que la utilidad diagnóstica de la radiografía es mayor en los pacientes que tienen fiebre persistente o recurrente (139). Cuando no hay sospecha de neumonía, la radiografía exhibe infiltrados sugestivos solo en el 3 % (140).

Tomografías de distintas áreas: deben realizarse según las manifestaciones clínicas. Para el diagnóstico de neumonía, las de tórax de alta resolución tienen mayor sensibilidad en objetivar anomalías, hasta el 60 % aun cuando la radiografía es normal (141).

▪ **Tratamiento antimicrobiano**

El tratamiento antimicrobiano está indicado en todos los pacientes neutropénicos febriles y en los que están afebriles, pero presentan manifestaciones clínicas sugestivas de infección. La elección de antibióticos para los esquemas empíricos, debe hacerse según la evidencia y las propuestas de expertos, aunque también deben considerarse los datos locales y los perfiles institucionales de susceptibilidad microbiana.

Luego de la evaluación inicial, se propone estratificar a los pacientes según el riesgo de padecer complicaciones graves. Bodey et al. (10) y luego Pizzo et al. (142) evidenciaron que los pacientes cuya neutropenia se resolvía en 7 días y la enfermedad de base entraba en remisión, tenían bajo riesgo. Kern et al. (143) y Friefeld et al. (144) propusieron otros criterios de predicción de bajo riesgo. La primera herramienta prospectiva validada para la identificación de pacientes de bajo riesgo fue la desarrollada por Talcott et al. (145) quienes agruparon a los enfermos en 4 grupos:

- Pacientes internados para el tratamiento de la enfermedad neoplásica.
- Pacientes ambulatorios con comorbilidades, sintomáticos; enfermedad oncológica estable.
- Pacientes ambulatorios con comorbilidades, inestables.
- Pacientes con neutropenia febril no complicada.

Los 3 primeros grupos fueron calificados de mayor riesgo, con un promedio de complicaciones del 25 % e indicación de internación. El último grupo, considerado de bajo riesgo, se demostró en el 60-70 % de los pacientes ambulatorios, tuvieron complicaciones en el 5 % y representó el 40 % de todas las NF. Este score fue validado por el mismo grupo, y se le asignó una sensibilidad de 30 %, un valor predictivo positivo (VPP) de 93 % y un error de categorización de 59 %. También caracterizó mejor a los pacientes de bajo riesgo.

El otro modelo reconocido para asignar riesgo de evolución desfavorable es el de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) (146), conformado por un score que utiliza distintas variables y define como pacientes de bajo riesgo a aquellos cuyo resultado es ≥ 21 . Como

complicaciones serias determinaron: hipotensión arterial, fallo respiratorio, internación en Unidad de Terapia Intensiva (UTI), coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia renal (IR), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), confusión, hemorragia que requiera transfusión y arritmias. Las variables consideradas se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Variables para asignar riesgo de evolución desfavorable diseñado por la MASCC

Edad < 60 años	2
Ambulatorio	3
Estado clínico cuando presenta la NF:	
Enfermedad asintomática o leve	5
Enfermedad moderada	3
No hipotensión	5
No deshidratación	3
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	4
Neoplasia sin infección micótica previa	4

La intención de valorar al paciente con estos modelos predictivos de riesgo es orientar y colaborar con la toma de decisiones: manejo ambulatorio o internado, antibiótico terapia oral o parental, predeterminar la duración del tratamiento y estimar la evolución con complicaciones o no.

Los pacientes considerados de **alto riesgo** tienen una duración estimada de la neutropenia mayor de 7 días y RAN $<0,1 \times 10^9/L$; ciertas condiciones clínicas: hipotensión, neumonía, dolor abdominal de reciente comienzo o alteraciones neurológicas; comorbilidades: enfermedad neoplásica no controlada, EPOC, bajo PS, edad avanzada; circunstancias relacionadas a la enfermedad actual: leucemia aguda, intensidad de la quimioterapia (inducción de leucemia aguda o pre trasplante) (147).

Los pacientes de **bajo riesgo** tienen una duración de la neutropenia estimada menor de 7 días; no comorbilidades y generalmente tumores sólidos como enfermedad de base (147).

Las siguientes circunstancias influyen en el momento de indicar internación y terapia antimicrobiana endovenosa (13):

→ Neutropenia profunda (RAN $<0,1 \times 10^9/L$) con duración anticipada mayor a 7 días.

→ Comorbilidades: inestabilidad hemodinámica; mucositis oral o gastrointestinal, que interfiere con la deglución o produce diarrea; síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas y vómitos; alteración neurológica; infección relacionada a catéter intravascular; infiltrado pulmonar nuevo, hipoxemia o EPOC.

→ Evidencia de insuficiencia hepática (aminotransferasas aumentadas 5 el valor normal) o renal (clerance de creatinina $<30 \text{ mL/min}$).

En el manejo inicial de los pacientes, la recomendación empírica, electiva es la monoterapia con un antibiótico β -lactámico, con actividad anti *Pseudomona*, como por ejemplo: piperacilina-tazobactam, imipenem-cilastatin, meropenem o cefepime (78,148,149). Un metaanálisis reciente demostró ventaja significativa en la monoterapia con β -lactámicos, sobre la asociación con aminoglucósidos, con menos efectos adversos e índices similares de sobrevida (150). Los antibióticos sugeridos otorgan, además, cobertura muy apropiada para *S. viridans* y es adecuada su indicación en pacientes con mucositis oral (151).

Según las manifestaciones clínicas, o si hubiera presunción de resistencia microbiana, se debe ampliar el espectro del esquema antibiótico. La vancomicina está indicada solo cuando existe sospecha diagnóstica de infección relacionada a catéteres endovenosos, infección de tejidos blandos, neumonía o inestabilidad hemodinámica. A pesar de la predominancia de gérmenes Gram positivos como causa de bacteriemia, estudios randomizados que comparan regímenes con y sin vancomicina, no mostraron reducción significativa en la mortalidad ni en la duración de la fiebre (152). La indicación racional de vancomicina obedece a una necesidad epidemiológica de evitar el desarrollo de resistencia entre las especies de enterococos y *S. aureus* (87,153,154). En caso de ser administrada, debe ser suspendida, si no se recupera una bacteria susceptible. No se recomiendan los esquemas con dos β -lactámicos por una relación toxicidad-beneficio elevada (155,156). En el contexto de infección por gérmenes resistentes las sugerencias terapéuticas son: vancomicina, linezolid o daptomicina para *S. aureus* meticilino resistente; linezolid o daptomicina para enterococos resistentes a vancomicina; en el caso

de aislamiento de microorganismos productores de BLEE: carbapenems; y cuando se aíslan BGN productores de carbapenemasa: polimixina-colistin o tigeciclina. Si el paciente tiene antecedente de alergia a penicilina, pueden utilizarse las cefalosporinas, excepto que la reacción de hipersensibilidad sea de tipo inmediato, en cuyo caso podría indicarse ciprofloxacina más clindamicina o vancomicina (13).

Los esquemas antibacterianos sugeridos para tratamiento ambulatorio, con una eficacia demostrada del 80 %, son: monoterapia con levofloxacina o ciprofloxacina y ciprofloxacina más amoxicilina - ácido clavulánico o clindamicina. Cuando el enfermo ha recibido antibiótico profilaxis con quinolonas, no deben indicarse como terapia (157).

La pauta antimicrobiana inicial puede ser modificada, según la evolución clínica y los diagnósticos microbiológicos. La persistencia de fiebre inexplicada en un paciente clínicamente estable, no indica el cambio. Si se identifica una infección, ya sea demostrada microbiológica o clínicamente, debe ajustarse específicamente el tratamiento (158,189). En los pacientes con inestabilidad hemodinámica, a pesar del tratamiento acorde, debe rotarse la cobertura a BGN resistentes, bacterias Gram positivas, anaerobias y evaluar antimicóticos (13). La terapia antimicótica debe considerarse en los pacientes de alto riesgo que permanecen febriles después de 4 a 7 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro y sin identificación de la causa de la fiebre (160). Aproximadamente el 30 % de los pacientes reciben antimicóticos por estos criterios, y solo se comprueba la micosis invasiva en el 5 % (161,162,163).

La duración del tratamiento depende de la localización de la infección y del diagnóstico microbiológico, cuando existe. La conducta más utilizada, por segura y eficaz, ha sido continuar con antibióticos de amplio espectro hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 48 horas y el recuento de neutrófilos sea $\geq 0,5 \times 10^9/\text{mL}$. Cuando la infección es demostrada, la duración debe ser apropiada para la erradicación efectiva. Las relacionadas a catéter, las de tejidos blandos y las neumonías en general requieren 10-14 días de tratamiento. Si la función del tracto digestivo es adecuada, puede rotarse a un régimen de antibióticos oral, para completar el tiempo de tratamiento (164). Si la fiebre es inexplicada, en los pacientes de bajo riesgo, el enfoque tradicional es continuar la terapia hasta la resolución de fiebre y neutropenia. Si se encuentran afebriles después de 3 días de tratamiento y

están clínicamente estables, se propone rotar a ciprofloxacina y amoxicilina-ácido clavulánico oral (165). En el grupo de pacientes de alto riesgo, se debe continuar la terapia antibiótica hasta que haya evidencias de recuperación de la médula ósea (166).

CRITERIOS TERAPÉUTICOS

▪ Antibióticos: criterios de elección. Fundamentos

En la atención de los pacientes neutropénicos febriles la intervención precoz con el tratamiento antimicrobiano es la estrategia más efectiva para reducir la mortalidad. Los esquemas terapéuticos han sufrido modificaciones a lo largo del tiempo, resultado de cambios en la etiología de las infecciones, reconocimiento de consecuencias graves a causa de ella, mayor agresividad de los esquemas antineoplásicos y aparición de nuevos fármacos. En la actualidad, la tendencia es categorizar por niveles de riesgo de complicaciones e individualizar los tratamientos. La NF debe ser considerada una emergencia médica y, por lo tanto, se debe actuar en función de esta estimación, para no aumentar la probabilidad de una evolución desfavorable.

▪ Farmacocinética y farmacodinamia

La dosificación apropiada de los antimicrobianos es prioritaria para la erradicación de los patógenos causantes de infección y para evitar la emergencia de cepas resistentes. A tal fin, hay que considerar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Farmacocinética: relaciona al paciente con el antimicrobiano patógeno, incluye la absorción, distribución, metabolismo y eliminación. Los parámetros principales son: concentración máxima (C_{máx}), vida media plasmática (t_{1/2}) y área bajo la curva (AUC) (167). Conforman una curva concentración-tiempo. Farmacodinamia: interrelaciona el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad in vitro de la bacteria. La curva se determina en función de la concentración inhibitoria mínima (CIM- concentración del antimicrobiano a la cual se logra inhibir el crecimiento bacteriano) y de la concentración bactericida mínima (CBM-concentración a la cual se obtiene la lisis de la

bacteria) (167). El comportamiento de la actividad antimicrobiana, en el tiempo, es el reflejo de la relación entre la farmacocinética (PK) y la farmacodinamia (PD) (168). Se reconocen tres parámetros PK/PD que pueden predecir la eficacia de los antibacterianos:

- **Concentración máxima sobre CIM (C_{max}/CIM):** la actividad bactericida de antimicrobianos como los aminoglucósidos es máxima en el momento de mayor concentración sérica. Sin embargo, cuando las concentraciones caen por debajo de la CIM puede haber supresión persistente del crecimiento bacteriano como consecuencia del efecto postantibiótico (EPA) y la duración de este efecto depende a su vez de la concentración: a mayor concentración sérica mayor duración del EPA y menor inóculo bacteriano en el momento de la dosis siguiente.

- **Área bajo la curva sobre CIM (AUC/CIM):** la máxima eficacia de antimicrobianos como las quinolonas, azitromicina, glucopeptidos, tigeciclina y linezolid depende de la magnitud y la duración de la exposición. El AUC está sujeto tanto del volumen de distribución como del aclaramiento. También se caracterizan por presentar EPA prolongados.

- **Tiempo sobre CIM (T > CIM):** el efecto antimicrobiano de los agentes bactericidas dependientes de tiempo, como los β-lactámicos, depende del tiempo en que su concentración permanece sobre la CIM, tienen una actividad bactericida cuando supera 4 a 5 veces la CIM y no aumenta con concentraciones mayores. Tienen EPA corto contra las bacterias Gram positivas y prácticamente ninguno contra los BGN, a excepción de los carbapenémicos (167,169).

Algunos antimicrobianos, como aminoglucósidos, quinolonas y glucopeptidos pueden tener comportamiento mixto y su actividad puede ser considerada tanto dependiente de C_{max}/CIM como de AUC/CIM (170).

En los pacientes neutropénicos se ha reportado disminución en las concentraciones séricas, tisulares y en líquidos corporales de los antimicrobianos. Los hidrofílicos (β-lactámicos, aminoglucósidos y glucopeptidos) y los moderadamente lipofílicos (quinolonas) son los que pueden presentar mayores fluctuaciones diarias y necesitar ajustes de dosis. Debido a que poseen un volumen de distribución limitado al espacio extracelular, sus concentraciones plasmáticas e intersticiales disminuyen notablemente con la formación de tercer espacio (171).

- **Índices PK/PD**

- **β-lactámicos:** en un estudio retrospectivo, Lodise et al (172) encontraron reducción de la mortalidad (12,2 vs 31,6 %; P=0,04) y disminución de la internación (21 vs 38 días; P=0,02) con el uso de infusiones de 4 a 8 hs de piperacilina/tazobactam, comparada con administración intermitente en pacientes con infección por *P. aeruginosa*. En otro estudio, se encontró que una dosis 25 % más baja de piperacilina/tazobactam administrada en infusión continua, mantuvo concentraciones en el valle más altas en comparación con la dosificación en bolos (173).

- **Vancomicina:** durante la NF su volumen de distribución se incrementa tres veces y son los pacientes con neoplasias hematológicas quienes presentan los mayores aumentos. La dosificación empírica de vancomicina basada en la depuración de creatinina debería ir acompañada del monitoreo de la concentración mínima de seguridad (Cmin 15 mg/L a 20 mg/L) cuando hay riesgo elevado de nefrotoxicidad, función renal inestable; co-administración con otros nefrotóxicos y tratamiento durante periodos prolongados (174). Según los análisis PK/PD y en pacientes críticamente enfermos, la dosificación habitual de vancomicina tiene un riesgo de 33 % de no lograr las metas farmacodinámicas en infecciones por *S. aureus* (175).

- **Quinolonas:** sufre poca alteración durante la NF. La dosificación inapropiada de ciprofloxacina se ha asociado con emergencia de cepas resistentes de enterococos, *Pseudomona* spp y *S. aureus* meticilino resistente (176).

- **Aminoglucósidos:** en los pacientes con neoplasias hematológicas (especialmente LMA y linfomas estadio IV) se ha encontrado un aumento considerable en el volumen de distribución y la depuración (177). La dosis propuesta de amikacina es 20 mg/kg/día para pacientes con función renal normal (Cl Cr 80ml/min a 130 ml/min) y 17 mg/kg cada 48 horas, para quienes tengan alteración grave de la función renal (178,179,180,181).

- **Profilaxis**

Se han utilizado diferentes modalidades de prevención, entre las más destacadas figuran el uso de profilaxis polimicrobiana y factores estimulantes del crecimiento de granulocitos. Desde la década de los 80, los estudios han demostrado reducción en la incidencia de episodios febriles y de la prevalencia de infecciones en los pacientes que reciben profilaxis con antibióticos durante el período afebril de la neutropenia (182,183). La mayor evidencia es con fluoroquinolonas, ya que se ha demostrado asociación con la disminución de eventos febriles, infecciones documentadas y bacteriemias (184). Aun así su indicación es controvertida; como razones en contra se postulan la eventual emergencia de bacterias resistentes, el aumento en la incidencia de infecciones micóticas, los posibles efectos adversos del fármaco, la incertidumbre sobre el momento de la indicación y suspensión, la inducción selectiva de infecciones por CGP. Entre las evidencias que avalan su uso, se destacan: la reducción significativa de la incidencia de fiebre, la disminución de la incidencia de infecciones por BGN y la reducción de la mortalidad. Las diferentes sociedades, como IDSA (185), American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) (186), la Sociedad profesional de Japón (37), de Chile (100) y de Alemania (34), no unifican las conductas. En contraste, las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (187) y las actualizadas de ASBMT (188) recomiendan la quimioprofilaxis antibacteriana para ciertos pacientes de alto riesgo en quienes se prevé que tendrán neutropenia prolongada y profunda. No se recomienda el uso rutinario en poblaciones de pacientes de bajo riesgo.

- **Antifúngicos**

- **Tratamiento empírico**, se refiere a la indicación de un fármaco antifúngico ante la primera evidencia clínica posible de infección micótica, como por ejemplo la fiebre persistente después de 4 días de tratamiento antibiótico empírico. Se indica, en general, a pacientes de alto riesgo que han recibido quimioterapia citotóxica intensiva. Los mohos y las levaduras (principalmente las especies de *Candida*) suelen ser las etiologías más frecuentes (189,190). La profilaxis con fluconazol ha reducido

significativamente la incidencia de infecciones invasivas por *Candida*, pero puede favorecer la emergencia de cepas resistentes a los fármacos azoles (191). Las infecciones invasivas como aspergilosis, zigomicosis y fusariosis, ocurren casi exclusivamente en pacientes de alto riesgo con RAN $<0,1 \times 10^9$ /mL por más de 10-15 días (192). Los pacientes más susceptibles son quienes tienen diagnóstico de LMA, la incidencia es 20 veces mayor que entre aquellos con linfoma y mieloma múltiple (193). Es especialmente difícil diagnosticarlas debido a la inespecificidad de la clínica (194,195). Si el paciente no ha recibido profilaxis antimicótica, el primer diagnóstico probable es candidemia. En cambio, en quienes recibieron profilaxis, debe sospecharse infecciones por *Candida* resistentes a fluconazol (*C. krusei* o *C. glabrata*) o una infección invasiva por mohos.

La elección del agente antifúngico depende de los probables patógenos y toxicidades de los fármacos. La anfotericina B desoxicolato ha sido la elección empírica estándar para más de 30 años; sin embargo, existen otros: anfotericina B liposomal, anfotericina B en complejo lipídico, itraconazol, voriconazol y caspofungina (161,163,196). Aunque ninguna de estas alternativas ha demostrado tener una eficacia ventajosa, son menos tóxicas.

– **Tratamiento preventivo**, se refiere al uso de antifúngicos cuando existen hallazgos sugestivos de infección micótica invasiva en los estudios complementarios, por ejemplo, en la tomografía computada de tórax de alta resolución o la detección de antígenos o ADN del hongo en suero. Esta estrategia generalmente es utilizada en pacientes de alto riesgo y no se recomienda para los de bajo riesgo.

Las pruebas analíticas diagnósticas disponibles son: beta-(1-3)-D-glucano y galactomanano. La sensibilidad de cada prueba individual es extremadamente baja y un único resultado negativo no la descarta.

El test b-(1-3)-D-glucano detecta la mayoría de los hongos patógenos relevantes, incluyendo especies de *Candida*, de *Aspergillus*, de *Pneumocystis* y de *Fusarium*; pero no los zygomycetos o *Cryptococcus*; tiene altos niveles de sensibilidad y especificidad. Entre los pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico que reciben quimioterapia, tiene una sensibilidad entre el 63 %-90 % y una especificidad de 95 % para la detección precoz (197). Hay circunstancias que confunden la interpretación, como: hemodiálisis, hemólisis, turbidez del suero, hiperlipidemia, hiperbilirrubinemia, uso de productos

sanguíneos, bacteriemia y exposición de la muestra a gasa. Los estudios que avalan su indicación son pequeños (198).

El ensayo de galactomanano detecta solamente especies de *Aspergillus* y de *Penicillium* y no otros patógenos (199). En pacientes con neoplasias hematológicas o trasplante de médula ósea, la sensibilidad es del 58-65 % y la especificidad de 65-95 % (200). Los resultados pueden ser alterados por el uso concomitante de β -lactámicos/ β -lactamasa (falsos positivos) o antifúngicos anti-mohos (falsos negativos) (199). Se puede detectar en líquido de lavado bronquioalveolar (201), con buena especificidad y sensibilidad del 80 %, si se compara con el 50 % de sensibilidad para el cultivo de hongos del BAL (202).

Se han realizado estudios con los que ha quedado demostrado que el uso concomitante de las pruebas de laboratorio y la TAC reducen entre el 35 % al 8 % en el uso de antifúngicos en pacientes neutropénicos, que de lo contrario habrían calificado para tratamiento antifúngico empírico sobre la base única de la persistencia o recurrencia de la fiebre (203,204). La iniciación de la terapia antifúngica preventiva dirigida contra *Aspergillus* con el hallazgo de un signo de halo en la imagen tomográfica se ha asociado con la supervivencia significativamente mejorada (203).

- **Profilaxis**

Candida: la profilaxis es efectiva, bien tolerada y se dispone de la vía oral (205). Su uso ha conducido a un aumento de las especies de *Candida* resistentes al fluconazol (206). Las mayores tasas de infección por *Candida* se dan en pacientes de alto riesgo, con LMA sometidos a regímenes de quimioterapia de inducción intensiva, con mucositis oral y gastrointestinal severa y en receptores de trasplantes de médula ósea (207). Entre los de bajo riesgo es infrecuente y generalmente no se indica la profilaxis rutinaria. Otros antifúngicos utilizados son itraconazol, voriconazol o posaconazol (208). La micafungina o caspofungina son eficaces y bien toleradas para la prevención de la candidiasis y aspergilosis invasiva en pacientes de alto riesgo (209).

Aspergillus: está indicada en pacientes de alto riesgo: inducción para leucemia aguda o síndromes mielodisplásicos y trasplante alogénico de médula

ósea, los agentes antifúngicos utilizados son itraconazol, voriconazol, posaconazol (207,208).

- **Antivirales**

Las infecciones activas por HSV deben tratarse con aciclovir vía oral o endovenoso, según la localización clínica. Debe ofrecerse profilaxis antiviral con aciclovir (209) a todos los pacientes seropositivos para HSV, que recibirán trasplante de médula ósea y a los pacientes con leucemia aguda en terapia de inducción o reinducción (210). La profilaxis debe extenderse hasta la recuperación de los glóbulos blancos o resolución del daño de la mucosa.

La infección por el virus de la gripe debe ser tratada con inhibidores de la neuraminidasa. En el contexto de una exposición a la gripe o un brote, los pacientes neutropénicos que presenten síntomas gripales deben recibir tratamiento empírico (211). La inmunización contra influenza con vacuna inactivada, se recomienda para todos los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico. El momento óptimo no está establecido, pero las respuestas serológicas pueden ser mejores entre los ciclos de quimioterapia (más allá de los 7 días del último tratamiento) o 2 semanas antes del inicio (212).

- **Factores de crecimiento hematopoyético o estimulantes de colonias (FEC)**

Se ha demostrado en una variedad de estudios que el uso de FEC como profilaxis, reduce la incidencia de fiebre neutropénica y la mortalidad relacionada con la infección (213). La evidencia indica que estos beneficios se reservan para cuando el riesgo de fiebre asociada a un régimen de quimioterapia es >20 % (214,215). La modalidad de profilaxis primaria, en el primer ciclo de tratamiento, debe considerarse especialmente en pacientes de edad avanzada o con factores de riesgo adicionales (216,217).

No se recomienda su uso complementario a los antibióticos para el tratamiento del episodio febril ya establecido (218). Ninguno de los estudios ha demostrado un beneficio de supervivencia asociado a FEC terapéutico (13).

- **Medidas de aislamiento y bioseguridad**

La **higiene de las manos** es la medida más efectiva para prevenir la transmisión de infecciones en el ámbito hospitalario, puede hacerse con agua y jabón o con alcohol en gel y debe cumplirse con los cinco momentos propuestos: antes y después del contacto con el paciente, después del contacto con el entorno, antes de una tarea aséptica y después de exposición a fluidos corporales (219,220).

Las precauciones estándares de barrera deben implementarse con todos los pacientes y en todas las actividades profesionales; aquellas basadas en la transmisión, se considerarán según síntomas, signos y diagnósticos (221).

Para la atención rutinaria no es necesario el uso del equipo de protección personal: bata, guantes y máscara, excepto que el contacto anticipado con fluidos corporales así lo requiera.

Los pacientes neutropénicos febriles, no trasplantados, no necesitan estar en una habitación individual. No debe haber plantas ni flores en las habitaciones, ya que se han reportado aislamientos de hongos, fundamentalmente *Aspergillus* y *Fusarium* de cultivos de sus superficies. La comida que reciban debe estar cocida. La higiene corporal es importante, principalmente de la zona perineal. La higiene oral con cepillo suave, 2 veces por día, es prioritaria durante todo el periodo de neutropenia (13).

HIPÓTESIS

A partir de la información presentada y considerando las observaciones realizadas durante un período de 11 años, con el interés de conocer las características propias de este síndrome en Córdoba y teniendo en cuenta que la comunicación sistematizada es escasa, la hipótesis de trabajo planteada fue que los pacientes neutropénicos febriles en el entorno de nuestro medio local, epidemiológico, económico y social deben ser abordados y asistidos de modo diferente respecto de otros lugares.

Se propone como objetivos:

1. Identificar distintos grupos de pacientes, según factores de riesgo y la enfermedad neoplásica.
2. Relacionar los diferentes citostáticos con la evolución de los episodios.
3. Conocer la microbiología local de las infecciones.
4. Elaborar un modelo predictivo de riesgo de bacteriemia.
5. Sistematizar el tratamiento antimicrobiano empírico: drogas, dosis, vía, teniendo en cuenta parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y relación costo/beneficio.
6. Desarrollar un algoritmo de manejo de pacientes que sea práctica y regionalizada, como propuesta final de la tesis.

Capítulo 2

MATERIAL Y MÉTODOS

Marco institucional

El trabajo se realizó en el Servicio de Oncohematología del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba (Instituto Oncológico Universitario). Este brinda atención aproximadamente a 5000 pacientes adultos por año, se atienden enfermos con neoplasias sólidas y enfermedades hematológicas; no cuenta con Unidad de Trasplante. El promedio anual de pacientes internados es de 385. Se internan alrededor de 30 pacientes neutropénicos febriles por año, lo que representa el 8 % de los diagnósticos de pacientes internados.

El Servicio de Infectología del Hospital atiende a pacientes internados con problemas de la especialidad, mediante la solicitud de interconsultas y en consultorio externo. No posee salas propias de internación. Evacua cerca de 1400 consultas anuales y controla un promedio de 20 pacientes hospitalizados por día.

Ambos son servicios asistenciales de referencia, así como formadores de recursos humanos de posgrado, dependientes de la Universidad Nacional de Córdoba.

Material

→ **Pacientes**

Se estudiaron los pacientes neutropénicos febriles atendidos en el Servicio de Oncohematología. Fueron divididos en dos ramas: una retrospectiva, que contó con 140 pacientes internados entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2008, y otra prospectiva, formada por 36 pacientes internados entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2010.

→ **Criterios de inclusión**

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril secundaria a tratamiento con citostáticos debido a enfermedades neoplásicas y que se les indicó internación. Los criterios para definir neutropenia febril, fueron:

- **Neutropenia**, recuento de neutrófilos en sangre circulante $< 0,5 \times 10^9/L$ ó $< 1,0 \times 10^9/L$ con predicción de descenso a menos de $0,5 \times 10^9/L$ en las siguientes 24 horas.
- **Febril**, temperatura axilar igual o mayor a 38 °C.

Método

Datos recolectados

Los datos de los pacientes que conformaron el primer grupo de estudio (2000-2008) fueron:

- Sexo.
- Enfermedad de base neoplásica: sólida o hematológica.
- Microbiología: hemocultivo, urocultivo.

De los pacientes estudiados durante el segundo período prospectivo (2009-2010) se obtuvieron los siguientes datos:

- Edad.
- Sexo.
- Recuento de neutrófilos.
- Comienzo de la fiebre: ambulatorio o internado.
- Enfermedad de base neoplásica: sólida o hematológica.
- Drogas utilizadas en el tratamiento oncológico: citostáticos, corticoides, anticuerpos monoclonales: fecha e inicio, dosis, duración.
- Radioterapia: realizada o no.
- Tiempo transcurrido entre la quimioterapia y el diagnóstico de NF.
- Enfermedades comórbidas.
- Examen clínico: signos vitales: temperatura, tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, compromiso de las mucosas, piel, aparato respiratorio, digestivo, cardiovascular, génito-urinario y/o del sistema nervioso central.
- Microbiología: hemocultivos, urocultivos, otros.
- Imágenes: radiografías, ecografías, tomografías, otras.
- Análisis bioquímicos: citológico completo con recuento de plaquetas, glucemia, uremia, creatininemia, ionograma, enzimas hepáticas: aspartato transaminasa (GOT), alanina transaminasa (GPT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), lactato deshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina (FAL).

- Duración de la neutropenia febril.
- Clasificación del episodio; complicaciones.
- Esquemas antimicrobianos: drogas, dosis, vía, duración, modificaciones.
- Factores estimulantes del crecimiento de colonias: indicados o no.
- Antibiótico profilaxis: indicada o no.
- Duración de la internación.
- Internaciones previas.
- Infecciones previas relacionadas con su enfermedad de base y tratamiento.
- Mortalidad.

Análisis bioquímicos: metodología

Citológico completo: recolección de la muestra: 2mL de sangre periférica anticoagulada con EDTA K3, procesados en un contador hematológico BC 5800 de 17 parámetros. El recuento de glóbulos blancos se realizó por el método de impedancia, el cual está basado en la propiedad celular de no ser conductoras de la corriente; las células al atravesar por presión negativa el orificio entre dos placas cargadas eléctricamente generan una interrupción del flujo eléctrico, esto genera un pulso que permite contabilizar el número de células presentes en la muestra. Un exhaustivo control de calidad del aparato es llevado a cabo mediante controles comerciales de sangre estabilizada de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. El recuento diferencial es realizado por el método manual en frotis de sangre teñidos con MayGrunwld-Giemsa, un recuento de 100 elementos es realizado para establecer el porcentaje relativo de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos. El consecuente recuento absoluto de cada población celular es calculado por la siguiente ecuación: $\text{porcentaje obtenido} \times \text{recuento total de GB}/100$.

Los **análisis químicos** se realizaron en un autoanalizador Hitachi 902. Los métodos utilizados se detallan a continuación:

Glucemia: hexoquinasa; Uremia: urea enzimático UV; Creatininemia: Jaffe cinético; Ionograma: potenciometría indirecta; GOT: IFCC UV; GPT: IFCC UV; GGT: IFCC SEQC; LDH: lactato piruvato; FAL: dea/dgkc.

Los análisis de **hemostasia** se realizaron:

Tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT): muestra de sangre citratada (citrato 0.1M), proporción 1/9, centrifugada a 3000 rpm durante 10 minutos. Conservada a temperatura ambiente no más de 4 horas. Se determina el tiempo de coagulación (técnica manual) al enfrentar el plasma de la muestra con activador kaolín 4 % y cefalina de cerebro de conejo, como fuente de fosfolípidos, diluido en buffer de Owren y cloruro de calcio 0.03 M. Valor de referencia: 30-54 segundos.

Tiempo de protrombina (TP) (método de Quick): muestra de sangre citratada (citrato 0.1M), proporción 1/9, centrifugada a 3000 rpm durante 10 minutos. Conservada a temperatura ambiente no más de 4 horas. Técnica empleada semiautomática. Analizador Coatrom M4, Reactivo: Tromboplastina-S hemomedica a medica-tec Company. Valor de referencia: 50-150 %.

Procesamiento de los cultivos:

Hemocultivos: se obtuvieron 2 muestras de sangre de 10 ml que se inocularon en frascos de 100 ml para aerobios y anaerobios (Laboratorios W. Brizuela). Luego de 18-24 horas de incubación se realizó coloración de Gram y repique en los medios adecuados de acuerdo a los gérmenes observados; en caso de no observarse bacterias en la coloración, se realizó subcultivo a ciegas en agar chocolate. Ante la presencia de una coloración de Gram sugestiva de bacterias anaerobias y/o fracaso de crecimiento en atmósfera microaerófila se realizó subcultivo en agar cerebro corazón adicionado de sangre de carnero al 5 % en jarra de anaerobiosis.

Urocultivos: la orina se recolectó previa higiene del periné, mediante chorro medio miccional. El cultivo se realizó en medio CLDE (cisteína lactosa deficiente en electrolitos) con ansa calibrada a partir de orina sin centrifugar. Para la determinación de piuria se realizó el recuento de leucocitos en cámara de Newbauer a partir de orina sin centrifugar y para la detección de bacteriuria se realizó la coloración de Gram de una gota (10 microlitos) de orina sin centrifugar. La tipificación bioquímica se realizó de acuerdo a métodos convencionales.

Diseño estadístico

Para el tratamiento estadístico específico se diseñó una base informática en el programa Microsoft Excel.

En una primera etapa se realizó un análisis estadístico descriptivo univariado, el cual fue completado con uno multivariado, empleando las técnicas de correspondencias múltiples y conglomerados. A través del resumen o condensación de la información de un conjunto de variables, se construyeron otras que sintetizaron los datos contenidos en las primeras. Por tratarse de variables cualitativas, se utilizó el análisis de correspondencias múltiples para obtener un grupo de factores, ordenados según su variabilidad. El primer factor es el que tuvo la mayor varianza, los siguientes siguieron en orden decreciente de variabilidad; de esta manera, un número de factores menor que el número original representó la dispersión de las observaciones, permitiendo identificar las variables más representativas del conjunto de datos. Este método se utilizó con el fin de reconocer distintos grupos de pacientes, lo que permitiría sugerir una nueva clasificación de riesgo de NF. Para detectar asociaciones entre las variables se usaron pruebas estadísticas de independencia.

En el análisis de los pacientes con hemocultivos positivos, se determinaron factores de riesgo a partir del planteo de un modelo de regresión logística que permite estimar en forma directa las probabilidades a posteriori (la probabilidad de pertenecer a la categoría de referencia dado un conjunto de variables explicativas), siendo la respuesta categórica y las variables predictivas no todas numéricas. Para interpretar los coeficientes, se debe expresar la ecuación obtenida de una manera adecuada, el modelo puede ser re expresado en términos de la chance que un evento ocurra. Reemplazando los valores en la fórmula y considerando siempre la categoría de referencia con el valor 1, la razón de odds será siempre $\square = e^{\square}$ donde β es el coeficiente estimando.

Se realizó un gráfico de curva ROC que ilustra la sensibilidad y especificidad de cada uno de los posibles puntos de corte de un test diagnóstico cuya escala de medición es continua. Se construyó, sobre la base de la unión de distintos puntos de corte, correspondiendo el eje Y a la sensibilidad y el eje X a la (1-especificidad) de cada uno de ellos. Ambos ejes incluyeron valores entre 0 y 1 (0 a 100 %). Lo más alejado de la diagonal de referencia o línea de no-discriminación (línea desde el punto 0,0 al punto 1,1) da un mejor

poder de discriminación, es decir, a mayor área debajo de la curva, mejor poder discriminatorio.

Las drogas citostáticas fueron categorizadas de manera individual según el grado de toxicidad medular que producen, asignándole a cada paciente el grado de toxicidad máximo del esquema de tratamiento (S1). Luego, según este y la combinación entre ellas se las asoció sumando los valores individuales (S2); a esta última agrupación se le multiplicó un ponderador ascendente comenzando por 1, 1.1, 1.2, y así sucesivamente (M1) y otra utilizando un ponderador descendente 1, 0.9, 0.8 denominado (R1).

Finalmente, se hizo una comparación entre los datos comunes a ambos grupos: el del primer período, retrospectivo (2000-2008) y el del segundo período, prospectivo (2009-2010).

Capítulo 3

RESULTADOS

Rama retrospectiva

Características

Este grupo estuvo integrado por 232 episodios de NF. La distribución de los pacientes según el sexo fue: 126 varones (54 %) y 106 mujeres (46 %). Respecto de las enfermedades de base, 54 fueron neoplasias sólidas (23 %) y 178 hematológicas (77 %), los diagnósticos específicos se detallan en la Tabla 6.

Tabla 6. Frecuencias absolutas y relativas de las diversas neoplasias de base encontradas entre los pacientes de la rama retrospectiva.

Neoplasias sólidas (n=54)		Neoplasias hematológicas (n=178)	
Cáncer de mama	14 (26 %)	Leucemia mieloide aguda	34 (19 %)
Cáncer gástrico	4 (7,4 %)	Linfoma no Hodgkin	56 (31,4 %)
Cáncer de testículo	5 (9,25 %)	Leucemia linfoblástica aguda	36 (20,2 %)
Cáncer de cérvix	2 (3,7 %)	Aplasia medular	15 (8,4 %)
Sarcoma	8 (14,8 %)	Síndrome mielodisplásico	6 (3,3 %)
Cáncer de vejiga	2 (3,7 %)	Leucemia promielocítica aguda	12 (6,7 %)
Cáncer oculto	2 (3,7 %)	Leucemia linfocítica crónica	7 (4 %)
Osteosarcoma	1 (1,8 %)	Linfoma Hodgkin	6 (3,3 %)
Cáncer de próstata	1 (1,8 %)	Tricoleucemia	2 (1,1 %)
Cáncer de laringe	4 (7,4 %)	Mieloma múltiple	4 (2,2 %)
Cáncer de colon	4 (7,4 %)		
Cáncer de pulmón	7 (13 %)		

Diagnósticos microbiológicos

Estos pacientes tuvieron 55 hemocultivos positivos (23,7 %): 50 monomicrobianos (91 %) y 5 polimicrobianos (9 %). La microbiología de los hemocultivos positivos se muestra en la Figura 1 y la tipificación de los gérmenes de los hemocultivos monomicrobianos en la Tabla 7. En todos los hemocultivos polimicrobianos se aislaron 2 gérmenes; la asociación y tipificación fue la siguiente: *P. aeruginosa* y *S. pyogenes*; *K. pneumoniae* y *E. coli*; *Listeria monocytogenes* y *S. viridans*; *S. pneumoniae* y *S. viridans*; *P. aeruginosa* y enterococo. Los antibiogramas correspondientes se exponen en las Tablas 8 y 9.

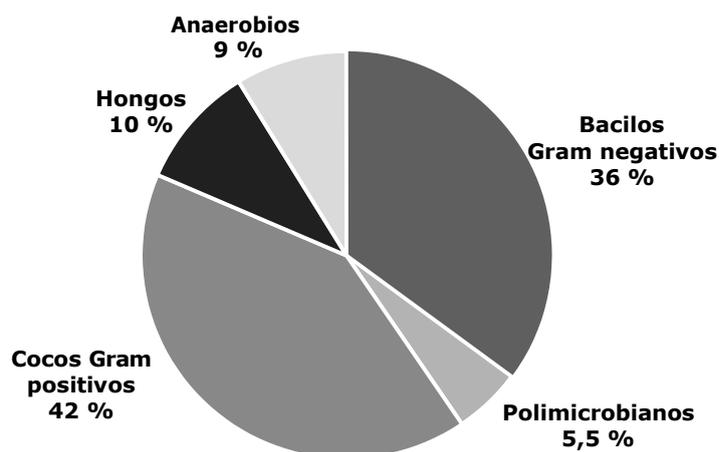


Figura 1. Microbiología de hemocultivos positivos (n=55) en pacientes con neoplasia de base.

Tabla 7. Tipificación de hemocultivos positivos monomicrobianos

BGN (n=20)		CGP (n=21)		Anaerobios (n=3)		Hongos (n=6)	
Cepa	FA y	Cepa	FA y FR	Cepa	FA y FR	Cepa	FA y FR
<i>E. coli</i>	9 (45)	ECN	14 (64)	<i>C. perfringens</i>	1(33,3)	<i>C. albicans</i>	3 (50)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (20)	<i>S. aureus</i>	2 (9)	<i>C. no perfringens</i>	1(33,3)	<i>C. parapsilosis</i>	1 (16,6)
<i>P. putida</i>	1 (5)	<i>S. viridans</i>	2 (9)	<i>B. fragilis</i>	1(33,3)	<i>C. kefyr</i>	1 (16,6)
<i>K. pneumoniae</i>	3 (15)	<i>S. pyogenes</i>	1 (5)			<i>Paecilomyces</i>	1(16,6)
<i>K. oxytoca</i>	1 (5)	<i>S. dysgalactiae</i>	1 (4,5)				
<i>E. cloacae</i>	1 (5)	<i>Bacillus</i>	1 (4,5)				
<i>A. baumannii</i>	1 (5)						

FA: frecuencia absoluta; FR: frecuencia relativa (%).

En esta rama, se confirmaron 9 urocultivos positivos (4 %), donde *E. coli* fue el germen más prevalente (62,5 %), en el resto se aisló: enterococo, ECN, *K. pneumoniae* y un BGN sin tipificar.

Tabla 8. Antibiogramas correspondientes a los BGN aislados en hemocultivos.

	Aminoglucósidos		Cefalosporinas			Penicilinas		Penicilinas + IBL		TMS	CPF	Carbapenems	
	GNT	AMK	1º	3º	CFZ	AMP	Pip	AMS	Pip Tzb			Imip	Merop
Cepa			CFT	CFX	CFZ	AMP	Pip	AMS	Pip Tzb			Imip	Merop
KP	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
KP	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
<i>E. coli</i>	S	S		S	S	R	R	R	S	R	R	S	S
<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	R	I	S	S	S	R	S	S
<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>E. coli</i>	S	S		R	R	R	R	S	S	S	S	S	S
<i>E. coli</i>	S	S		S	S	R	R	I	S	S	S	S	S
<i>E. coli</i>	S	S		S	S	R		I	S	S	S	S	S
<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	R	I	I	S	R	S	S	S
PA		R			S		R		R		R	S	S
AB	S	S	R	R	R	R	S	S	S			S	S
KO	S	S	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S
PA		S			S		S		S		S	S	S
PA		S			S		S		S		S	S	S
EC	S	S		S	S	R	S	R	S	S	S	S	S
KP	R	I	R	R	R	R	R	R	I	S	I	S	S
PA		S			S				S		S	S	I
PP		S			S		S		S		S	S	S

KP: *K. pneumoniae*; PA: *P. aeruginosa*; KO: *K. oxytoca*; EC: *E. cloacae*; AB: *A. baumannii*; PP: *P. putida*; GNT: gentamicina; AMK: amikacina; CFT: cefalotina; CFX: cefotaxime; CFZ: ceftazidima; AMP: ampicilina; Pip: piperacilina; AMS: ampicilina-sulbactam; Pip Tzb: piperacilina tazobactam; TMS: trimetoprima-sulfametoxazol; CPF: ciprofloxacina; Imip: imipenem; Merop: meropenem. S: sensible, R: resistente, I: intermedio. n= 20.

Tabla 9. Antibiogramas correspondientes a las bacterias Gram positivas aisladas en hemocultivos.

	Oxa	CFX	AMP	TMS	CPF	Clinda micina	Eritro micina	VAN	Mino ciclina	RFP	AMS	GNT
ECN	R			R	I	R	R	S	S	R	S	S
SP	S		S (peni)	S			S	S		S		
SP			S (peni)			S	S	S				
LM			S					S				
ECN	R			S	S		S	S	S	S		S
ECN	S			S	S		S	S	S	S		S
ECN	S			S	S		S	S	S	S		S
ECN	R			S	I		R	S	S	S		S
ECN	S			R	R		R	S	S	S		R
ECN	R			R	R	R	R	S	S	S		R
ECN	S			S	S		S	S	S	S		S
ECN	S			S	S		S	S	S	S		S
ECN	S			R	I	R	R	S	S	S		S
ECN								S				
ECN								S				
SV			I					S				
SV			I				S	S				
SA	S			S	S		S	S	S	S		S

ECN: *S. coagulans* negativo; SP: *S. pneumoniae*; LM: *L. monocytogenes*; SV: *S. viridans*; SA: *S. aureus*. Oxa: oxacilina; CFX: cefotaxime; RFP: rifampicina. TMS: trimetoprima-sulfametoxazol. CPF: ciprofloxacina; AMS: ampicilina sulbactam. VAN: vancomicina; Peni: penicilina. n= 21.

Distribución de las bacteriemias

Los pacientes con diagnóstico de **neoplasia sólida** tuvieron 17 hemocultivos positivos (31 %). La proporción de los diferentes diagnósticos microbiológicos se muestran en la Figura 2. En la Tabla 10 se detalla la tipificación de los microorganismos y en la Tabla 11 la relación de estos con la localización de la neoplasia.

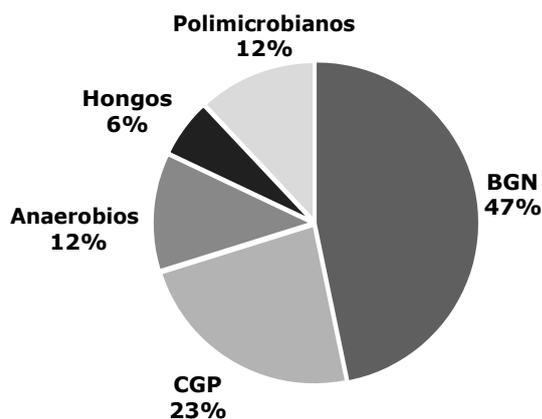


Figura 2. Microbiología de los hemocultivos positivos en pacientes con neoplasias sólidas (n=17).

Tabla 10. Tipificación de los hemocultivos positivos en pacientes con neoplasias sólidas.

BGN (8)	CGP (4)	Anaerobios (2)	Hongos (1)	Polimicrobianos (2)
<i>K. pneumoniae</i> (1)	<i>S. aureus</i>	<i>B. fragilis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>S. pneumoniae</i> y <i>S. viridans</i>
<i>P. aeruginosa</i> (3)	<i>S. viridans</i>	<i>C. no perfringens</i>		<i>P. aeruginosa</i> y Enterococo
<i>E. coli</i> (4)	<i>S. pyogenes</i>			
	<i>S. dysgalactiae</i>			

Entre paréntesis se indica el número de casos.

Tabla 11. Relación hemocultivo microbiológico positivo - localización de la neoplasia sólida.

Neoplasia	Hemocultivos positivos	
	FA y FR	Tipificación
Cáncer gástrico	2 (12,5 %)	<i>E. coli</i>
Cáncer de mama	4 (25 %)	<i>C. no perfringens</i> - <i>S. dysgalactiae</i> - <i>K. pneumoniae</i> - <i>S. pneumoniae</i> + <i>S. viridans</i>
Sarcoma	3 (18,7 %)	<i>B.fragilis</i> - <i>S. aureus</i> - <i>S. viridans</i>
Cáncer de colon	2 (12,5 %)	<i>P. aeruginosa</i> + estreptococo - <i>P. aeruginosa</i>
Cáncer de pulmón	4 (25 %)	<i>E. coli</i> - <i>S. pyogenes</i> - <i>P. aeruginosa</i> (2)
Cáncer de vejiga	1 (6,25 %)	<i>E. coli</i>
Cáncer de testículo	1 (6,25 %)	<i>C. parapsilosis</i>

FA y FR: frecuencias absoluta y relativa, n= 17.

En el grupo de **neoplasias hematológicas**, 38 hemocultivos fueron positivos (69 %) y el porcentaje de los diferentes gérmenes tipificados se muestra en la Figura 3. En la Tabla 12, se detalla la tipificación de los microorganismos y en la Tabla 13, la relación de la neoplasia con la bacteriemia.

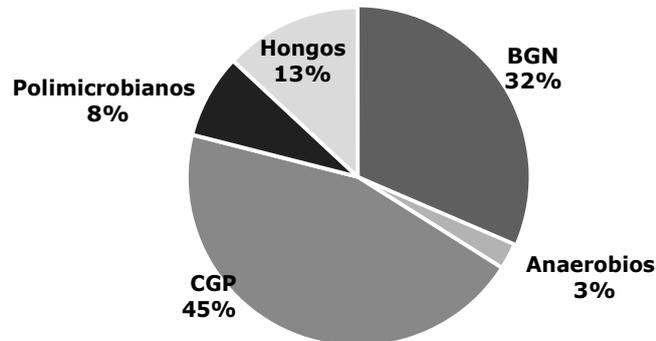


Figura 3. Microbiología de los hemocultivos positivos en pacientes con neoplasia hematológica (n=38).

Tabla 12. Tipificación de hemocultivos positivos en pacientes con neoplasia hematológica.

BGN (12)	CGP (17)	Anaerobios (1)	Hongos (5)	Polimicrobianos (3)
<i>E. coli</i> (5)	ECN (14)	<i>C. perfringens</i>	<i>C. albicans</i> (3)	<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>
<i>P. aeruginosa</i> (1)	<i>S. viridans</i> (1)		<i>C. kefyr</i> (1)	<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. mirabilis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> (1)	<i>S. aureus</i> (1)		<i>Paelomyces</i> (1)	<i>E. coli</i> + <i>E. faecalis</i>
<i>K. pneumoniae</i> (2)	<i>Bacillus</i> (1)			
<i>K. oxytoca</i> (1)				
<i>P. putida</i> (1)				
<i>Acinetobacter baumannii</i> (1)				

Tabla 13. Relación de hemocultivo positivo - neoplasia hematológica.

Neoplasia hematológica	Hemocultivos positivos 38 (69 %)	
	n y (%)	Tipificación
LMA	11 (29 %)	<i>P. putida</i> - <i>S. viridans</i> - ECN (3) - <i>K. oxytoca</i> - <i>K. pneumoniae</i> - <i>C. albicans</i> (3) - <i>Paelomyces</i>
LNH	10 (26 %)	<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. pyogenes</i> - ECN (4) - <i>E. coli</i> (3) - <i>C. Kefyr</i> - <i>C. perfringens</i>
LLA	7 (18,5 %)	<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i> - <i>E. coli</i> (2) - <i>A. baumannii</i> - <i>Bacillus</i> - <i>L. monocytogenes</i> + <i>S. viridans</i> - <i>S. aureus</i>
AM	6 (16 %)	ECN (4) - <i>K. pneumoniae</i> - <i>E. cloacae</i>
SMD	1 (2,5 %)	ECN
LPA	2 (5 %)	ECN
LLC	1 (2,5 %)	<i>P. aeruginosa</i>

Rama Prospectiva

Características

En esta rama se registraron 48 episodios de NF. La distribución por sexo fue 33 hombres (68,6 %) y 15 mujeres (31,3 %). El promedio de edad fue 56,5 años. Con respecto al inicio de la fiebre, fue ambulatorio en 38 pacientes (79,2 %) y durante la internación en 10 (20,8 %). Se produjo en 20 pacientes con neoplasias sólidas (42 %) y en 28 con enfermedad hematológica (58 %). Los diagnósticos específicos se exponen en la Tabla 14. La duración promedio de la neutropenia fue de 11 días en los pacientes con neoplasia hematológica y de 4 días entre los enfermos con tumores sólidos.

En 31 episodios (64,5 %), los pacientes tenían diagnóstico previo de otra patología: hipertensión arterial sistémica (7), diabetes (2), infección VIH-SIDA (5), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1), hepatitis B (3), hipotiroidismo (6), insuficiencia renal crónica (no hemodiálisis, 2), cardiopatía isquémica (3), otros tumores (4).

Tabla 14. Diagnósticos de las neoplasias de los pacientes de la rama prospectiva (2009-2010).

Neoplasias sólidas 20 (42 %)		Neoplasias hematológicas 28 (58 %)	
Cáncer de mama	4 (20 %)	LMA	5 (17,8 %)
Cáncer gástrico	1 (5 %)	LNH	13 (46,4 %)
Cáncer de testículo	2 (10 %)	SMD	2 (7 %)
Cáncer de mucosa yugal	1 (5 %)	LPA	3 (10,7 %)
Sarcoma	4 (20 %)	LLC	3 (10,7 %)
Cáncer de vejiga	1 (5 %)	LH	1 (3,5 %)
Cáncer de próstata	1 (5 %)	Tricoleucemia	1 (3,5 %)
Cáncer de colon	1 (5 %)		
Cáncer de pulmón	5 (25 %)		

Esquemas de quimioterapia

Los distintos esquemas de quimioterapia indicados a estos pacientes fueron 27. Independientemente de la combinación de agentes antineoplásicos, 4 esquemas incluían corticoides. La composición de los esquemas de quimioterapia utilizados se muestra en la Tabla 15. Los tratamientos contenían:

- 1 droga: 9, recibieron 14 pacientes (29 %)

- ↪ 2 drogas: 7, recibieron 14 pacientes (29 %)
- ↪ 3 drogas: 8, recibieron 12 pacientes (25 %)
- ↪ 4 drogas: 3, recibieron 5 pacientes (10,4 %)
- ↪ 5 drogas: 1, recibieron 3 pacientes (6,25 %)

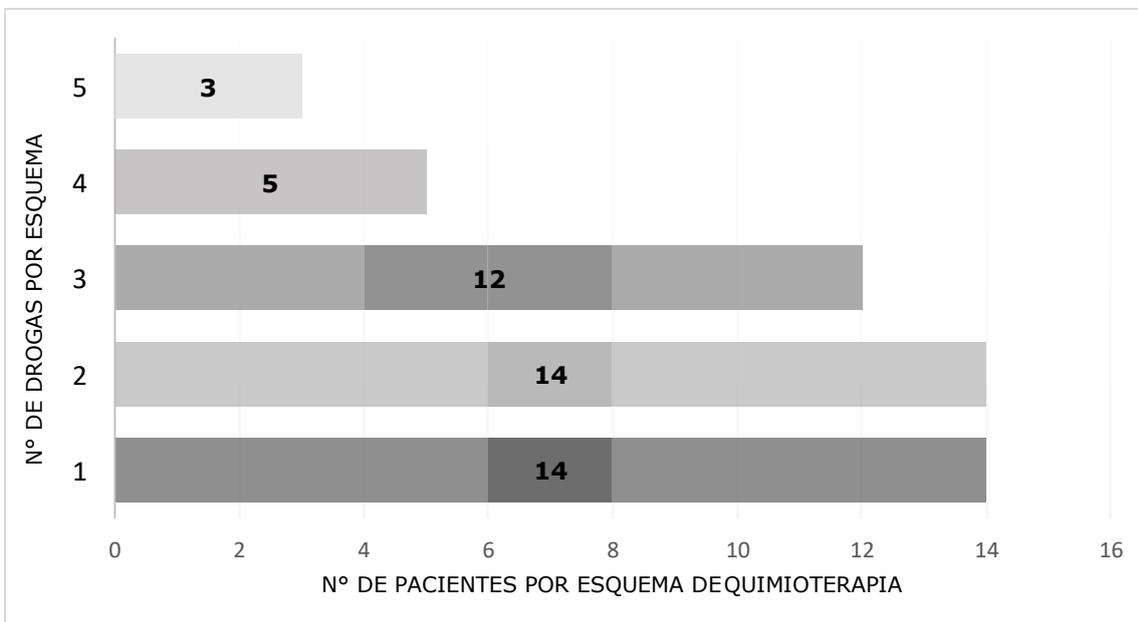


Figura 4. Número de drogas y distribución de pacientes para los diferentes esquemas de quimioterapia empleados en tratamientos de NF.

Tabla 15. Composición de los esquemas de quimioterapia utilizados.

1 droga	2 drogas	3 drogas	4 drogas	5 drogas
Cladribine	CDDP+GEM	Dex+CDDP+AraC	CDDP+ARAC+	CPA+DOX+
DOC	CDDP+VP16	LEU+5FU+CPT11	VP16+MET	VNC+MEP+R
GEM	CDDP+VNB	BLE+CDDP+VP16	BLE+DOX+	
AraC	AraC+MIT	CPA+VNC+DAC	VNC+DAB	
5 FU	PAC+DOX	CDDP+IFO+VNL	CPA+DOX+	
MTX	IFO+DOX	CPA+FLDA+RTX	VNC+MEP	
Azacitidina	IDA+AcT	MIT+FLDA+Dex		
Ixabepilona				
Ibritumomab				

5FU, fluoracilo; AcT, ácido transretinoico; AraC, citarabina; BLE, bleomicina; CDDP, cisplatino; CPA, ciclofosfamida; CPT11, irinotecán; DAB, dacarbacina; DAC, dactinomicina; Dex, dexametasona; DOC, docetaxel; DOX, doxorubicina; FLDA, fludarabina; GEM, gemcitabine; IDA, idarrubicina; IFO, ifosfamida; LEU, leucovorina; MEP, meprednisona; MET, metilprednisolona; MIT, mitoxantrona; MTX, metotrexate; PAC, paclitaxel; RTX, rituximab; VNB, vinorelbine; VNC, vincristina; VNL, vinblastina; VP16, etopósido.

En esta rama 10 pacientes (20,8 %) recibieron 3 de los esquemas catalogados como de alto riesgo, siendo el más indicado CHOP (6 pacientes) y a el 10,5 %, se le prescribió 3 de los categorizados de riesgo intermedio.

Clasificación de los episodios de NF y diagnóstico de las infecciones

Los episodios fueron clasificados en **documentados**: microbiológicamente o clínicamente definidos y **no documentados**: fiebre inexplicada.

Documentados

- a) **Microbiológicamente definidos** (MD-39,5 %), 7 con neoplasias hematológicas y 6 sólidas.
- **Bacteriémicos**: aislamiento de microorganismos de sangre.
 - **No bacteriémicos**: aislamiento de microorganismos de otras muestras biológicas: orina; pústula; costra nasal; secreción de úlcera crónica de miembro inferior; secreción de ganglio inguinal.

Algunos pacientes presentaron conjuntamente manifestaciones clínicas de:

Infección de tejidos blandos: celulitis en pared torácica - tumor infectado y bacteriemia (2): *K. pneumoniae* y *E. coli*; *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*; herpes genital y bacteriemia (1): *E. coli* y *E. faecalis*; flebitis miembro superior relacionada a canalización y bacteriemia (1): *Shewanella putrefaciens/algae*; celulitis en miembro inferior relacionada a úlcera crónica y cultivo positivo de secreción (2); adenitis supurada y cultivo positivo de secreción (1).

Infección respiratoria: otitis media aguda (OMA) y bacteriemia (1): *S. pneumoniae*; neumonía y bacteriemia (2): *S. pneumoniae*; *H. influenzae*.

Infección digestiva: dolor abdominal y bacteriemia (1): *E. coli*; absceso perianal y bacteriemia (3): *E. coli*; ECN; *E. coli*.

Shock séptico y bacteriemia (1): *E.coli* + *S. salivarius*.

b) **Clínicamente definidos** (CD-37,5 %), 11 con neoplasias hematológicas y 7 sólidas.

- **Infección de tejidos blandos:** escara sacra (1), úlcera (2).
- **Infección digestiva:** absceso (1), dolor abdominal (2).
- **Infección respiratoria:** Alta: faringitis (1). Baja: neumonía (8).
- **Mucositis** (29).
- **Otras:** artritis séptica (1).

Criterios diagnósticos:

- **Infección de tejidos blandos:** presencia de supuración, eritema, calor, dolor y/o tumefacción; lesiones vesiculares, pustulosas, ulceradas.
- **Infección digestiva:** diarrea, dolor abdominal generalizado, en fosas ilíacas y/o perianal. Lesiones perianales específicas: absceso, fístula.
- **Infección respiratoria:** Faringitis: dolor faríngeo, eritema. Neumonía: presencia de 2 o más síntomas/signos respiratorio (disnea, tos, expectoración) o auscultatorio (crepitantes, hipoventilación) con infiltrado objetivado por algún método por imagen.
- **Artritis séptica:** dolor articular, tumefacción, eritema y dolor.
- **Mucositis** (daño de la barrera mucosa): dolor, eritema, ulceraciones.

No documentados

- a) **Fiebre inexplicada** (FI-23 %), 5 con neoplasias hematológicas y 6 sólidas.
- Sin evidencia microbiológica ni clínica de infección.

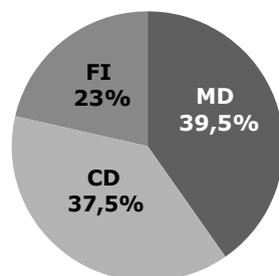
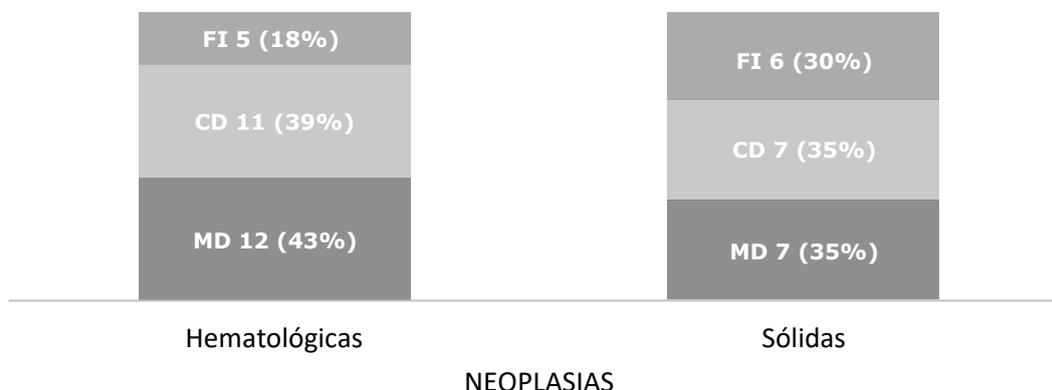


Figura 5. Clasificación de los episodios de NF en pacientes con n= 48.

La distribución de los episodios entre las neoplasias hematológicas y sólidas y sus porcentajes, se exponen en la figura 6.



MD: microbiológicamente definido, CD: clínicamente definido, FI: fiebre inexplicada.

Figura 6. Episodios de NF, distribuidos entre las neoplasias sólidas y hematológicas.

Se analizó a los pacientes que presentaban alteraciones o lesiones en los sitios clásicamente afectados durante la NF. Se consideró **daño de la piel** cuando existía: eritema, secreción, vesícula/ampolla, afectación del sitio de inserción de catéteres, exulceración, úlcera, necrosis, absceso; **daño de la mucosa:** hemorragia, vesícula, pseudomembrana, exulceración, úlcera, absceso, diarrea, dolor abdominal; **daño del aparato respiratorio:** tos y disnea, crepitantes, hipoventilación, broncoespasmo, derrame pleural, neumotórax, congestión faríngea, otalgia. La distribución de los pacientes se muestra en la Tabla 16. La Figura 7 muestra el porcentaje de pacientes que manifestaron los diferentes daños señalados, según el tipo de neoplasia.

Tabla 16. Distribución de los daños entre los pacientes y enfermedad de base.

Daño	Pacientes totales	Hematológicos	Sólidos
Mucosa	29 (61 %)	19	10
Piel	16 (33 %)	14	2
Ap. Respiratorio	21 (44 %)	11	10
Ap. Digestivo	8 (17 %)	7	1

Las drogas citostáticas que recibieron los 29 pacientes que manifestaron daño de la mucosa fueron: metotrexate: 1; 5-FU: 2; citarabina: 5; etopósido: 4; ciclofosfamida: 9; doxorubicina-daunorrubicina-mitoxantrona: 12; paclitaxel: 2; asociaciones: 10.

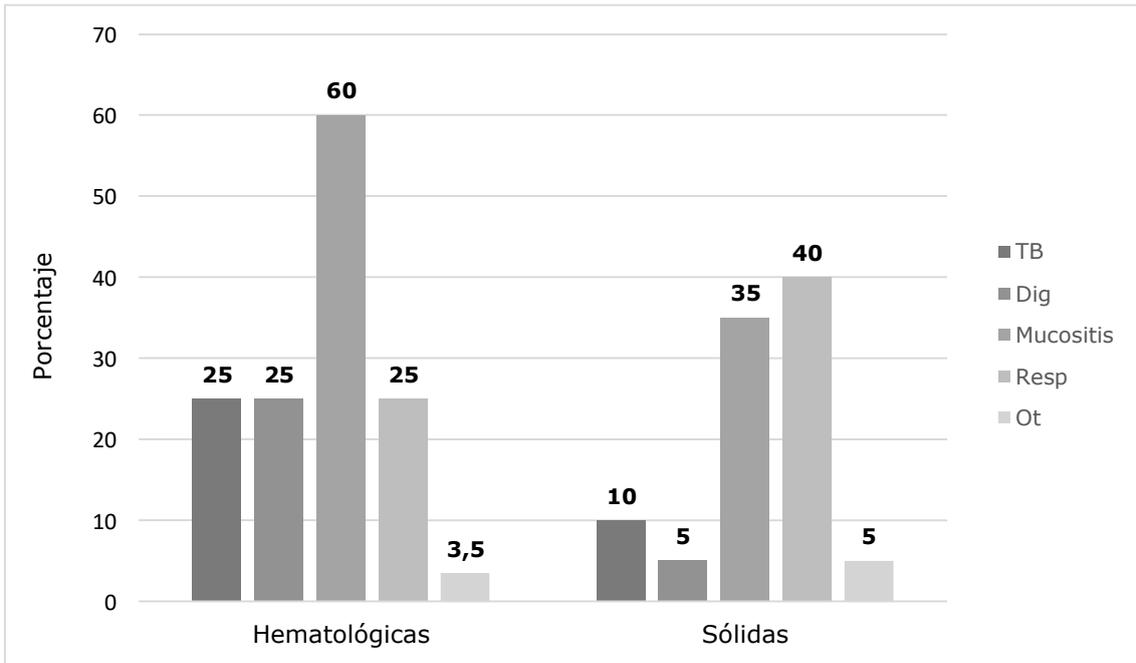


Figura 7. Porcentaje de pacientes con diferentes alteraciones durante NF clasificados según la localización de las infecciones y el tipo de neoplasia.

Diagnósticos microbiológicos

De los 48 pacientes evaluados, 13 tuvieron hemocultivos positivos (27 %), siendo 9 monomicrobianos (70 %) y 4 polimicrobianos (30 %). La microbiología de los hemocultivos se muestra en la Figura 8. La tipificación de los gérmenes de los hemocultivos monomicrobianos se detalla en la Tabla 17.

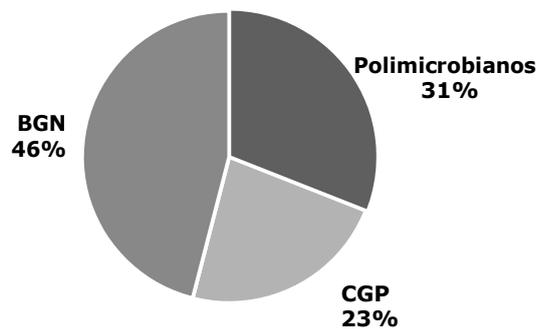


Figura 7. Microbiología de los hemocultivos positivos de pacientes con n = 13.

Tabla 17. Tipificación de los gérmenes de los hemocultivos monomicrobianos.

BGN (67 %)	CGP (33 %)
<i>E. coli</i> 3	ECN 1
<i>P. aeruginosa</i> 1	<i>S. pneumoniae</i> 2
<i>H. influenzae</i> 1	
<i>S. putrefaciens</i> 1	

De los hemocultivos polimicrobianos se aislaron 2 gérmenes, cuyas asociaciones fueron las siguientes: *E.coli* y *S. salivarius*; *K. pneumoniae* y *E. coli*; *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*; *E. coli* y *E. faecalis*. Las asociaciones se presentaron en un solo paciente cada una.

Respecto de los antibiogramas, se observó que el 100 % de los BGN fue sensible a amikacina y a carbapenems; la sensibilidad frente al resto de los antibióticos fue variable. Es de destacar que los microorganismos presentaron resistencia igual o mayor al 50 % frente a: ampicilina, ampicilina-sulbactam, trimetoprima-sulfametoxazol y piperacilina (Tabla 18). De los aislamientos de bacterias Gram positivas, los estreptococos fueron todos sensibles a penicilina y el único ECN fue sensible a meticilina (Tabla 19).

E. coli: 100 % S a amikacina, piperacilina-tzb y carbapenems; 83 % S a ceftriaxona y ceftazidima; 67 % S a TMS y ciprofloxacina; 83 % resistente a AMS.

K. pneumoniae: 100 % S a amikacina y carbapenems; 50 % S a ceftriaxona y ceftazidima; 100 % resistente a TMS, ciprofloxacina, piperacilina-tzb y AMS.

P. mirabilis: 100 % S a amikacina, carbapenems, ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacina, piperacilina-tzb y AMS.

S. putrefaciens: 100 % S a amikacina, carbapenems, ciprofloxacina, piperacilina-tzb y TMS.

P. aeruginosa: 100 % S a amikacina, carbapenems, ciprofloxacina, piperacilina-tzb y ceftazidima.

Todos los CGP fueron S a vancomicina, el único ECN meticilino sensible y los *Streptococcus* S a penicilina.

Tabla 18. Antibiogramas de las bacterias Gram negativas (bacteriemias).

Bacteria	Aminoglucósidos		Cefalosporinas			Penicilinas		Penicilinas + IBL		TMS	CPF	Carbapenems	
	GNT	AMK	1º	3º		AMP	Pip	AMS	Pip Tzb			Imip	Merop
			CFT	CFX	CFZ								
KP	R	S		S	S	R	R	R	R	R	R	S	S
<i>E. coli</i>	S	S	R	S	S	R	R	R	S	R	R	S	S
KP	R	S		R	R	R	R	R	R	R	R	S	S
PM	S	S	S	S	S	R	S	S	S	R	R	S	S
<i>E. coli</i>	S	S		S	S	R	R	I	S	S	S	S	S
<i>E. coli</i>	S	S		S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>E. coli</i>	S	S		S	S	R	R	R	S	R	S	S	S
PA	S	S			S		S		S		S	S	S
SP	S	S		R	R		S		S	S	S	S	S
<i>E. coli</i>	S	S		R	R	R	R	R	S	S	R	S	S
<i>E. coli</i>	S	S		S	S	R	S	R	S	S	S	S	S

PM: *P. mirabilis*; SP: *Shewanella putrefaciens*

Tabla 19. Antibiograma de las bacterias Gram positivas (bacteriemias).

	Oxa	CFX	AMP	TMS	CPF	Clindamicina	Eritromicina	VAN	Tetraciclina
ECN	S			S	S	R	R	S	S
SP		S	S (peni)		S (levofloxa)	S	S	S	S
SP		S	S (peni)						
EF			S					S	R
SS		S				S	R	S	

SP: *S. pneumoniae*; EF: enterococo faecalis; SS: *S. salivarius*.

Urocultivos: solo 2 fueron positivos (4,1 %), los gérmenes tipificados fueron: *K. pneumoniae* (S a ciprofloxacina, amikacina, CFX, CFZ, imipenem, meropenem; resistente a: ampicilina, AMS, piperacilina, Pip Tzb) y *P. aeruginosa* (S a ciprofloxacina, CFZ, Pip Tzb). Cabe destacar que los pacientes se encontraban asintomáticos urinarios.

Otros materiales:

- Costra nasal: *Aspergillus niger*; *Cladosporium spp*; *Candidasp*.
- Pústula en miembro inferior: *P. aeruginosa*.
- Secreción de úlcera crónica de miembro inferior: BGN no fermentador, *P. mirabilis*, *S. aureus*, *E. coli*, enterococo.
- Secreción de ganglio inguinal: ECN.

Relación entre bacteriemia - neoplasias

De los pacientes con **neoplasias sólidas**, 6 tuvieron hemocultivos positivos (46 %). Los gérmenes aislados fueron tipificados como: BGN 3 (50 %); CGP 2 (33 %); polimicrobianos 1 (17 %). La relación de la bacteriemia con enfermedad de base fue: cáncer de colon: *E. coli*; cáncer de testículo: *E. coli* y *S. salivarius*; cáncer de pulmón: *H. influenzae* - *P. aeruginosa*; cáncer de vejiga: *S. pneumoniae*; cáncer gástrico: *S. pneumoniae*, un caso de cada uno.

De los 13 casos con **neoplasias hematológicas**, 7 presentaron hemocultivos positivos (54 %). Los gérmenes fueron tipificados como: BGN 3 (43 %); CGP 1 (14 %); polimicrobianos 3 (43 %). La relación de la bacteriemia con la enfermedad de base se presentó de la siguiente manera: LNH: *K. pneumoniae* y *E. coli* 1 - *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* 1 - ECN 1; LMA: *E. coli* 2; LPA: *E. coli* y *E. faecalis* 1 - *S. putrefaciens* 1.

Esquemas antimicrobianos

Los esquemas antimicrobianos más utilizados fueron: ceftazidima y amikacina; piperacilina-tazobactam y amikacina, con el agregado de vancomicina y/o metronidazol, según las características clínicas de la infección sospechada en el momento del ingreso. Solo en 2 pacientes se utilizó empíricamente anfotericina B. En los pacientes ingresados en el año 2009, durante la epidemia de infección respiratoria por virus Influenza A H1N1, se indicó oseltamivir empírico en aquellos enfermos con clínica de infección respiratoria (según las pautas nacionales y provinciales de manejo en ese momento). A esos pacientes se les realizó hisopado faríngeo según normas de procedimiento y en ninguno de ellos se confirmó la infección viral. Los esquemas antimicrobianos empleados se describen en la tabla 20.

Tabla 20. Esquemas antimicrobianos utilizados en los pacientes.

Esquemas ATB	FA y FR
Ceftazidima + Amikacina	13 (27 %)
Ceftazidima + Amikacina + Vancomicina	9 (19 %)
Ceftazidima + Amikacina + Metronidazol	11 (23 %)
Piperacilina Tazobactam	6 (12,5 %)
Piperacilina Tazobactam + Amikacina	3 (6 %)
Piperacilina Tazobactam + Vancomicina	4 (8 %)
Imipenem	2 (4 %)
Anfotericina B	2 (4 %)
Oseltamivir	5 (10,5 %)

El esquema inicial de tratamiento fue modificado en 11 pacientes (23 %). En 6 de ellos atendiendo a la confirmación de los diagnósticos microbiológicos y en 5 por evolución desfavorable.

Asociación entre variables: riesgo relativo y cociente de odds

Se estudió la asociación de la variable hemocultivo con las variables: neoplasia, duración de la NF, daño de la piel, daño de la mucosa, daño del aparato respiratorio, daño del aparato digestivo, tensión arterial y presión arterial media. También se asoció neoplasia con duración de la NF.

Para cuantificar la importancia de la asociación de riesgos, se utilizó el cociente entre ellos, denominado Riesgo Relativo (RR) que indica cuánto más probable es que acontezca el suceso en el primer grupo frente al segundo. Otro recurso usado fue el cálculo del odds ratio (OR) o razón de productos cruzados, que representa un riesgo mediante el cociente entre el número de veces que ocurre el suceso frente a cuántas veces no sucede.

Se encontró asociación entre: a- **neoplasia y duración de la NF** ($p < 0,001$). En el 100 % de los pacientes con neoplasia sólida la NF duró 10 días o menos (promedio 4,37 días vs 11 días en los pacientes con neoplasias hematológicas) y b- **hemocultivo y daño de la mucosa** ($p = 0,037$). El grupo de pacientes con alteración de la mucosa tuvo 3,6 veces más probabilidad de

tener hemocultivo positivo que los pacientes que no lo tenían (RR = 3,60) con la oportunidad de tener hemocultivo positivo cinco veces más alta (OR=5,19).

Tabla 21. Relación neoplasia y duración de la NF.

		Duración NF	
		Hasta 10 días	11 días o más
Neoplasia	Hematológica	16 (44,4 %)	20 (55,6 %)
	Sólida	12 (100 %)	0

Estadístico Chi-cuadrado de Pearson: 11,429 (p<0,001).

Tabla 22. Relación hemocultivo y daño de la mucosa.

		Mucosa con daño	
		Si	No
Hemocultivo	Positivo	11 (38 %)	2 (10,5 %)
	Negativo	18 (62 %)	17 (89,5 %)

Estadístico Chi-cuadrado de Pearson: 4,365 (p = 0,037).

En el resto de los cruces entre variables no se encontró asociación, sin embargo resultan interesantes los valores de RR y OR encontrados en algunos casos. Entre **hemocultivo** y **neoplasia** se observó mayor probabilidad de hemocultivo positivo en el grupo de neoplasias sólidas (RR=1,2 - OR=1,28).

Tabla 23. Relación hemocultivo y neoplasia.

		Neoplasia	
		Hematológica	Sólida
Hemocultivo	Positivo	7 (25 %)	6 (30 %)
	Negativo	21 (75 %)	14 (70 %)

Estadístico Chi-cuadrado de Pearson: 0,148 (p=0,701).

El 83 % de los hemocultivos positivos de los pacientes con neoplasias sólidas fueron monomicrobianos. Cuando se comparó con los pacientes con neoplasias hematológicas, fue mayor (RR=1,167) la probabilidad de que en el primer grupo fueran monomicrobianos, con el doble de posibilidad (OR=2).

Tabla 24. Relación hemocultivo y duración de la NF.

		Neoplasia de base	
		Hematológica	Sólida
Hemocultivo	Monomicrobiano	4 (57 %)	5 (83 %)
	Polimicrobiano	3 (43 %)	1 (17 %)

No hubo asociación entre **hemocultivo** y **duración de la NF** ($p=0,1$), aunque fue mayor la probabilidad de que los pacientes con hemocultivo negativo tuvieran neutropenia menor de 10 días ($RR=1,3$). La posibilidad de que la neutropenia dure 10 días o menos fue 1,5 veces mayor en el grupo de pacientes con hemocultivo negativo ($OR=2,5$).

No hubo asociación entre **hemocultivo** y **daño de la piel** ($p=0,6$), pero la probabilidad de tener hemocultivo positivo en el grupo con alteración fue del 25 % ($RR=1,25$) y la probabilidad fue 36 % mayor en este grupo ($OR=1,36$).

No hubo asociación entre **hemocultivo** y **daño del aparato respiratorio** ($p=0,6$). Así como tampoco hubo evidencia que el daño en el aparato respiratorio presente relación con el resultado del cultivo.

No hubo asociación entre **hemocultivo** y **daño del aparato digestivo** ($p=0,18$) ni con el valor de la **presión arterial media**.

Se categorizaron las drogas citostáticas de manera individual según el grado de toxicidad medular que producen, asignándole a cada paciente el grado de toxicidad máximo del esquema (S1); luego, según este y la combinación entre ellas, se las asoció sumando los valores individuales (S2); a esta última agrupación se le multiplicó un ponderador ascendente comenzando por 1, 1.1, 1.2, y así sucesivamente (M1) y se realizó otra combinación utilizando un ponderador descendente 1, 0.9, 0.8 denominado (R1). Se asociaron estos datos con hemocultivo positivo, duración de la NF e intervalo de tiempo entre la aplicación de la quimioterapia y el momento de diagnóstico de la NF y ninguna resultó significativa.

Agrupamiento de pacientes: análisis de conglomerados

Desde el punto de vista descriptivo es posible resumir o condensar la información de un conjunto de variables, construyendo nuevas que sinteticen la información contenida en las variables originales. Existen distintos métodos exploratorios para conseguir este objetivo. Cuando las variables son cualitativas, se utiliza el análisis de correspondencias múltiples, que construye un conjunto de nuevas variables denominadas factores, ordenadas según su variabilidad. El primer factor es el que tiene mayor varianza, los siguientes factores son los que le siguen en orden decreciente de variabilidad, de esta manera, un número de factores menor que el número de variables originales representan la estructura (dispersión) de las observaciones; esto permite identificar las variables más representativas del conjunto de datos. En el grupo de pacientes estudiados, las

variables más representadas en los dos primeros factores fueron: **hemocultivo y enfermedad neoplásica**. A partir de estos dos factores, se llevó cabo un agrupamiento de pacientes, mediante un análisis de conglomerados, con un método de clasificación jerárquico. Los individuos se unieron usando un criterio de similitud que se muestra en la siguiente figura.

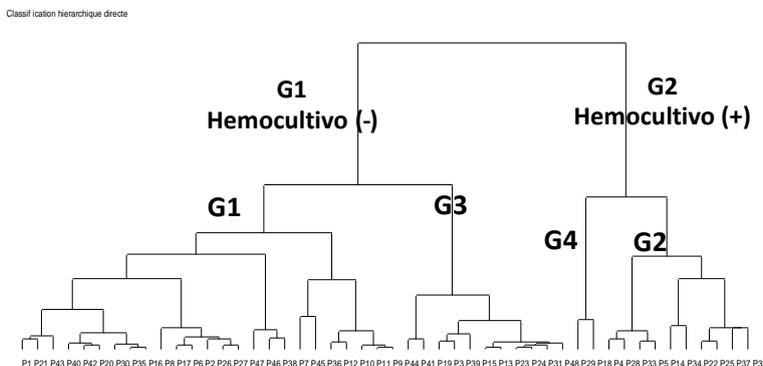


Figura 9. Análisis de conglomerados

- G1 (73 %), incluyó a los pacientes con **hemocultivo negativo y episodios de NF clínicamente definidos**. De este conglomerado surgen:
 - G1 (50 %): pacientes con **hemocultivo negativo y episodio febril CD**.
 - G3 (23 %): pacientes con **hemocultivo negativo y episodio febril inexplicado**.
- G2 (27 %) que comprendió a los pacientes con: **hemocultivo positivo monomicrobiano, tipificación BGN y episodios de NF microbiológicos y clínicamente definidos**. De este conglomerado surgen:
 - G4 (4 %): pacientes con **hemocultivo positivo y polimicrobiano**.
 - G2 (23 %): pacientes con **hemocultivo positivo, monomicrobiano, BGN**.

Esta agrupación de los pacientes a partir de los factores de mayor varianza, como el hemocultivo, impulsó a realizar el análisis de los datos como se presenta a continuación.

Determinación del score de riesgo de hemocultivo positivo

En este trabajo se propone un score que permita predecir que el hemocultivo sea positivo según los factores de riesgo que resultan de un análisis de regresión logística. Se trata de un modelo de regresión donde la respuesta es categórica y las variables predictivas no son todas numéricas, se utiliza el modelo logístico que permite estimar en forma directa las probabilidades a posteriori (la

probabilidad de pertenecer a la categoría de referencia dado un conjunto de variables explicativas). Para interpretar los coeficientes en una regresión logística es necesario expresar la ecuación obtenida de una manera adecuada, el modelo puede ser reexpresado en términos de la chance de que un evento ocurra. Reemplazando los valores en la fórmula y considerando siempre la categoría de referencia con el valor 1, la razón de odds será siempre $\psi = e^{\beta_i}$, donde β es el coeficiente estimado de la regresión.

En la regresión propuesta la variable dependiente es el resultado del hemocultivo. Las variables explicativas que resultaron significativas en el modelo fueron: daño de la mucosa, tensión arterial e intervalo entre el inicio del ciclo de quimioterapia y el diagnóstico de la NF medida en días.

Los resultados obtenidos de la regresión logística se muestran en la Tabla 25, donde: B es el valor del parámetro de la regresión y ET su desviación estándar. La columna Wald indica el test de significación de cada variable; gl: los grados de libertad y Sig.: el valor de probabilidad. Consideraremos como significativas las variables para las cuales Sig es menor que 0,10. La columna Exp (B) nos da el cociente de odds para analizar el factor de riesgo de que un paciente tenga un hemocultivo positivo.

Tabla 25. Variables de la ecuación

	B	E.T.	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)
TA(1)	2,089	,997	4,394	1	,036	8,076
Mucosa(1)	2,245	1,039	4,671	1	,031	9,438
Int qctx-NF (días)(1)	1,365	,821	2,761	1	,097	3,914
Constante	-3,802	1,271	8,945	1	,003	,022

Considerando las variables que resultan significativas se puede concluir que:

- Los pacientes con tensión arterial (TA) menor a 90/60 tienen una probabilidad 8 veces mayor de tener hemocultivo positivo que los que tiene una TA mayor o igual a 90/60.
- Los pacientes con alteración de la mucosa tienen un riesgo 9 veces mayor de tener hemocultivo positivo que los que no tienen daño en la mucosa.
- Los pacientes cuyo intervalo entre la quimioterapia y el diagnóstico de la NF medida en días es menor o igual a 10 días tienen un riesgo 3,9 veces mayor de tener hemocultivo positivo que aquellos cuyo intervalo es de 11 días o más.

En resumen, y expuesto de otra manera, los factores de riesgo de tener hemocultivo positivo, son: TA menor de 90/60, diagnóstico de NF hasta 10 días después de la quimioterapia y tener mucosa con daño. Esto datos permiten ensayar un score de probabilidades de que el hemocultivo sea positivo en el momento de la consulta del paciente, con asignación de diferentes valores y en función de los resultados obtenidos:

Alteración de la mucosa	9
TA de 90/60 o menor	8
Intervalo entre la quimioterapia y el diagnóstico de la NF 10 días o menos	4

Se realizó un gráfico de curva ROC que ilustra la sensibilidad y especificidad de cada uno de los posibles puntos de corte de un test diagnóstico cuya escala de medición es continua. Se construye sobre la base de la unión de distintos puntos de corte, correspondiendo el eje Y a la sensibilidad y el eje X a (1-especificidad) de cada uno de ellos. Ambos ejes incluyen valores entre 0 y 1 (0 % a 100 %). A modo de referencia, en todo gráfico de curva ROC se traza una línea desde el punto 0,0 al punto 1,1, llamada diagonal de referencia o línea de no-discriminación. Por ello que cuanto más lejos de la línea de referencia esté la curva existirá mejor poder de discriminación del test diagnóstico, en otras palabras, a mayor área debajo de la curva mejor poder discriminatorio del test.

Curva ROC

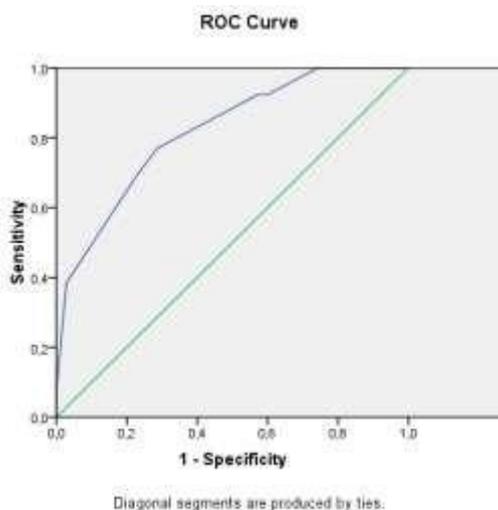


Figura 10. Curva ROC

Tabla 26. Coordenadas de la curva ROC

Positivo si es mayor o igual a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-1,00	1,000	1,000
2,00	1,000	,743
6,00	,923	,600
8,50	,923	,571
10,50	,769	,286
12,50	,692	,229
15,00	,385	,029
19,00	,077	,000
22,00	,000	,000

Se estimaron la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivos y negativos con dos puntos de corte, como se detalla a continuación:

PUNTO DE CORTE 6

		Corte 6		
		Negativo	Positivo	Total
Hemocultivo	Negativo	14	21	35
	Positivo	1	12	13
Total		15	33	48

Sensibilidad = $S = VP/(VP+FN) = 12/(12+21) = 0.36$ (36 %)

Especificidad = $E = VN/(FP+VN) = 14/(14+1) = 0.93$ (93 %)

Valor predictivo positivo = $VPP = VP/(VP+FP) = 12/(12+1) = 0,92$ (92 %)

Valor predictivo negativo = $VPN = VN/(VN+FN) = 14/(14+21) = 0,4$ (40 %)

PUNTO DE CORTE 9

		Corte 9		
		Negativo	Positivo	Total
Hemocultivo	Negativo	24	11	35
	Positivo	3	10	13
Total		27	21	48

Sensibilidad = $S = VP/(VP+FN) = 10/(11+10) = 0.47$ (47 %)

Especificidad = $E = VN/(FP+VN) = 24/(24+3) = 0.89$ (89 %)

Valor predictivo positivo = $VPP = VP/(VP+FP) = 10/(10+3) = 0,76$ (76 %)

Valor predictivo negativo = $VPN = VN/(VN+FN) = 24/(24+11) = 0,68$ (68 %)

Comparando los resultados de ambos puntos de corte, si bien la especificidad para predecir bacteriemia es menor con el punto de corte en 9, se considerará ese valor en este trabajo, porque se mejoran los valores tanto de la sensibilidad como del valor predictivo negativo.

Mortalidad

Los pacientes fallecidos durante los episodios de NF fueron 7 (16,6 %), aunque no se puede atribuir una relación directa. De ellos, 5 tuvieron hemocultivo positivo (38,5 %), el aislamiento en todos fue de BGN y en el 80 % *E. coli*. No hubo asociación con el score de predicción de hemocultivo positivo. No se encontró asociación con ninguno de los dos puntos de corte del score predictivo de hemocultivo positivo y mortalidad $p=0,2$ en ambos.

Comparación de variables comunes

Entre las dos ramas de pacientes estudiadas se compararon las siguientes variables comunes:

- Número de pacientes
- Episodios de NF
- Sexo
- Neoplasia
- Microbiología: hemocultivos y urocultivos: resultados, tipificación de los gérmenes y asociación de los mismos con las diferentes neoplasias. Antibiógramas.

En ambos grupos prevalecieron los pacientes de sexo masculino (54 % y 69 %), las neoplasias hematológicas como enfermedad neoplásica de base (77 % y 58 %) y la asociación de estas últimas con bacteriemias (69 % y 54 %).

No hubo diferencias entre los hemocultivos positivos de los dos grupos (23 vs 27 %). Fueron predominantemente monomicrobianos, pero se observó un incremento de los polimicrobianos en los pacientes estudiados en el segundo período (9,25 vs 30,7 %).

Respecto de la tipificación de los gérmenes, se advirtió un aislamiento superior de BGN en la rama prospectiva (46 vs 37 %). En la retrospectiva el aislamiento de CGP fue de 38,8 % y en la prospectiva de 23 %. En el primer grupo del trabajo hubo aislamientos de bacterias anaerobias y de hongos, que no se obtuvieron en la rama prospectiva.

El cotejo de los antibiógramas demuestra una disminución global de la sensibilidad de todos los BGN respecto de los antibióticos usualmente utilizados, aunque mantienen elevados porcentajes los carbapenémicos y aminoglucósidos: 100 % para amikacina e imipenem en ambos grupos. En el prospectivo se observó elevado porcentaje de resistencia a: ampicilina 88,8 %; ampicilina sulbactam 66,6 %; piperacilina 55 %; TMS 50 % y ciprofloxacina 45 %.

Los antibiógramas de los CGP pusieron de manifiesto 40 % de ECN meticilino resistente y el único *S. aureus* sensible a meticilina en la rama retrospectiva. Todos los cultivos de *S. pneumoniae* fueron ramas sensibles a penicilina en ambas. Hubo un solo aislamiento de enterococo, sensible a ampicilina. La incidencia de urocultivos positivos fue igual en ambas ramas 4 %.

Tabla 27. Comparación entre la rama retrospectiva y la prospectiva.

	Rama retrospectiva (n 140 - NF 232)	Rama prospectiva (n 36 - NF 48)	
Hombres	126 (54 %)	33 (69 %)	
Mujeres	106 (46 %)	15 (31,3 %)	
Neoplasia hematológica	178 (77 %)	28 (58 %)	
Neoplasia sólida	54 (23 %)	20 (42 %)	
Hemocultivo positivo	54 (23 %)	13 (27 %)	
▪ Monomicrobiano	49 (90,7 %)	9 (69,2 %)	
▪ Polimicrobiano	5 (9,3 %)	4 (30,7 %)	
▪ BGN	20 (37 %)	6 (46 %)	
▪ CGP	21 (38,8 %)	3 (23 %)	
▪ Anaerobios	3 (5,5 %)	0	
▪ Hongos	5 (9,25 %)	0	
▪ N. sólida	17 (30,9 %)	6 (46 %)	
▪ N. hematológica	38 (69 %)	7 (54 %)	
Urocultivo positivo	9 (4 %)	2 (4 %)	
Antibiogramas	R. retrospectiva	R. prospectiva	
BGN: sensibilidad	Carbapenems	100 %	100 %
	Amikacina	95 %	100 %
	Gentamicina	93 %	82 %
	Pip tzb	90 %	82 %
	TMS	87 %	50 %
	Ceftazidima	85 %	73 %
	Cefotaxime	80 %	64 %
	Ciprofloxacina	85 %	54,5 %
	AMS	73 %	33,4 %
	Piperacilina	67 %	45 %
	Ampicilina	27 %	11 %

Capítulo 4

DISCUSIÓN

La quimioterapia es un determinante primario del desarrollo de neutropenia, razón fundamental que predispone a infección en los pacientes con enfermedades neoplásicas sometidos a este tratamiento. La neutropenia inducida es un síndrome anticipado, potencialmente grave y letal, asociado a elevada incidencia de morbilidad y mortalidad. A pesar de esto, en un porcentaje considerable de enfermos presenta una respuesta conveniente al tratamiento antibiótico inicial de amplio espectro y evoluciona favorablemente. Dicha estrategia ha demostrado beneficio durante los últimos cuarenta años, por reducir significativamente los índices de mortalidad. Pero debe destacarse que, en otras oportunidades, compromete el proceso y el resultado final del tratamiento de la enfermedad de base, debido a la necesidad de retraso y/o reducción de la dosis de quimioterapia, arriesgando así la calidad de vida del paciente.

Ante la elevada frecuencia de complicaciones de diferentes grados de severidad, es categórico disponer de elementos predictivos con el fin de una atención apropiada. Por ello, entre los desafíos pendientes, sobresale la necesidad de adaptar el régimen antimicrobiano a la eventual evolución clínica del episodio, estimada previamente por la categorización del riesgo; a los cambios epidemiológicos de las infecciones y a las tasas de resistencia microbiana (54,78,222).

Este trabajo, que reunió 280 episodios de NF divididos en dos grupos de estudio, evidenció, como en otras publicaciones sobre el tema, que la patología subyacente más frecuente fue la hematológica; con predominio de LNH (46,4 %) en la rama prospectiva, como también lo prueba la literatura específica, mayor frecuencia de leucemias agudas (82,223) en la retrospectiva. Entre los tumores sólidos, prevaleció el cáncer de mama (6 %) en la primera etapa y el de pulmón (10 %) en la segunda, ambas localizaciones son también las más comunicadas (224,14). La NF se presenta en más de 80 % de los ciclos de quimioterapia de pacientes hematológicos, y entre el 10-50 % de los pacientes con tumores sólidos (225). En grupos de pacientes no seleccionados, la incidencia de NF secundaria a quimioterapia varía desde el 9 % en aquellos con tumores sólidos (72) hasta el 45 % en estudios limitados solamente a pacientes con LNH (226).

La duración promedio de la neutropenia de 11 días en los pacientes con neoplasia hematológica fue similar a la de otros trabajos (227,228).

Si bien la información sobre la prevalencia de género es variable, entre los pacientes predominó el sexo masculino (56 %), al igual que en la mayoría de la bibliografía a la que se tuvo acceso (229,230).

Entre las comorbilidades, la más prevalente fue hipertensión arterial (33 %), dato diferente a lo comunicado. Las siguientes coinciden con las reportadas: diabetes (14,5 %), infección VIH/SIDA y cardiopatía isquémica (10 %), así como la historia previa de neutropenia febril (14,5 %) (231). Cabe subrayar que la hipertensión arterial no produce alteraciones inmunológicas que favorezcan el inicio y/o evolución de infecciones.

No se encontraron asociaciones entre los distintos antecedentes y las diferentes pruebas bioquímicas realizadas con las características o evoluciones de los episodios de NF. La información señalada sobre este punto es controvertida. Según algunos autores, la edad demostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de neutropenia severa (1). Lyman et al. (232) establecieron que la edad mayor de 65 años, la enfermedad cardiovascular y renal, el valor de hemoglobina <12 g/dl y el hecho de no haber recibido G-CSF como profilaxis primaria se relaciona con el desarrollo de NF. En otros trabajos, por el contrario, entre los pacientes mayores de 70 años quienes recibieron dosis completa, el 50 % no tuvo aumento de la mielotoxicidad (233). En un estudio de 131 episodios consecutivos de fiebre y neutropenia inducida por la quimioterapia, García-Suárez et al. (234) encontraron tasas de infección similares en personas de edad avanzada y en pacientes más jóvenes con cáncer hematológico. Otros estudios demostraron asociación entre la linfopenia basal, la linfopenia temprana en el día 5 del ciclo de tratamiento con citostáticos y la NF (71,72,235), aunque tal relación no fue demostrada por otros investigadores (236).

Quimioterapia

Los principales obstáculos de la eficacia de la quimioterapia han sido: el daño sobre los tejidos normales, dado que la citotoxicidad no es selectiva para la célula tumoral y el desarrollo de resistencia hacia las drogas. Los avances en el conocimiento de tecnología molecular han proporcionado información

sobre los eventos moleculares y genéticos dentro de las células neoplásicas que confieren quimiosensibilidad. Actualmente, la tendencia es que el tratamiento sea individualizado y específico (237). No se encontró asociación entre los diversos esquemas de quimioterapia indicados y la evolución de la NF, a pesar de que tal relación está referida. Según el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), el 21 % de los pacientes neutropénicos febriles reciben esquemas de quimioterapia clasificadas de alto riesgo de desarrollar neutropenia y el 10,4 %, esquemas de riesgo intermedio (187). En la información conocida, se destaca la influencia del régimen utilizado sobre la instalación de la neutropenia, aunque desde el punto de vista individual de cada citostático, no se observa mayor frecuencia, aun con aquellos más mielotóxicos. Este dato pone en evidencia que la asociación de fármacos es la que contribuye fuertemente en el desarrollo de neutropenia. La combinación de ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y metotrexate está reportada como menos tóxica que la asociación de las dos primeras con doxorubicina (238). Asimismo entre los pacientes tratados con antraciclinas, la toxicidad medular es menor al 10 %, pero en quienes reciben antraciclinas y taxanos concomitantes es mayor al 20 % (225). En pacientes con cáncer de mama avanzado, tratadas con docetaxel y doxorubicina, el 75 % tuvo NF durante el primer ciclo (266,52), dato que coincide con las dos pacientes de la rama prospectiva a quienes se les indicó este esquema.

En Europa, la frecuencia reportada de NF para los regímenes de cáncer de mama regularmente usados en la práctica es baja (6 %), aunque el 34 % presenta neutropenia grado 4 (225). Algunos reportes, que consideraron pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama y LNH, por ser enfermedades tratadas con intenciones de curación, pusieron de manifiesto que los índices de mielosupresión y complicaciones asociadas son infrecuentes (240). Se ha demostrado la necesidad de reducir la intensidad de la dosis estándar, con el fin de disminuir el riesgo de muerte (241,242) y mayor frecuencia de neutropenia durante los primeros ciclos (243).

Otro factor relacionado es el número de ciclo del tratamiento en que se produce la NF: es mayor luego de los primeros. Según se registra en este trabajo, los episodios de NF se produjeron durante los primeros tres ciclos de tratamiento oncológico en dos tercios de los pacientes. Se ha informado que

hasta el 63 % de las muertes por toxicidad en pacientes con LNH ocurrieron en el primer ciclo de regímenes de 6 a 8 totales; este evento no se observó en los pacientes con diagnóstico de linfoma, sino con LMA, pues el 30 % de estos enfermos falleció luego de la inducción (243). Hay datos que ponen de manifiesto el riesgo de NF temprana en el curso de tratamientos con esquema CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y meprednisona) en pacientes con LNH y se han identificado condicionantes para que esto ocurra. Los pacientes que necesitaron ser hospitalizados tuvieron las siguientes características: más de 65 años; sexo femenino; superficie corporal $<2 \text{ m}^2$; por lo menos una comorbilidad; albúmina sérica $<3,5 \text{ g/dL}$ y RAN $<1,5 \times 10^9/\text{L}$ en el momento de la internación. No se encontró correlación significativa con el tipo de tumor, el régimen de quimioterapia, el estadio de la enfermedad o el compromiso extranodal. Se destacó que el 59 % de todas las internaciones ocurrieron durante los dos primeros ciclos de quimioterapia (244).

En un estudio de cohorte prospectivo en más de 3500 pacientes con tumores sólidos y linfomas que iniciaban el tratamiento con quimioterapia, se evaluó el riesgo de complicaciones relacionadas. Los resultados confirmaron que el riesgo de neutropenia fue temprano en el curso de la quimioterapia, con una variación considerable en el riesgo total según el régimen de tratamiento y tipo de cáncer. Otros factores de riesgo independientes que contribuyeron significativamente fueron: antecedentes de quimioterapia previa, la asociación con otros fármacos y disfunción renal o hepática (14). En otro estudio, el 20 % de los pacientes con diagnóstico de LNH que recibieron R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y meprednisona) experimentaron NF, la mayoría durante el primer ciclo, hallazgo que coincide con datos previamente publicados. Se han reportado tasas entre el 28 y el 58 % de NF en el primer ciclo (245). Más del 20 % de los pacientes con LNH y del 15 % de los pacientes con LH desarrollaron NF en algún momento del transcurso del tratamiento, clasificada de grado 4 en el 54 % de los LNH y en el 40 % de los LH, tasas ya observadas por la EORTC y la American Society of Clinical Oncology (225). Esta información difiere de la planteada en el trabajo, ya que todos los enfermos tuvieron recuento de PMN $<0,5 \times 10^9/\text{mL}$ (neutropenia grado 4).

Microbiología

El diagnóstico microbiológico definitivo posee un valor importante y significativo para definir el tratamiento etiológico correcto. Lamentablemente, no siempre se logra. La recolección adecuada de los distintos materiales para cultivo es fundamental. Para alcanzar los mejores resultados, deben seguirse pautas pre establecidas, normatizadas. Los hemocultivos, en general, deben ser incubados durante un tiempo no mayor a 7 días, ya que posteriormente aumenta el riesgo de contaminación. Aunque cuando se sospecha fungemia o bacteriemia por microorganismos exigentes como bacterias del grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, y *Kingella spp*), *Legionella* o *Brucella* y en pacientes con sospecha de endocarditis con tratamiento antibiótico previo, pueden ser necesarios períodos mayores. Los hemocultivos para micobacterias deben incubarse durante más de 4 semanas, aunque hay que reconocer que estos gérmenes habitualmente no producen infecciones en los pacientes neutropénicos febriles.

Los patrones epidemiológicos de las infecciones bacterianas en los pacientes con neutropenia presentan cambios periódicos, constantes y están influenciados por varios factores (246), incluyendo la gravedad y la duración de la neutropenia, la terapia anti-neoplásica utilizada, las comorbilidades del huésped, la presión selectiva generada por el uso de profilaxis antibiótica, el uso de catéteres centrales y otros dispositivos médicos externos, factores ambientales, geográficos y la duración de la internación, entre otros. Sin embargo, un determinante sobresaliente es la distribución local de microorganismos en esta población de enfermos, información que es limitada en nuestro escenario nacional y latinoamericano (170). Los datos aportados por este estudio disienten con lo advertido en otros países, pero coinciden con países de la región.

El porcentaje de bacteriemias durante los episodios de NF (23,7 % en el primer grupo y 27,1 % en el segundo) fue similar al reportado en otros estudios. Desde los primeros informes sobre NF, la incidencia de bacteriemia en estos pacientes se ha mantenido entre el 22 y el 25 %. Según Klastersky et al. (247,248) el 23 % de 2142 neutropénicos febriles tuvo bacteriemia

posterior a la quimioterapia. Wisplinghoff et al. (249) en el proyecto Scope (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance), que involucró 2340 pacientes con bacteriemia nosocomial, señalaron una incidencia del 35 % en los pacientes con neoplasias hematológicas y del 20% en los enfermos con tumores sólidos. La prevalencia de bacteriemia reportada en países de América es similar: 30 % México (101), 30,5 % Chile (223) y 23,8 % Brasil (99).

Para los pacientes con neoplasias hematológicas la bacteriemia es ampliamente considerada como un importante factor de riesgo de mortalidad (52). Un estudio basado en la población de Dinamarca que incluyó a 7456 pacientes admitidos en el hospital con su primer episodio de bacteriemia, informó que el 6 % tenía neoplasia hematológica. En comparación con los pacientes sin diagnóstico de cáncer, presentaron mayor mortalidad, aunque no difirió sustancialmente de la de los pacientes con otros tipos de tumores malignos (250).

Apostolopolou et al. (251) informaron que las tasas de incidencia global de bacteriemia entre 102 pacientes con neoplasias hematológicas fueron 21,99 por 1000 días pacientes en riesgo. Los enfermos que desarrollaron bacteriemias fueron principalmente mujeres. En contraste, la edad no parecía predecir bacteriemia. Existen pocos - si hay alguno- datos sobre el impacto de la comorbilidad como factor de riesgo de bacteriemia en pacientes con malignidades hematológicas.

Se registra poca evidencia epidemiológica sobre la magnitud de la incidencia de bacteriemia en los pacientes con neoplasias hematológicas. En España, Teira et al. (252) la informaron expresada como casos por 1000 días de paciente, y fue de 5,8 para aquellos con diagnóstico de LMA y de 0,21 con linfoma de alto grado. En un estudio danés, Nørgaard et al. (253) encontraron que entre 1666 pacientes, el 21 % tuvo un episodio de bacteriemia durante un seguimiento medio de 2,2 años; estableciendo una tasa de incidencia global de 96 por 1000 años. La incidencia acumulada de bacteriemia difirió entre los diferentes tipos de neoplasias hematológicas dentro del primer año de seguimiento. En el 15 % de los pacientes el primer episodio de bacteriemia se produjo dentro de un año después del diagnóstico de la enfermedad tumoral.

En el estudio de Pagano et al. (254) el uso de catéter venoso central y neutropenia durante más de seis días fueron encontrados factores de riesgo de bacteriemia en pacientes con neoplasias hematológicas. Pedersen et al. (255), por su parte, entre 104 pacientes con enfermedades hematológicas y 253 pacientes con tumores sólidos, encontraron que después de la colocación del primer catéter venoso central, los primeros tenían 10 veces mayor riesgo de bacteriemia en comparación con los pacientes con tumores sólidos. Ruescher et al. (256) realizaron un estudio entre los receptores de trasplante de médula ósea autóloga y hallaron entre los pacientes con mucositis tres veces aumentado el riesgo de desarrollar bacteriemia por *S. alfa-hemolítico*. En un ensayo controlado aleatorio entre pacientes neutropénicos con cáncer, Bucaneve et al. (40) encontraron que el empleo preventivo de fluoroquinolonas estuvo asociado con una reducción absoluta del riesgo de bacteriemia (253).

En los pacientes del primer grupo, el porcentaje de aislamiento de BGN fue similar al de CGP (40 y 42 % respectivamente), mientras que en el segundo prevalecieron los BGN (46 % vs 23 %). En ambas ramas, *E. coli* fue el BGN más prevalente, al igual que lo reportado (257). En el grupo prospectivo, hubo un solo aislamiento de *Pseudomona spp* (7,7 %) y curiosamente uno de *H. influenzae*.

En la década de los 50, *S. aureus* era el principal responsable de la mayoría de las infecciones en los pacientes neutropénicos. En las décadas de los 60 y 70, las infecciones eran debidas predominantemente a BGN, especialmente *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. coli* (258). En la década de los 80, nuevamente prevalecieron los CGP. Esta tendencia fue justificada, como ya se expresó, por el mayor uso de catéteres intravasculares semi o totalmente implantables, quimioterapia más agresiva con mayor incidencia de daño de la mucosa, el uso generalizado de fluoroquinolonas como profilaxis y de antibiótico terapia empírica de amplio espectro inicial (259,260,261). En pacientes con cáncer la proporción de hemocultivos con aislamiento de CGP se ha acrecentado en EEUU desde el 62 % en 1995 hasta el 76 % en el año 2000, junto con una disminución de los BGN desde el 22 % al 15 % en el mismo período (262). En los años 90 se observó un aumento de infecciones

graves por *Streptococcus* del grupo *viridans*, fundamentalmente en pacientes con leucemia aguda (261).

En los últimos años se han expandido nuevamente las infecciones por BGN. En ensayos de terapia antibiótica empírica realizados por la EORTC - IATG, se informa aumento en la tasa de bacteriemia asociada a NF con mayor cantidad en la proporción de bacteriemias por estos gérmenes (98).

Desde 1970, además, se señaló un incremento de la frecuencia de infecciones polimicrobianas, responsables del 23 al 31 % de las infecciones bacterianas (263).

Sin embargo, este cambio epidemiológico no ha sido global. Entre 2002 y 2006, Chen et al. (264) demostraron en 7058 pacientes ingresados en el Departamento de Oncohematología del Hospital Nacional de Taiwán que el 60 % de las bacteriemias en pacientes neutropénicos fue causado por infecciones debidas a Gram negativos. Un patrón similar fue demostrado por Gupta et al. (265) en un estudio de la India. Actualmente, en muchos centros de atención, prevalece ECN; las enterobacterias (por ejemplo, especies de *Enterobacter*, *E. coli* y *Klebsiella* spp) y los BGN no fermentadores (*P. aeruginosa* y *Stenotrophomona* spp) son aislados con menor frecuencia, pero se aprecia un aumento de la resistencia a antibióticos (266,267,268).

En América Latina la información al respecto es limitada. En Colombia, a través del Instituto Nacional de Cancerología (269) se informó una incidencia de bacteriemia del 35 %, con la siguiente distribución etiológica: CGP 52 %, BGN 36 %, levaduras 12 %. *S. aureus* fue el microorganismo más frecuente, seguido de *E. coli*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* y *K. pneumoniae*. En otra investigación, durante un período más reciente (270), hubo mayor frecuencia de infecciones por BGN (58 %), CGP (36 %), hongos (6 %). En Venezuela desde el Hospital Universitario de Caracas (271), se notificó que la incidencia de bacteriemia era del 41 %, con predominio de BGN (48 %), seguidos por CGP (35 %) y hongos (11,5 %), ECN y *E. coli* eran los más frecuentes. En un período de tres años y medio, entre 2004 y 2007, en el Hospital Clínico Universidad Católica de Santiago de Chile (223) se registraron 30,5 % de bacteriemias, 51 % correspondieron a BGN, 41 % a CGP y 8 % a levaduras. En resumen los datos microbiológicos de los países citados son: BGN entre 48-59 %, CGP entre 32-52 % y hongos entre 6-11 %.

Las infecciones por BGN representan el 30 % de las infecciones microbiológicamente diagnosticadas en la mayoría de las series de pacientes con NF. Haupt et al. (272) demostraron un aumento de 3,4 % por año en la incidencia de BGN entre niños tratados por tumores sólidos desde 1985 a 1996, mientras que en otros trabajos se informó la misma tendencia entre pacientes con trasplante de médula ósea.

Según lo publicado, la frecuencia de bacteriemia por *Pseudomona* spp en estos pacientes es de 3 % y en otros alcanza el 20 %. Esta referencia es sumamente significativa, dado que en todas las normas, guías y protocolos internacionales de tratamiento de pacientes neutropénicos febriles se indican antibióticos empíricos con cobertura sobre esta bacteria. Aunque, con estos datos, no es apropiado proponer cambios en los esquemas antimicrobianos iniciales, es importante continuar recabando información en muestras más representativas y entonces sí plantear modificaciones, en caso de que la prevalencia de esta bacteriemia se mantenga baja. Es necesario efectuar estudios para determinar factores de riesgo de bacteriemias por especies resistentes en estos pacientes, que permitan diseñar planes de manejo y terapias antibióticas que aseguren la cobertura, a la espera del informe de hemocultivos para ajustar esta terapia. No obstante, se mantiene vigente la prescripción.

La prevalencia de hemocultivos positivos para CGP fue del 33 %, la reportada es del 21 %. En dos tercios de los pacientes se aisló *S. pneumoniae*. ECN es la causa más frecuente, pero con una tasa de mortalidad baja, mientras que los estreptococos de la cavidad oral, que son responsables de hasta un 39 % de las infecciones en estos huéspedes, se han asociado con tasas de mortalidad de 4 % a 22 % (82, 86).

La bacteriemia debido a *S. viridans* se notifica entre el 5 % hasta el 31 % de los pacientes, y es reconocido que en los neutropénicos puede progresar rápidamente a shock séptico y síndrome de distress respiratorio agudo (273).

El empleo de fluoroquinolonas se asocia, además, con la emergencia de infecciones producidas por *S. aureus* meticilino resistente y *Streptococcus* spp resistentes a penicilina. Este hecho impone, en ciertas circunstancias, modificar la estrategia terapéutica y hace necesario indicar empíricamente vancomicina. Se ha determinado que factores de riesgo determinados como

neutropenia profunda, tratamiento con altas dosis de citarabina, presencia de mucositis oral y profilaxis con quinolonas o trimetoprima sulfametoxazol favorecen infecciones graves por *S. alfa-hemolítico*, incluso acompañado por síndrome de dificultad respiratoria (84).

Respecto de la cantidad de microorganismos aislados por hemocultivo, en el primer grupo predominaron los monomicrobianos (91 vs 9 %), mientras que en el prospectivo se observó un crecimiento considerable de cultivos polimicrobianos (30 %). Estos datos coinciden con lo reportado. Se ha informado sobre el aumento de la frecuencia de cultivos multimicrobianos, hasta el 23 % de las infecciones bacterianas documentadas en pacientes con neoplasias hematológicas y hasta el 31 % de las infecciones bacterianas registradas en pacientes con tumores sólidos (263). Los diagnósticos clínicos, que originan estas bacteriemias, son variados: neumonía, tiflitis, enterocolitis neutropénica, infección de la piel y del tejido celular subcutáneo. Hasta un 80 % tienen un componente Gram negativo, y hasta el 35 % son causadas exclusivamente por estos microorganismos. Los más involucrados son *E. coli*, *Klebsiella spp* y *P. aeruginosa*. Los CGP que habitualmente intervienen son estreptococos, enterococos, ECN y *S. aureus*. Es excepcional el aislamiento conjunto de bacterias aeróbicas, anaeróbicas y hongos o de más de dos gérmenes. Hay que destacar que la respuesta terapéutica es menor que en las bacteriemias monomicrobianas y se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad (96,274). Debe destacarse que ni *S. aureus* ni ECN fueron aislados, todos los CGP de los hemocultivos polimicrobianos fueron *Streptococcus*. Aunque no se pudo determinar factores que lo justificaran, es un elemento que debe ser considerado en el enfoque inicial de los pacientes para la elección del tratamiento antibiótico empírico.

Es fundamental considerar la situación clínica del paciente para la interpretación y toma de decisiones. Ningún medio de cultivo o sistema ha demostrado ser el más adecuado para la detección de todos los patógenos potenciales del torrente sanguíneo. Es conocido que el uso de β -lactámicos induce la emergencia de cepas productoras de BLEE.

El foco de origen de la bacteriemia a menudo permanece sin identificarse porque puede no haber infiltrados pulmonares, inflamación o secreciones que orienten a la localización. Esta incapacidad para determinar la fuente de la infección se asocia con un aumento de la mortalidad en estos pacientes. Pittet

et al. (275) encontraron que la neumonía fue la localización clínica asociada con mayor mortalidad en las infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo. Gonzales-Barca et al. (95) también encontraron a la neumonía como el foco de bacteriemia asociada con mayor riesgo de mortalidad entre los pacientes neutropénicos.

Antibiogramas

El análisis comparativo demuestra que entre los BGN se mantuvo el 100 % de sensibilidad a amikacina y carbapenémicos pero con un elevado porcentaje de resistencia a ampicilina (88,8 %); ampicilina sulbactam (66,6 %); piperacilina (55 %); TMS (50 %) y ciprofloxacina (45 %) en el último período.

La resistencia informada es del 15,4 % entre los BGN y del 23 % entre los CGP; no obstante ello en algunos estudios llega al 50 % de metilino resistencia entre los *S. aureus* y hasta el 30 % de vancomicina resistencia entre los enterococos (275). La resistencia promedio a cefalosporinas de 3^o generación fue del 24,5 %, lo que sugiere que la monoterapia con este grupo antibiótico sería inadecuada, y que es preferible la asociación con aminoglucósidos, hasta conocer la tipificación de los hemocultivos y el estudio de la susceptibilidad. La frecuencia reportada de BGN resistentes a cefalosporinas de 3^a generación es del 22 %, se la correlaciona con internaciones previas y/o uso reciente de antibióticos (267,276). La resistencia varía de un país a otro, por ejemplo, *P. aeruginosa* exhibe una resistencia del 10 % a carbapenems en los países nórdicos pero cercana al 50 % en Grecia (277,278); México informa un 100 % de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacina (101).

Cuando se clasifica a los episodios de NF en microbiológicamente definidos (39,5 %), clínicamente definidos (37,5 %) y fiebre inexplicada (23 %), se pone en evidencia que este último dato es significativamente inferior a lo publicado en trabajos de referencia. Respecto de estos porcentajes, la información difundida es diversa. En distintos estudios, los cuadros clínicamente definidos oscilan entre el 22 y el 45,5 %, los microbiológicamente definidos entre el 18 y el 25,2 % y la fiebre inexplicada cercana al 60 % (78,185,194). Sin embargo, otros autores comunicaron que la infección

microbiológicamente documentada se presenta hasta en el 42 % de todos los pacientes febriles, con 38 % de bacteriemia y sin poder determinar la razón de la fiebre en el 36 % de todos los episodios (227). En relación con la fiebre inexplicada, debe tenerse en cuenta que países latinoamericanos comunican frecuencias similares a nuestro estudio, aunque algunos notifican porcentajes superiores, cercanos al 40 % (101,228). Las discrepancias pueden ser atribuidas a los criterios de clasificación utilizados, sobre todo para los episodios clínicos, que muestran una amplia variabilidad entre el 13,2 % y el 70 %. Otra circunstancia a considerar es que la evaluación inicial de pacientes con NF puede ser errónea hasta en un 33 %.

Los síntomas pueden no ser claramente vinculables a un foco clínico de infección. Esto obedece a que, cuando el recuento de PMN es crítico, los pacientes están impedidos de iniciar eficientemente el proceso inflamatorio, aunque mantienen la posibilidad de manifestar fiebre (52). Está demostrada la carencia de manifestaciones típicas de las infecciones en pacientes neutropénicos. Sickles et al. (278) señalaron que el 84 % de los pacientes con neumonía y recuento de neutrófilos apropiado produce esputo purulento en comparación con solo el 8 % de pacientes con neumonía y neutropenia severa. Asimismo, Pizzo (279) en un estudio con 1001 pacientes con NF, informó que únicamente el 45 % de aquellos con bacteriemia documentada tenía signos de infección además de fiebre, y en los pacientes con infección urinaria, únicamente el 11 % tenía piuria y el 44 % disuria.

Si coexisten elementos de diagnóstico clínico y microbiológico, los síntomas pueden ser sobrevalorados. Ante esta circunstancia es conveniente que se considere seriamente la posibilidad de la infección, esta actitud sería la más pertinente para la toma adecuada de decisiones respecto del inicio precoz de tratamiento antimicrobiano empírico. Esta investigación arrojó el dato de que el 27 % de los pacientes presentaron conjuntamente manifestaciones clínicas y aislamiento de gérmenes, cifra similar a la que se detalla en otros estudios.

A pesar de la mejoría en la sobrevida de los pacientes con neoplasias hematológicas, aún tienen alto riesgo de complicaciones infecciosas. Las infecciones se diagnosticaron en los sitios clásicamente comprometidos: sangre (27 %), aparato respiratorio (25 %), tejidos blandos (17 %), digestivo (14,5 %) y tracto urinario (4 %) (296). En la región, la localización más

frecuente es el tracto digestivo (43 %), con un elevado porcentaje de mucositis (70 %), enterocolitis (20 %) y celulitis perirrectal (10 %); luego está referido el compromiso de tejidos blandos (10 %); neumonías (10 %) e infección urinaria (6 %) (101,223,280). Todavía no existen datos epidemiológicos formales sobre la incidencia de neumonía en pacientes con malignidades hematológicas.

En un estudio de Turquía que incluyó a 1132 pacientes con neoplasias hematológicas, el diagnóstico de neumonía fue realizado en 173 casos, por lo que se manifestó como la infección clínica más común (281). Las complicaciones pulmonares son particularmente comunes en los pacientes trasplantados, el mieloma múltiple como enfermedad de base y la duración de la neutropenia mayor de 7 días predijeron mayor riesgo de neumonía (282). A pesar de la alta frecuencia de esta infección, en el 70 % aproximadamente no se identifica al patógeno. La etiología viral es ampliamente vinculada, virus sincitial respiratorio, Influenza A y B y Parainfluenza son los más descritos (283). La aspergilosis pulmonar es la principal causa de mortalidad inducida por hongos en pacientes con neoplasias hematológicas, pero organismos como las especies de *Candida*, *Trichosporon* spp, *Cryptococcus* spp y *Pneumocystis jirovecii* también pueden causar neumonía fúngica (102).

Las infecciones herpéticas por HSV son complicaciones comunes entre los pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a trasplante de células madre o que reciben quimioterapia mielosupresora. Hasta el 80 % de los pacientes adultos con leucemia son HSV seropositivos y la incidencia de lesiones activas entre los que reciben quimioterapia para leucemia aguda se ha encontrado superior al 60 % (284). El riesgo de enfermedad por HSV después del trasplante alogénico de células madre sin profilaxis es aproximadamente el 80 % (285), casi exclusivamente debido a reactivaciones de virus durante las primeras semanas postrasplante, favorecido por durante la aplasia medular o la presencia de mucositis. Respecto del VZV, los receptores seropositivos tienen un riesgo de desarrollar herpes zoster entre los 3-12 meses posteriores entre el 10-68 % (284). La incidencia de la infección por CMV oscila entre 5-75 % (286).

A pesar de que la mucositis orofaríngea (MO) no es considerada por todos los autores como infección, nadie puede oponerse a la relación existente entre esta y el riesgo de NF, el 61 % de los pacientes presentó lesión de la mucosa

y el 50 % cumplió con los criterios diagnósticos de mucositis propuestos por la OMS. El grado de daño de la mucosa depende de las drogas utilizadas, de la duración del tratamiento y de la dosis: la infusión prolongada favorece su desarrollo más que la administración en bolos. Las drogas que afectan la síntesis de ADN tienen la mayor incidencia de mucositis: metotrexato, 5-fluoracilo, citarabina, etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorrubicina, docetaxel y paclitaxel. El metotrexato y el etopósido además se secretan a la saliva, por lo que su toxicidad oral aumenta. Entre los pacientes que presentaron daño de la mucosa prevaleció la indicación de ciclofosfamida, citarabina, etopósido y doxorubicina. (287,288).

Sonis et al. (289) reportaron la relación entre la severidad de la MO y la incidencia de NF e infecciones microbiológicamente definidas en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas. El primer estudio observacional fue el Prospective Oral Mucositis Audit realizado en 25 centros europeos (290). El punto final primario fue la duración de la mucositis severa; reunió a 197 enfermos con mieloma múltiple y LNH en tratamiento condicionante con altas dosis de melfalán o BEAM (carmustina, etopósido, citarabina, melfalán) y luego trasplante autólogo de médula ósea. Los pacientes con mucositis severa tuvieron mayor incidencia y duración de fiebre (68 % vs 47 %, $P=0,004$ y 4,2 vs 3 días, $P=0,033$ respectivamente) e identificación microbiológica de la infección (27 % vs 12 %, $P=0,013$). Quienes recibieron dosis más altas de melfalán (70 mg/m^2) tuvieron 23 veces más posibilidad de desarrollar mucositis ($P<0,001$) con riesgo de muerte incrementado (65,291). Wardley et al (292) registraron, en una serie de pacientes sometidos a tratamientos intensivos y trasplante de médula ósea, que el 100 % tuvo mucositis secundaria, con manifestaciones severas en el 70 %. Trotti (293) en un metaanálisis de datos obtenidos de estudios aleatorios, halló que el 80 % de los pacientes sometidos a radio-quimioterapia por carcinomas de cabeza y cuello presentaron mucositis. En otras estrategias de tratamiento menos agresivas la incidencia de mucositis oral varió entre el 1 % y el 13 % (294). El momento de máxima mucositis se correlaciona independientemente con el nadir de la neutropenia (295). Los agentes más mucotóxicos son: metotrexate, etopósido, irinotecán, citarabina, 6-mercaptopurina, busulfán, melfalán, ciclofosfamida, idarrubicina, doxorubicina y daunorrubicina. La magnitud del daño depende, además, de

la duración del tratamiento y la dosis (290). Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello sometidos a quimioterapia y radioterapia tendrán MO de distinta severidad y duración (292). Los regímenes estándares de quimioterapia para los LNH favorecen el desarrollo de MO en un 3 a 10 % (296), valores similares a los observados con los esquemas basados en doxorubicina o taxanos para el cáncer de mama (297).

La enterocolitis neutropénica es la entidad clínica más importante entre las infecciones abdominales en neutropénicos adultos. Esta enfermedad inflamatoria aguda puede implicar al ciego y al íleon terminal. Su incidencia es entre 0,8 % y 26 % y tiene una tasa de letalidad cercana al 50 % (298). La presentación clínica es variada y hallazgos de engrosamiento mural por los métodos de diagnósticos por imágenes tienen peor pronóstico que los pacientes sin esta manifestación (299,300).

Cualquier paciente neutropénico con signos de reacción inflamatoria sistémica tiene alta probabilidad de sepsis. Como no hay criterios diagnósticos específicos para estos enfermos, se aconseja el uso de los propuestos para la población general (301). El shock séptico y el síndrome de fallo múltiple de órgano a menudo están asociados con la activación de la coagulación y la fibrinólisis, así como al consumo de inhibidores de ambos mecanismos. Por lo tanto, alteraciones de la hemostasia son de importancia pronóstica en la sepsis y se han citado a los niveles de antitrombina y PAI 1, como relevantes en el contexto de la sepsis neutropénica (302).

Riesgo

La evaluación del riesgo de padecer complicaciones es necesaria a los fines de determinar el lugar de tratamiento (internación o atención ambulatoria), el tipo de terapia antibiótica empírica a realizar, la vía de administración de los fármacos (orales o intravenosos), y la duración de la terapia antibiótica. Para su valoración han sido consideradas diferentes variables. Algunas tienen una injerencia negativa, como por ejemplo el estado nutricional deficiente, la alteración de la propia flora por múltiples internaciones y el uso de antibióticos o antimicóticos, el daño de las barreras mucosas, la disrupción de la piel por la presencia de catéteres endovenosos,

la realización de procedimientos diagnósticos invasivos, la obstrucción mecánica de las vías naturales por el crecimiento tumoral, la disminución de la producción de saliva o retención de secreciones que facilitan el sobre crecimiento de microorganismos patógenos (249); a estos se suman la disminución de la producción de neutrófilos, los defectos de la inmunidad humoral y celular concomitantes favorecidos por la quimioterapia y por la radioterapia o por la propia enfermedad de base. Las neoplasias hematológicas per se, las que no están en remisión y los estadios avanzados de las enfermedades tumorales son las que tienen mayor riesgo de infección (52).

En estudios recientes se puso en evidencia que el riesgo de infección podría también estar alterado genéticamente. Se han identificado algunos factores que lo aumentarían en los pacientes con cáncer. Por ejemplo, la deficiencia de lectina fijadora de manosa (MBL), componente de la inmunidad innata, lo cual tendría alguna influencia en la duración de la fiebre durante los episodios de neutropenia (303).

La reducción del número de neutrófilos circulantes implica mayor vulnerabilidad para la infección. El riesgo es inversamente proporcional al recuento de PMN, el 100 % de los pacientes con $RAN < 0,1 \times 10^9/L$ durante tres semanas tendrán infección diagnosticada. Las alteraciones cualitativas, como defectos de la quimiotaxis, de la fagocitosis, de la capacidad bactericida, están referidas junto con la reducción cuantitativa como variables que aumentan la susceptibilidad (304). Asimismo, la rapidez de instalación de la neutropenia es un factor de riesgo independiente y directamente proporcional (78).

La linfopenia es un fenómeno que ocurre frecuentemente en los pacientes con cáncer y también se correlaciona con el riesgo de NF y muerte temprana posterior a la quimioterapia, fundamentalmente si el recuento de CD4 es menor de 450/uL (305). Se ha señalado como factor de riesgo independiente la relación entre el recuento absoluto de linfocitos de $0,75 \times 10^9/L$ al día 5 del ciclo de quimioterapia e infección (306). La presencia de linfopenia el primer día de la quimioterapia también se relacionó con otras toxicidades: anemia y trombocitopenia severas. Tanto el modelo de linfopenia el día 1 como el del día 5 están asociados con un riesgo incrementado de desarrollar NF en

pacientes que reciben tratamiento antineoplásico, sin embargo el menor recuento el día 1 tiene menos sensibilidad (307).

Las propuestas actuales de tratamiento antimicrobiano inicial, se basan en modelos de riesgo de complicaciones, los cuales tienen como objetivo categorizar a los pacientes y, en consecuencia, indicar terapia ambulatoria con antibióticos orales o decidir la internación para recibir antimicrobianos endovenosos.

Bodey et al. (10) y Pizzo et al. (142) fueron los primeros en definir a los pacientes de bajo riesgo de desarrollar complicaciones graves cuando la neutropenia se resolvía en el plazo de 7 días y la neoplasia subyacente estaba en remisión. También Kern et al. (143) y Friefeld et al. (144) pusieron en evidencia que los pacientes con NF eran diferentes al remarcar la necesidad de estratificarlos en riesgo de desarrollar eventos más graves.

En la actualidad existen modelos más complejos para hacerlo. Para poblaciones de pacientes adultos, los sistemas desarrollados y validados son el modelo de Talcott (145) y el score MASCC (146) conducido por la Multinational Association for Supportive Care in Cancer. Ambos utilizan como criterio de valoración la ocurrencia de complicaciones médicas graves (98,222), las cuales se citan a continuación:

- hipotensión (definida como presión arterial sistólica <90 mm Hg o la necesidad de uso de vasopresores para mantener la presión arterial);
- fallo respiratorio (definido como $PO_2 < 60$ mm Hg aire ambiente o la necesidad de asistencia respiratoria mecánica);
- ingreso a unidad de terapia intensiva;
- coagulación intravascular diseminada;
- confusión o alteración del estado mental;
- fallo cardíaco congestivo;
- hemorragia con necesidad de soporte transfusional;
- arritmia o cambios electrocardiográficos que necesiten tratamiento;
- fallo renal que requiere tratamiento con fluidos intravenosos, diálisis u otra intervención;
- otra complicación considerada seria y clínicamente significativa para el investigador.

Talcott et al. (145,308) analizaron en la presentación clínica de pacientes neutropénicos febriles, las condiciones de riesgo asociadas con el desarrollo de infección y mortalidad. En este modelo, los grupos fueron compuestos retrospectivamente de acuerdo al estado de la enfermedad de base y la presencia de comorbilidades. Se realizó con 261 pacientes de una sola institución, el primer día de fiebre y luego fue validado prospectivamente en 444 pacientes de dos instituciones. Las complicaciones consideradas de relevancia fueron la hipotensión, la insuficiencia respiratoria, la presencia de taquiarritmia o cambios electrocardiográficos agudos, la alteración del estado mental, un foco neurológico de reciente diagnóstico, la ocurrencia de hemorragia que requiera más de 3 transfusiones de glóbulos rojos, la insuficiencia cardiaca congestiva o cirugía de urgencia. En este modelo los pacientes son reunidos en 4 grupos y predice bajo riesgo con escasa expectativa de complicaciones (sensibilidad 30 %, especificidad 90 %, valor predictivo positivo de 93 % y valor predictivo negativo 23 %). En otro estudio llevado a cabo por los mismos investigadores, la predicción clínica no pudo discriminar satisfactoriamente entre las evoluciones favorables o no. En ese reporte, el 47 % de 30 pacientes externados después de dos días del inicio de la fiebre tuvieron que modificar su tratamiento y el 30 % fue reingresado por el desarrollo de complicaciones. La necesidad de cambiar el esquema inicial no significó que el curso clínico no haya sido apropiado y no aumentó claramente la probabilidad de complicaciones (309).

El segundo score más utilizado es el índice de riesgo MASCC. Se trata de un estudio prospectivo llevado a cabo en 1139 pacientes, basado en la suma de los pesos de diferentes factores que influyen en el pronóstico de la NF: edad, género, enfermedad subyacente, terapia de la neoplasia de base, tratamientos previos de infecciones y análisis bioquímicos. La población fue dividida en dos grupos, uno tratado según un modelo de regresión logística multivariado (n=756) y el otro validado (n=383). El puntaje va de 0 a 26 y se estableció el valor ≥ 21 como predictor de bajo riesgo de complicaciones (sensibilidad 71 %, especificidad 68 %, valor predictivo positivo 91 % y negativo 36 %). Fue validado en otras series (310), donde la mayoría de los pacientes tenían como enfermedad de base neoplasia sólida y fueron

considerados otros endpoints, como la presencia de bacteriemia y, en la población pediátrica, infecciones bacterianas graves (146).

El score propuesto por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (287) establece la diferencia entre bajo y alto riesgo con factores clínicos, no incluidos en el índice de riesgo MASCC, el detalle de cada uno es el siguiente:

→ **Bajo riesgo:** el inicio de la fiebre es ambulatorio; no existen comorbilidades asociadas; la duración esperada de la neutropenia es menor a 7 días; buen PS (ECOG 0-1); no hay diagnóstico de insuficiencia hepática ni renal o el score MASCC es ≥ 21 .

→ **Alto riesgo:** el inicio de la fiebre es durante la internación; existen comorbilidades o inestabilidad clínica; la duración esperada de la neutropenia es mayor a 7 días; diagnóstico de insuficiencia hepática (aumento 5 veces las transaminasas); insuficiencia renal (clearance de creatinina $< 30\text{ml/min}$); la enfermedad de base neoplásica no está controlada o se encuentra en progresión (no remisión en pacientes con leucemia aguda o evidencia de progresión luego de 2 ciclos de quimioterapia cuando la neoplasia es sólida); neumonía u otra infección grave en el momento de la consulta; mucositis grado 3 o 4; antecedente de uso de alemtuzumab; score MASCC < 21 .

Aunque numerosos estudios retrospectivos han identificado diferentes y variados factores predisponentes, la evaluación del riesgo preciso, en análisis multivariados, ha sido escasa por diversos motivos: pequeño número de pacientes, datos incompletos o faltantes, reportes contradictorios, consideración de diferentes resultados, distintos puntos de corte o puntos finales, entre otros (54,311,312).

No hay duda de que la NF es una condición heterogénea y que cualquier sistema de estratificación de riesgo crítica es una herramienta orientativa de la terapia en grupos de pacientes. Con los datos existentes, se demuestra que la opción del tratamiento oral es una alternativa segura y utilizar los sistemas de puntuación conocidos para predecir el riesgo, con el fin de guiar la selección, es posible. Es preferido el score MASCC debido a la mayor sensibilidad.

Como ya quedó expresado, la mayoría de estos modelos predictivos identifican pacientes de bajo riesgo de complicaciones y el objetivo es determinar, en función de ellos, si el tratamiento será ambulatorio o internado. Pocos autores han tratado de identificar factores de riesgo para bacteriemias ya sea por BGN o CGP, uno de ellos fue Viscoli et al. (313) quienes en un trabajo retrospectivo demostraron que el shock se asociaba a bacteriemia por BGN y los signos relacionados con infección del catéter eran predictivos de bacteriemia por CGP. La importancia del trabajo finalmente estuvo dada por su valor predictivo negativo. En un estudio con una muestra más grande, conducido por los mismos investigadores (EORT-CIATCG) (314) notificaron como factores independientes asociados con bacteriemia a los siguientes: > 30 años de edad, diagnóstico de LLA, PS, mayor tiempo de internación, recuento de granulocitos $<0,1 \times 10^9/L$, presencia de acceso venoso central (que no sea totalmente implantable), fiebre $> 39 \text{ }^\circ\text{C}$ y shock. Lee et al. (315) documentaron 102 episodios de bacteriemia entre 993 pacientes con neutropenia de bajo riesgo, siendo los BGN los gérmenes más prevalentes. Con un análisis de regresión multivariada, la temperatura inicial de $\geq 39 \text{ }^\circ\text{C}$, la hipotensión, el sitio identificado de infección, la presencia de catéter venoso central, el RAN inicial $<0,5 \times 10^9/L$ y la PCR $\geq 10 \text{ mg/dL}$, fueron predictores estadísticamente significativos de bacteriemia. Establecieron un sistema de puntuación mediante el cual la probabilidad de bacteriemia se correlacionaba bien con los puntos de partida en el área bajo la curva ROC de 0,785. Los pacientes con menor puntaje tuvieron baja tasa de bacteriemia. También realizaron un estudio para analizar el riesgo de complicaciones graves o mortalidad. Los factores de riesgo relacionados fueron: la duración de la neutropenia, la taquicardia, la alteración de la conciencia, las comorbilidades y el clearance de creatinina $<75 \text{ ml/min}$.

Las pautas de predicción para detectar a los pacientes con bajo riesgo de NF no reconocen el 6 % de los pacientes con complicaciones. En una investigación realizada en España (316), y con el objetivo de analizar los factores de riesgo para complicaciones previstas y bacteriemia en un subgrupo de pacientes con bajo riesgo de NF y tumores sólidos, estudiaron 692 pacientes con una expectativa de complicaciones y bacteriemia de 7,5 % y 6,2 % respectivamente. Los factores predictivos de complicaciones con

significación estadística fueron: PS >2; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; insuficiencia cardíaca crónica; mucositis grado >2; recuento de monocitos $<0,2 \times 10^9/L$ e hiperglucemia inexplicada. Una puntuación menor de 5 identificó a pacientes de bajo riesgo con un valor predictivo negativo del 97 %, sensibilidad del 73 % y especificidad del 75 %. Una puntuación ≥ 8 identificó pacientes de alto riesgo con un valor predictivo positivo del 40 %, sensibilidad de 43 % y especificidad del 95 %. Los factores predictivos de bacteriemia fueron temperatura ≥ 39 °C, escalofríos, hiperglucemia inexplicable y fibrinógeno ≥ 500 ng/dl. Los pacientes con ≥ 3 fueron identificados de alto riesgo de tener bacteriemia con valor predictivo negativo de 96,4 %, valor predictivo positivo de 47,7 %, sensibilidad de 45,5 % y especificidad de 96.7 %. Este índice de riesgo reduce las complicaciones no reconocidas de 7,5 % a 2,9 % e identifica pacientes con alto riesgo de bacteriemia.

Se mencionan también como factores de riesgo adicionales a la edad de 40 años o mayor y a la corta latencia entre la quimioterapia, inicio de la fiebre y neutropenia (145).

Los scores que utilizan los marcadores biológicos de inflamación (PCR, procalcitonina, IL-8 y proteínas ligadoras de lipopolisacáridos) resultan poco útiles en la práctica, ya que además de que aparentemente son más adecuados para la identificación de pacientes de bajo riesgo y no bacteriémicos, tienen el inconveniente de necesitar mayor complejidad técnica en el lugar de trabajo (146).

Es de destacar que estos modelos incluyen más pacientes con tumores sólidos que hematológicos, la mayoría utilizan datos de laboratorio y no consideran variables relacionadas como por ejemplo, las drogas citostáticas administradas. Se reconoce también que se basan en datos subjetivos, cualitativos; por lo que sería importante introducir parámetros objetivos, cuantificables, para catalogar de manera más precisa a los pacientes. Sería importante también adicionar referencias de la epidemiología local, para poder lograr así un enfoque más apropiado. Se concuerda con quienes sostienen que deben realizarse más investigaciones, especialmente en la población de pacientes con neoplasias hematológicas; que el rango aceptable de valores

predictivos positivos de los sistemas debería ser más restringido y que deberían ser considerados otros criterios objetivos asociados al riesgo (222).

La determinación del riesgo de bacteriemia no ha sido establecida en la mayoría de los estudios, por lo que estimamos que es fundamental hacerlo a los fines de decidir la conducta frente al paciente. La alta probabilidad de hemocultivos positivos es un indicador de internación e indicación de tratamiento antimicrobiano endovenoso. Los factores de riesgo, con significado estadístico, en este estudio fueron los siguientes:

VARIABLE	PUNTUACIÓN
TA menor de 90/60	8
Diagnóstico de NF hasta 10 días después de la quimioterapia	4
Daño de la mucosa	9

Si la suma de estas puntuaciones es > de 9 predice bacteriemia con una sensibilidad de 47 %, especificidad de 89 %, valor predictivo positivo de 76 % y valor predictivo negativo de 68 %.

En esta investigación, la mayoría de los pacientes fueron hematológicos; y si bien analizamos diferentes variables, en algunas coincidimos con las reportadas, sin establecer las mismas asociaciones. Lo destacable es la utilización de variables clínicas concretas, que se pueden comprobar en el lugar donde el paciente sea atendido sin la necesidad de contar con métodos complementarios.

Tratamiento

La administración urgente y adecuada de antibióticos es una práctica estándar en el manejo de la fiebre neutropénica, aunque no está definido cuál es el esquema óptimo. La cobertura de *P. aeruginosa* ha sido siempre recomendada e indicada en estos pacientes; en el pasado por la elevada mortalidad asociada a esta infección, y en el presente continúa siendo la principal bacteria a cubrir (317,318). Aun cuando los hemocultivos permanezcan negativos, debe tratarse al paciente con esquemas antibióticos de amplio espectro, considerando la cobertura de dicho microorganismo. La

ceftazidima, cefalosporina de tercera generación, ampliamente utilizada en la terapia, actualmente es cuestionada como monoterapia por el porcentaje de resistencia entre los BGN y la escasa acción sobre Gram positivos (319,320). Tampoco se recomienda el uso de aminoglucósidos en monoterapia por la rápida emergencia de resistencia.

La duración de la neutropenia influye en la respuesta terapéutica; si es menor de siete días, evolucionarán favorablemente hasta el 95 % de los enfermos, contrariamente a lo que ocurre en quienes se extiende por 15 días o más, que lo hará solo el 32 %. Trabajos prospectivos randomizados sobre el tratamiento antimicrobiano empírico han demostrado de modo significativo un mejor índice de respuesta en pacientes con infecciones documentadas que recuperan el RAN, comparados con quienes persisten neutropénicos (231).

La resistencia a los medicamentos, sin embargo, también debe tenerse en cuenta cuando se consideran profilaxis y terapia empírica. Una estrategia consiste en maximizar la cobertura empírica inicial con la subsiguiente reducción, simplificación o desintensificación del régimen basado en los datos clínicos y microbiológicos. Otra estrategia podría ser restringir el uso de, por ejemplo, cefalosporinas de tercera generación o carbapenems, que se asocian con alto riesgo de promover la multirresistencia (13). No obstante ello, no debe restringirse, con el fin de reducir la aparición de resistencias, restringirse la utilización de las diferentes clases de fármacos y exponer así al enfermo a una cobertura antimicrobiana insuficiente.

Hay una serie de interrogantes sobre la terapia preventiva, que hacen necesarios estudios adicionales, para poder responderlos: ¿se deberían considerar para el diagnóstico las manifestaciones clínicas y/o radiológicas y/o el biomarcador?, de ser así, ¿cuál debería utilizarse?; ¿cuál es el momento de iniciarla, antes o después de las manifestaciones clínicas? y ¿cuáles antifúngicos se utilizarían?; ¿qué conducta debería adoptarse con los pacientes que ya reciben profilaxis antimicótica? (321).

En 1973, en Europa, el grupo de Klastersky, en el Instituto Jules Bordet de Bruselas inició una serie de ensayos controlados aleatorios multicéntricos bajo los auspicios del grupo EORTC (247,322), con el objetivo de establecer la mejor combinación antibiótica para el tratamiento empírico. Los resultados se

basaron en pacientes con diagnósticos microbiológicos confirmados y, entre ellos primordialmente los que tenían bacteriemia. Debido a la alta mortalidad, sugirieron que la estrecha vigilancia médica, la disponibilidad inmediata de atención y el tratamiento de urgencia eran cruciales (323).

Las distintas opciones constan en monoterapia de antibióticos β -lactámicos activos frente a *Pseudomonas* (por ejemplo piperacilina-tazobactam, cefepima, ceftazidima o un carbapenem) o terapia que combina un β -lactámico antipseudomona con otro antibiótico, generalmente amikacina (13,313). La razón principal por la cual se aconseja la terapia combinada es el sinergismo, demostrado *in vitro* (324,325,326), prevenir la aparición de microorganismos resistentes (327,328) y brindar una cobertura más amplia. Los esquemas antibióticos pautados, propuestos, además, sugieren el agregado de vancomicina o metronidazol, según las condiciones clínicas y/o microbiológicas. Los fármacos de primera línea deben cubrir los patógenos considerados más prevalentes, deben ser adecuados a las características del paciente y a la epidemiología local (329). Una de las ventajas de incluir un aminoglucósido en un régimen de combinación con un antibiótico β -lactámico es el potencial efecto sinérgico de la combinación, que resulta en un efecto bactericida más alto y mejor eficacia clínica durante neutropenia. El argumento principal para indicar monoterapia con β -lactámicos es la disminución de la probabilidad de efectos adversos (330).

Ningún estudio o metaanálisis ha demostrado que la adición de un aminoglucósido o quinolona a un β -lactámico sea superior a la monoterapia con β -lactámicos. En un estudio de cohortes multicéntrico se ha sugerido que combinación temprana se asocia con disminución de la mortalidad en pacientes con shock séptico (331). Dado que la infección por *P. aeruginosa* es frecuente y se asocia con altas tasas de mortalidad en pacientes neutropénicos, el tratamiento antibiótico empírico debería cubrir este patógeno (332). La monoterapia con piperacilina tazobactam, imipenem o ceftazidima parece ser tan eficaz como las combinaciones de β -lactámico/aminoglucósido, incluso en el subgrupo de pacientes bacteriémicos (13, 185).

Furno et al. (333) sugirieron que la monoterapia es preferible a la terapia de combinación en el tratamiento empírico de la NF, porque se acompaña de menos fracasos terapéuticos, representados por la muerte del paciente o la necesidad de modificar el régimen empírico inicial. Sostienen, además, que la monoterapia puede utilizarse incluso para tratar a pacientes con neutropenia severa. Los resultados indican que, con relación con la droga de elección para la monoterapia, un carbapenem o una cefalosporina antipseudomona puede ser, al menos, tan eficaz para el tratamiento de la NF como una combinación que contenga un aminoglucósidos. Estos resultados concuerdan con los reportados por Sanders et al. (334) en los metaanálisis sobre monoterapia con ceftazidima y con lo manifestado por Deaney et al. (335) quienes reportaron los metaanálisis de monoterapia con imipenem. Sin embargo, la evidencia que apoya el uso de monoterapia basados en derivados de las fluoroquinolonas es más limitado. Los estudios incluidos en el metaanálisis, que evaluaron la eficacia de la ciprofloxacina y la ofloxacina en comparación con la terapia de la combinación (336), no mostró evidencia de una diferencia en el efecto del tratamiento entre fluoroquinolona monoterapia y combinación de la terapia.

Atento a que el 79,2 % de los pacientes presentó fiebre cuando se encontraban ambulatorios y a los resultados de los antibiogramas de los cultivos realizados, se considera que la indicación de carbapenémicos puede reservarse, y ser la opción disponible para la modificación del tratamiento, en situaciones en las que fuera necesaria.

Se considera que es importante mantener la vigilancia epidemiológica de los episodios de NF de cada centro para plantear adaptaciones a las recomendaciones nacionales o internacionales de manejo anti-infeccioso para estos pacientes, como por ejemplo mantener la cobertura de *Pseudomonas* spp en todos los tratamientos empíricos de NF. En el estudio hubo una sola bacteriemia debida a *Pseudomonas* spp; todos los BGN fueron 100 % sensibles a amikacina y presentaron sensibilidad a cefotaxime y ampicilina-sulbactam entre el 65 % y el 70 %. Se plantea el interés de intensificar esta observación y, si bien los datos disponibles son escasos, quizá en futuros proyectos proponer esquemas iniciales con estas combinaciones, siempre que la clínica del enfermo lo permita y hasta la obtención del diagnóstico microbiológico.

Asimismo la indicación de antifúngicos, ya sea en la modalidad empírica, precoz o profilaxis es muy frecuente. Se justifica la escasa prescripción de antifúngicos por los diagnósticos de base y las evoluciones de los pacientes.

En los pacientes atendidos en el año 2009, fue excepcional indicar oseltamivir empírico en quienes manifestaban clínica de infección respiratoria, fue debido a la epidemia de virus Influenza A H1N1, y se siguieron las pautas nacionales y provinciales de manejo aconsejadas en ese momento.

En los pacientes con sepsis, trauma, hipoalbuminemia, nutrición parenteral, líquidos endovenosos, insuficiencia cardíaca, quemados o con acumulación compartimental de líquidos, se ha descrito un aumento en los volúmenes de distribución de los medicamentos. En pacientes con fases tardías de quemaduras, leucemia aguda y la fase hiperdinámica de la sepsis se ha reportado aumento en la depuración. En contraposición, en pacientes con insuficiencia renal y los mayores de 75 años se ha encontrado disminución de la eliminación. Hasta en el 54 % de los pacientes críticamente enfermos se ha encontrado disfunción hepática, asociada a factores como hipotermia, sepsis e hipotensión, lo cual puede causar disminución de la depuración de las drogas eliminadas por esta vía, debido a la reducción en la actividad enzimática hepatocelular, así como a la disminución del flujo sanguíneo y/o biliar (337). Las variaciones que ocurren en el líquido extracelular y/o en la función renal o hepática son los mecanismos fisiopatológicos más frecuentes y relevantes que pueden afectar la disposición de los medicamentos en los pacientes críticamente enfermos (338). Los antimicrobianos hidrofílicos (β -lactámicos, aminoglucósidos y glucopéptidos) al igual que los moderadamente lipofílicos (ciprofloxacina, gatifloxacina y levofloxacina) conllevan el mayor riesgo de presentar fluctuaciones diarias en las concentraciones plasmáticas que pueden requerir ajustes de dosis. De hecho, los fármacos hidrofílicos exhiben un volumen de distribución limitado al espacio extracelular y sus concentraciones plasmáticas e intersticiales pueden disminuir notablemente con la formación de tercer espacio. La presencia de un estado edematoso, independiente del mecanismo fisiopatológico subyacente, juega un papel importante, dado que altera la distribución de los fármacos; por lo tanto, se debe considerar el uso de mayores dosis para gran parte de los

antimicrobianos hidrofílicos en busca de asegurar concentraciones terapéuticas adecuadas (339).

Estas consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas deberán ser tenidas en cuenta en la dosificación de los antimicrobianos para optimizar el tratamiento, esto es, no solo se debe contemplar la etiología, sino garantizar la efectividad por la dosis, la distribución y las concentraciones alcanzadas.

Las normas internacionales actuales para el tratamiento de la sepsis grave y shock séptico (340) incluye tres recomendaciones importantes acerca de la terapia antimicrobiana: comenzar siempre con antibióticos intravenosos en la primera hora de atención, si se reconocen sepsis grave o shock séptico; usar agentes de amplio espectro con buena penetración en el presunto lugar de la infección y revalorizar el régimen antimicrobiano diariamente para optimizar la eficacia, prevenir resistencia, evitar la toxicidad y minimizar los costos. El cumplimiento de estas sugerencias requiere un conocimiento de los cambios significativos de la farmacocinética que puede sufrir la droga en los pacientes críticamente enfermos (341). Es importante considerar que la dosis de carga apropiada en el comienzo de la terapia es independiente de la función renal. Debe interpretarse que la carga inicial es especialmente importante para evitar el riesgo de una exposición subóptima a fármacos excretados por vía renal y que tienen un período de eliminación prolongado (342).

La modificación de la terapia inicial generalmente se realiza en los enfermos catalogados de alto riesgo. Entre los pacientes considerados en este estudio, el cambio se debió a la confirmación microbiológica de la etiología de la infección o a evolución clínica desfavorable.

Mortalidad

En los últimos años, el tratamiento de pacientes con NF ha mejorado notablemente, especialmente de quienes tienen infecciones bacterianas.

Se ha informado una disminución de la tasa de mortalidad de 21 % a 7 % en los ocho ensayos terapéuticos EORTCIATG (I, II, III, IV, V, VIII, IX y XI) realizados desde 1978 hasta 1994. En particular, las tasas de muerte por

cualquier causa en 30 días para los pacientes con bacteriemia por BGN o CGP del 10 % y 6 %, respectivamente (343). Estos resultados son absolutamente favorables respecto del estudio clásico de bacteriemia por BGN en 1962, en el cual se notificaba una mortalidad del 90 % (344). En el primer estudio EORTCIATG, realizado en 1978, 120 % de los pacientes con infecciones por BGN y el 15 % con sepsis por CGP falleció (60).

La mortalidad alcanza el 50 % cuando los pacientes son considerados de alto riesgo o la bacteriemia es por *P. aeruginosa* (79).

En trabajos de Brasil (99) han informado un índice de mortalidad del 21,6 %, mayor que lo descrito por algunos estudios.

Klustersky informa 15 % entre los pacientes de alto riesgo y 1 % en los de bajo riesgo (194).

Con la terapia empírica, se ha logrado disminuir la mortalidad asociada a la NF entre el 7 % y 39 %, según diferentes series (345,346) en adultos y en 0,6 a 7,5 % en niños, pero a pesar de esta disminución la mortalidad sigue siendo elevada.

Los índices de mortalidad dependen del aislamiento bacteriano que es significativamente mayor en los pacientes bacteriémicos frente a los que no tuvieron bacteriemia, y en los que se asocia un foco clínico de infección, comparados con quienes solo están bacteriémicos. En otros estudios notifican mortalidad del 55% cuando existe bacteriemia o fungemia (347). La tasa de mortalidad debido a infecciones por CGP (especialmente infecciones estreptocócicas) ha sido atribuida a la profilaxis con quinolonas, uso de citarabina en altas dosis y la presencia de catéteres venosos centrales (82).

Entre los factores que pueden explicar la elevada mortalidad están la demora en el inicio del tratamiento, la resistencia bacteriana, las infecciones fúngicas invasoras y las concentraciones inapropiadas de los antimicrobianos. En los pacientes neutropénicos se ha reportado disminución en las concentraciones séricas, tisulares y en líquidos corporales de los agentes anti-infecciosos, debido a variaciones que ocurren en el volumen extracelular (347).

En los pacientes no pudo atribuirse directamente la causa de muerte al episodio de NF y la infección, hubo diferentes razones que podrían justificarla.

Conclusiones

1. En nuestra institución, la incidencia de neutropenia febril posquimioterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer, que requieren internación, es del 8 %.
2. El síndrome de neutropenia febril ocurre preferentemente en los pacientes que tienen neoplasias hematológicas.
3. Las modificaciones de los diagnósticos de las enfermedades neoplásicas de base observadas entre las dos ramas, obedecen a cambios de la gestión institucional. A partir del segundo período, se atendieron exclusivamente pacientes de una obra social, cuyos afiliados son de la tercera edad. Este cambio determinó que disminuyeran, por ejemplo, el número de casos de leucemias agudas y aumentara la prevalencia de neoplasias sólidas.
4. En ambas ramas, la incidencia de bacteriemia entre los pacientes se mantuvo constante a lo largo del periodo estudiado. Este porcentaje es coincidente con la información aportada por la bibliografía específica.
5. En el grupo de pacientes controlados durante el segundo periodo, se registró un aumento significativo de hemocultivos polimicrobianos. Este resultado también es similar al consultado en otros trabajos.
6. Por su parte, la incidencia de infección urinaria fue consideradamente inferior a la informada.
7. Respecto de los aislamientos bacteriológicos de microorganismos, en la rama prospectiva se observó un aumento de la prevalencia de bacilos Gram negativos. Es de destacar que no hubo aislamiento de bacterias anaerobios ni de hongos. La ausencia de diagnóstico de candidemia puede ser vinculada a la disminución de leucemias agudas como enfermedad de base.
8. En los informes de los antibiogramas se advirtió un aumento global de la resistencia bacteriana. Este hecho ocurrió especialmente entre los bacilos Gram negativos. Fue notable la disminución de la sensibilidad de piperacilina, ciprofloxacina, cefotaxime y trimetoprima sulfametoxazol. De la misma manera, debe ser enfatizada la persistencia de sensibilidad del 100 % tanto de amikacina como de imipenem.

9. Se destaca la contribución brindada al conocimiento local y regional sobre el síndrome de neutropenia febril. El aporte se fundamenta básicamente en los diagnósticos etiológicos de las bacteriemias y en las tasas de resistencia en nuestro medio.
10. Sobresale la posibilidad de obtener un modelo de riesgo de bacteriemia, de utilidad para la toma de decisiones. Los scores de riesgo más difundidos reconocen pacientes de bajo riesgo de complicaciones, este modelo intenta detectar pacientes de alto riesgo, por la presencia de bacteriemia y emplea variables clínicas para su confección.
11. Se propone aplicar este modelo en la consulta habitual de los pacientes neutropénicos febriles y la necesidad de hacerlo en poblaciones más numerosas, en cualquier ámbito de atención, a fin de admitir su validez.
12. La mortalidad fue del 16,6 %. Las causas específicas de muerte fueron variables y difíciles de adjudicar directamente.

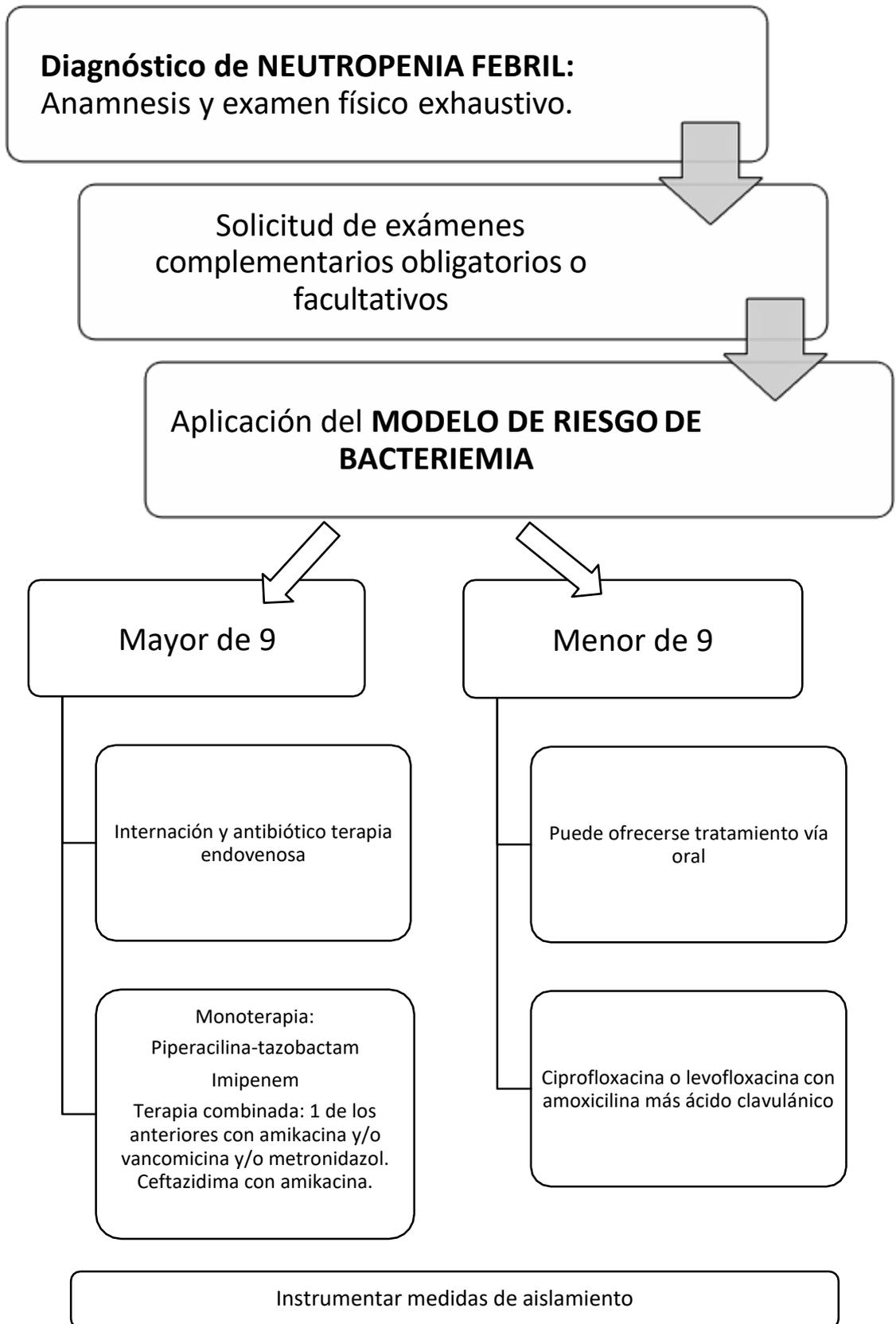
Propuesta

Se propone, para el manejo inicial del paciente con neutropenia febril secundaria a quimioterapia, considerar la epidemiología local y las etiologías prevalentes, así como la utilización del score de riesgo de bacteriemia, surgido de este trabajo, para la indicación del tratamiento empírico inicial.

El modelo de riesgo se vale de elementos clínicos, fácilmente accesibles en el momento de la consulta, donde sea que esta se realice. Se considera que es un instrumento válido para la decisión de hospitalizar al enfermo e indicar terapia parenteral endovenosa.

- Diagnosticar neutropenia febril.
- Anamnesis y examen físico exhaustivo.
- Exámenes complementarios obligatorios: citológico completo, con recuento de plaquetas; urea y creatinina; GOT, GPT; hemocultivo seriado para diagnóstico bacteriológico y micológico; urocultivo; radiografía de tórax; TAC de tórax.
- Exámenes complementarios facultativos: cultivo de materiales e imágenes de diferentes regiones según las manifestaciones clínicas.
- Aplicar en todos los pacientes el modelo de riesgo de bacteriemia.
- Indicación de tratamiento, según presentación clínica y valor del score de riesgo de bacteriemia de manera endovenosa o vía oral. La modalidad de antibiótico terapia recomendada es la monoterapia (β -lactámicos). Las dosis de antimicrobianos deben ser ajustadas siempre a la función renal, si fuera normal: piperacilina-tazobactam 4,5 gr/8hs EV, imipenem 500 mg/6hs EV.
- En situaciones que la terapia combinada sea la más adecuada, puede indicarse, según las circunstancias: amikacina 15 mg/kg/día EV, monodosis; ceftazidima 2 gr/8hs EV; vancomicina 30 mg/kg/día EV, en infusión de una hora, 2 dosis diarias y/o metronidazol 500 mg/6hs EV.
- Si la indicación es un esquema antibiótico vía oral: ciprofloxacina 500 mg/12hs o levofloxacina 750 mg/24hs y amoxicilina con ácido clavulánico 500 mg/12hs.
- Las medidas de aislamiento sugeridas son la higiene de las manos y la internación en habitación individual.

Diagrama de actuación inicial



Aspectos sugeridos a los fines de continuar la línea de investigación

- Indicar como modalidad terapéutica infusiones continuas de β -lactámicos, con el objetivo de alcanzar mejores respuestas farmacodinámicas.
- Comparar en el mismo paciente, las radiografías de tórax con la tomografía computada de tórax; principalmente en quienes tengan neoplasia hematológica como enfermedad de base, para mejorar las posibilidades diagnósticas no invasivas.

Capítulo 5

BIBLIOGRAFÍA

1. Wingard J. *Treatment of neutropenic fever syndromes in adults with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients (high risk patients)*. UpToDate 2013 [Consultado: 06 de octubre de 2013]. Disponible en la URL <http://www.uptodate.com/contents/search>.
2. Donowitz G, Maki D, Crnich C, Pappas P, Rolston K. Infections in the neutropenic patient. New views of an old problem. *Hematology* 113-39, 2001.
3. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Nitrogen mustard therapy: use of methyl-bis (h-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (h-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 132:126-32, 1946.
4. Wills L, Clutterbuck P, Evans B. A new factor in the production and cure of macrocytic anaemias and its relation to other haemopoietic principles curative in pernicious anaemia. *Biochem J* 31(11):2136-47, 1937.
5. Farber S, Diamond L, Mercer R, Sylvester R, Wolff V. Temporary remission of acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 238:787-93, 1948.
6. DeVita VT Jr, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res* 68:8643-8653, 2008.
7. Frei E 3rd, Holland JF, Schneiderman MA, et al. A comparative study of two regimens of combination chemotherapy in acute leukemia. *Blood* 13:1126-1148, 1958.
8. Freireich E, Gehan E, et al. Acute leukemia group B. The effect of 6-mercaptopurine on the duration of steroid-induced remissions in acute leukemia: A model for evaluation of other potentially useful therapy. *Blood* 21:699-716, 1963.
9. Lyman GH, Dale DC, Crawford J et al. Incidence practice patterns, and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: results of a nationwide survey of community oncology practices. *J Clin Oncol* 21:4524-4531, 2003.

10. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64:328-340, 1966.
11. Schimpff S, Satterlee W, Young V, et al. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 284: 1061-5, 1971.
12. Bow EJ. Management of the febrile neutropenic cancer patient: lessons from 40 years of study. *Clin Microbiol Infect* 11 (Suppl 5):24-29, 2005.
13. Freifeld AG, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52 (4):e56–e93, 2011.
14. Lyman GH et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 117:1917-27, 2011.
15. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob* 30 Suppl 1:S51-9, 2007.
16. Kuderer NM. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 106:2258, 2006.
17. Mayer G. *Immunology* 7th Ed. Male D, Brostoff J, Roth D, Riott I Chapter 1 Innate (Non-Specific) Immunity pp19-26, 2006.
18. Hoffman *Hematology: Basic Principles and Practice*, 5th Ed. Dinauer M, Coates T Chapter 50 Disorders of phagocyte function and number. Churchill Livingstone, 2008.
19. Chang T, Kempert PH, Sakamoto K, Buchbinder D, Hagey AE. *White Blood Cell Function Overview of the Immune System*. Medscape [Consultado: 04 de octubre de 2012]. Disponible en la URL <http://emedicine.medscape.com/article/960027-overview#aw2aab6b3>.
20. Glasser L, Fiederlein RL. Functional differentiation of normal human neutrophils. *Blood* 69 (3):937-44, 1987.

21. Aderem A. Phagocytosis and the inflammatory response. *J Infect Dis* 187(Suppl 2):S340-5, 2003.
22. Greenberg S, Grinstein S. Phagocytosis and innate immunity. *Curr Opin Immunol* 14:136-45, 2002.
23. Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signaling. *J Allergy Clin Immunol* 117(5):979-87, 2006.
24. Kovach MA, Standiford TJ. The function of neutrophils in sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 25:321-327, 2012.
25. Parker H, Albrett AM, Kettle AJ, et al. Myeloperoxidase associated with neutrophil extracellular traps is active and mediates bacterial killing in the presence of hydrogen peroxide. *J Leukoc Biol* 9:369-376, 2012.
26. Delves P, Roitt I. The immune system. *N Engl J Med* 343 (1):37-49, 2000.
27. Walport MJ. Complement. *N Engl J Med* 344 (14):1058-1066, 2001.
28. Wunderlich CA, Reeve JC. The course of the temperature in diseases: a guide to clinical thermometry. *Am J Med Sci* 57:425-447, 1869.
29. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98,6 degrees F, the upper normal limit of the body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 268:1568, 1992.
30. Porat R, Dinarello CA. *Pathophysiology and treatment of fever in adults*. UpToDate. Disponible en la URL <http://www.sassit.co.za>. 2004.
31. Dalal S, Zhukovsky D. Pathophysiology and management of fever. *J Support Oncol*; 4:009-016, 2006.
32. Bone RC. Gram-negative sepsis: A dilemma of modern medicine. *Clin Microbiol Rev* 6:57, 1993.
33. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis* 179 Suppl 2:S294, 1999.
34. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients-guidelines

of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 82 Suppl 2:S105-17, 2003.

35. Freifeld AG, Segal BH, Baden LR, Brown AE, Caspar C, deShazzo M, et al. *Prevention and treatment of cancer related infections. National Comprehensive Cancer Network-Clinical Practice Guidelines in Oncology v2.* April 9, 2007. Disponible en la URL http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf.

36. Bow EJ. Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Seminars in Hematology* Vol 46, N° 3, pp 259-268, 2009.

37. Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clin Infect Dis* 39 Suppl 1:S49-52, 2004.

38. Guía clínica para la evaluación y el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre. J.A. García Rodríguez, M. Gobernado, M. Gomis, J. Mensa, J. Picazo, J. Prieto, E. Carreras, R. de la Cámara y M.A. Sanz. *Revista Española de Quimioterapia* Marzo Vol. 14, No.1, 2001.

39. Lalami Y, Paesmans M, Muanza F et al. Can we predict the duration of chemotherapy-induced neutropenia in febrile neutropenic patients, focusing on regimen-specific risk factors? A retrospective analysis. *Ann Oncol* 17 (3): 507-514, 2006.

40. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 353: 977-987, 2005.

41. Oude Nijhuis C, Kamps WA, Daenen SMG et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 23:7437-7444, 2005.

42. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile

neutropenia in patients with cancer: a prospective randomized controlled single centre study. *Br J Cancer* 89: 43-49, 2003.

43. Marti F, Cullen MH & Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical recommendations. ESMO guidelines working group. *Ann Oncol* 20 (Supplement 4): iv166-iv169, 2009.

44. Childs C. Maintaining body temperature. In: Brooker C, Nicol M (eds) *Alexander's Nursing Practice*. Oxford: Elsevier.2011.

45. Dzarr A et al. A comparison between infrared tympanic thermometry, oral and axilla with rectal thermometry in neutropenic adults. *European Journal of Oncology Nursing*; 13, 250-254, 2009.

46. Sund-Levander M, Grodzinsky E. Time for a change to assess and evaluate body temperature in clinical practice. *International Journal of Nursing Practice*; 15: 4, 241-249, 2009.

47. Hamilton P, Price T. The nursing process, holistic assessment and baseline observations. In: Brooker C, Waugh A (eds) *Foundations of Nursing Practice Fundamentals of Holistic Care*. London: Mosby Elsevier, 2007.

48. Dougherty L, Lister S. *The Royal Marsden Hospital Manual of Clinical Nursing Procedures*. Oxford: Blackwell Publishing, 2011.

49. Stanhope N. Temperature measurement in the phase I PACU. *Journal of Peri Anesthesia Nursing*; 21: 1, 27-36, 2006.

50. Davie A, Amoore J. Best practice in the measurement of body temperature. *Nursing Standard*; 24: 42, 42-49, 2010.

51. O'Brien SN, Blijlevens NMA, Mahfouz TH, and Anaissie EJ. Infections in Patients with Hematological Cancer: Recent Developments. *Am Soc Hematol Educ Program* 438-72, 2003.

52. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 15;100(2):228-37, 2004.

53. Oken MM, et al. Toxicity and response criteria of the eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.

54. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *The Oncologist* 10:427–437, 2005.
55. *Principios de la quimioterapia 2013*. American Cancer Society. Disponible en la URL <http://www.cancer.org>.
56. Chang AE, et al. Oncology an evidence-based approach. Principles of Chemotherapy pag 14-40. Springer Science+Business Media, Inc. 2006.
57. DeVita V, Hellman S, and Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th Edition, 2011.
58. *Common toxicity criteria*. National Cancer Institute. Disponible en la URL http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf.
59. Schouten HC. Neutropenia management. *Ann Oncol* 17 (Supplement 10):85-89, 2006.
60. Schimpff SC, Gaya H, Klastersky J, Tattersall MH, Zinner SH. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. *J Infect Dis* 137:14-29, 1978.
61. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 129: 1432-1440, 2006.
62. Vencer S, Salepci T, Ozer A. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect* 47: 65-72, 2003.
63. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer* 14: 763-9, 2006.
64. Bodey GP. Unusual presentations of infection in neutropenic patients. *Intl J Antimicrob Agents* 16: 93-5, 2000.
65. Blijlevens NMA, Logan RM, Netea MG. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 63, Suppl. 1, e36-e40, 2009.

66. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 100:2026-46, 2004.
67. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 4:277-84, 2004.
68. World Health Organization handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization: WHO Offset Publication; 1979.
69. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0. 2010. Disponible en la URL: evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html.
70. Penack O, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Annals of Oncology* advance access published november 1, 2010. Disponible en la URL <http://annonc.oxfordjournals.org>.
71. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864-874, 1992.
72. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250-1256, 2003.
73. Aird WC. Endothelium as a therapeutic target in sepsis. *Curr Drug Targets* 8:501-507, 2007.
74. den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK, et al. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis* 51:161-170, 2008.
75. Johnson PR, Liu Yin JA, Tooth JA. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 30:203-14, 1992.
76. Aubron C, Poirel L, Fortineau N, et al. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo-beta-lactamase

VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microb Drug Resist* 11:254-9, 2005.

77. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia—a cause for concern. *Support Care Cancer* 16:1085-8, 2008.

78. Antoniadou A, Giamarellou, H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 21:1055-1090, 2007.

79. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 25:247-59, 1997.

80. Todar K. The normal bacterial flora of humans. *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. Consultado el 28 de diciembre de 2011. Disponible en la URL <http://www.textbookofbacteriology.net/normalflora>.

81. Cordonnier C, et al. Epidemiology and risk factors for Gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 36:149-58, 2003.

82. Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 39:S7-10, 2004.

83. Madani T. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection* 28:367-73, 2000.

84. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by *Viridans Streptococci* in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 34:1524-9, 2002.

85. Engelhard D, Elishoov H, Or R, et al. Cytosine arabinoside as a major risk factor for *Streptococcus viridans* septicemia following bone marrow transplantation: a 5-year prospective study. *Bone Marrow Transplant* 16:565-70, 1995.

86. Bochud PY, Eggiman T, Calandra T, Van Melle G, Saghafi L, Francioli P. Bacteremia due to *Viridans Streptococcus* in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis* 18:25-31, 1994.

87. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Infect Control* 34:S11-9; discussion, S64-S73, 2006.
88. Villablanca JG, Steiner M, Kersey J, et al. The clinical spectrum of infections with *Viridans Streptococci* in bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 5:387-93, 1990.
89. Bruckner L, Gigliotti F. *Viridans* group streptococcal infections among children with cancer and the importance of emerging antibiotic resistance. *Semin Pediatr Infect Dis* 17:153-60, 2006.
90. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 39:2206-12, 2001.
91. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 33:1295-301, 2001.
92. Cometta A, Zinner S, De Bock R, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 39:445-52, 1995.
93. Cordonnier C, et al. Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica* 90:1102-1109, 2005.
94. Cordonnier C; Kamana M, et al. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 104:422-6, 2005.
95. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratala J, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremias. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18:539-44, 1999.
96. Rolston KV, Bodey GP, Safdar A. Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and underreported entity. *Clin Infect Dis* 45:228-33, 2007.

97. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to *Viridans Streptococci*: a case-control study of predisposing factors. Clin Infect Dis 14:1201-7, 1992.
98. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis 40:S240-5, 2005.
99. Sala Soares Lima S, et al. Neutropenic patients and their infectious complications at a University Hospital. Rev Bras Hematol Hemoter 35(1):18-22, 2013.
100. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia [in Spanish]. Rev Chilena Infectol 22(Suppl 2):S79-113, 2005.
101. González-Leal XJ, Molina-Gamboa J, Bolaños-Meade J, Villela L. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México?. Rev Hematol Mex 14:113-119, 2013.
102. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. Haematologica 91:1068-75, 2006.
103. Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. Drugs 67:1803-1812, 2007.
104. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. J Clin Oncol 27:3849-54, 2009.
105. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 100:345-51, 1984.
106. van der Velden W, Blijlevens NMA, Donnelly JP. Genetic variants and the risk for invasive mould disease in immunocompromised hematology patients. Current Opinion in Infectious Diseases 24:554-563, 2011.

107. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 99-109, 1992.
108. Carrillo C, Alvarez E, Bouza E. Fungal infections found during autopsies: a report from Spain. *Clin Infect Dis* 20: 479-480, 1995.
109. García Ruiz JC. Micosis en los pacientes hematológicos. *Rev Iberoam Micol* 19:13-16, 2002.
110. Lungman P. Viral Infections: current diagnosis and treatment. *Hematology J.* 5:S63-S68, 2004.
111. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al. Antiviral prophylaxis in patients with hematological malignancies and solid tumors: Guidelines of the Infectious Disease Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 17:1051-1059, 2006.
112. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, et al. Infections in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia treated with Fludarabine. *Ann Intern Med* 129:559-566, 1998.
113. Mattiuzzi GN, Cortes JE, Talpaz M, et al. Development of varicella-zoster virus infection in patients with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 9:976-980, 2009.
114. Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, et al. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 152:1172-1181, 1985.
115. David DS, Tegtmeier BR, O'Donnell MR, et al. Visceral varicella-zoster virus after bone marrow transplantation: report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 93:810-813, 1998.
116. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Experience with alemtuzumab plus Rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood* 101:3413-3415, 2003.
117. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood* 103:2003-2008, 2004.

118. Mera JR, Whimbey E, Elting L, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult nontransplantation patients with cancer: review of 20 cases occurring from 1964 through 1990. *Clin Infect Dis* 22:1046-50, 1996.
119. Nguyen Q, Estey E, Raad I, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 32:539-45, 2001.
120. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 34:1098-107, 2002.
121. Wade JC. Viral infections in patients with hematological malignancies. *American Society of Hematology. Hematology* 368-374, 2006.
122. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:539-44, 2004.
123. von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, et al. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer* 14:1241-5, 2006.
124. Persson L, Soderquist B, Engervall P, et al. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol* 74:297-303, 2005.
125. Washington JA. Collection, transport and processing of blood culture. *Clin Lab Med* 14:59-68, 1994.
126. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann InternMed* 119:270-2, 1993.
127. Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 45:3546-8, 2007.
128. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 38:1724-30, 2004.

129. Melvin P. Weinstein. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 23:40-6, 1996.
130. Washington JA. Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc* 50:91-8, 1975.
131. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 5:35-53, 1983.
132. Strand CL. Blood cultures: consensus recommendations in 1988. American Society for Clinical Pathologists Check Sample Continuing Education Program. Chicago: American Society for Clinical Pathologists, 1988.
133. Li J, Plorde 11, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 32:2829- 3118, 1994.
134. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, et al. An evidence based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 11(Suppl 5):17-23, 2005.
135. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum beta-lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 47:435-40, 2003.
136. Kumashi P, Girgawy E, Tarrand JJ, et al. Bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998-2002). *Medicine (Baltimore)* 84:303-312, 2005.
137. Díaz Granados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis* 191:588-95, 2005.

138. Oude Nijhuis CS, et al. Routine radiography does not have a role in the diagnostic evaluation of ambulatory adult febrile neutropenic cancer patients. *European Journal of Cancer* 39;2495-2498, 2003.
139. Donowitz GR, Harman C, Pope T, Stewart FM. The role of the chest roentgenogram in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 151;701-704, 1991.
140. Navigante AH, Cerchietti LCA, Costantini P, et al. Conventional chest radiography in the initial assessment of adult cancer patients with fever and neutropenia. *Cancer Control* 9;346-351, 2002.
141. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 17;796-805, 1991.
142. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, et al. Fever in pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 61:153-165, 1982.
143. Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 341:312-8, 1999.
144. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 341:305-11, 1999.
145. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assesment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 10:316-322, 1992.
146. Klastersky J, Paesmans M, Rubestein EB, Boyer M, Elting L, Feld R. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 18:3038-3051, 2000.

147. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 29:515-21, 1999.
148. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 43:447-59, 2006.
149. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 40:1108-15, 1996.
150. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al. Beta-lactam versus betalactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* CD003038, 2003.
151. Nucci M, Landau M, Silveira F, et al. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22:651-3, 2001.
152. Burgess DS, Hall RG, Hardin TC. In vitro evaluation of the activity of two doses of levofloxacin alone and in combination with other agents against *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 46:131-7, 2003.
153. Whitener CJ, Park SY, Browne FA, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the absence of vancomycin exposure. *Clin Infect Dis* 38:1049-55, 2004.

154. Cunha BA. Antimicrobial therapy of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, vancomycin-resistant enterococci, and methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Med Clin North Am* 90:1165-82, 2006.
155. Anaissie EJ, Fainstein V, Bodey GP, et al. Randomized trial of betalactam regimens in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med* 84:581-9, 1988.
156. Bodey GP, Fainstein V, Elting LS, et al. Beta-lactam regimens for the febrile neutropenic patient. *Cancer* 65:9-16, 1990.
157. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, et al. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 12:657-62, 2004.
158. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* CD003344, 2006.
159. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in and gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 4:519-7, 2004.
160. DeGregorio MW, Lee WM, Linker CA, et al. Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am J Med* 73:543-8, 1982.
161. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 340:764-771, 1999.
162. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 346:225-34, 2002.
163. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 351:1391-402, 2004.
164. Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective

randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 98:1039-47, 2003.

165. Marra CA, Frighetto L, Quaia CB, et al. A new ciprofloxacin stepdown program in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a clinical and economic analysis. *Pharmacotherapy* 20:931-40, 2000.

166. Pizzo PA. Approach to the patient with prolonged granulocytopenia. *Recent Results Cancer Res* 132:57-65, 1993.

167. Beltrán BC. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica *Rev Chil Infect* 21 (Supl 1): S39-S44, 2004.

168. Craig W. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 26: 1-12, 1998.

169. Levison M, Levison J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin N Am* 23: 791-815, 2009.

170. Garzón JR, Cuervo MS, Gómez RJ, Cortés JA. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos a propósito de pacientes con neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 28(6): 537-545, 2011.

171. Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat A, Darras-Joly C, Cordonnier C. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis* 8:612-20, 2008.

172. Lodise T, Lomaestro B, Drusano G. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: Clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 44:357-63, 2007.

173. Roberts J, Roberts M, Robertson T, Dalley A, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis-Bolus versus continuous administration? *Crit Care Med* 37(3):926-33, 2009.

174. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J, Moellering R, Craig W, Billeter M. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 66:82-98, 2009.

175. Fernández de Gatta M, Revilla N, Calvo Alfonso M, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med* 33:279-85, 2007.
176. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Current Opinion in Infectious Diseases* 24:545-553, 2011.
177. Hatala R, Dinh TT, Cook DL. Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 24(5):810-5, 1997.
178. Romano S, Fernández de Gatta M, Calvo MV, Caballero D, Domínguez Gil D, Lanao JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 44(2):235-42, 1999.
179. Tod M, Lortholary O, Seytre D, Semaoun R, Uzzan B, Guillevin L, et al. Population pharmacokinetic study of amikacin administered once or twice daily to febrile, severely neutropenic adults. *Antimicrob Agents Chemother* 42(4):849-56, 1998.
180. Kaojarern S, Maoleekoonpairroj S, Atichartakarna V. Pharmacokinetics of amikacin in hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 33 (8): 1406-8, 1989.
181. Roberts J, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 37(3): 840-51, 2009.
182. Bow EJ. Management of the febrile neutropenic cancer patient: lessons from 40 years of study. *Clin Microbiol Infect* 11(Suppl 5):24-9, 2005.
183. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a metaanalysis. *Clin Infect Dis* 23:795-805, 1996.
184. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 142:979-95, 2005.
185. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 34:730-51, 2002.

186. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 33:139-44, 2001.
187. *Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections National, 2013.*
Disponible en la URL: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf.
188. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1143-238, 2009.
189. Blijlevens NM, Donnelly JP, de Pauw BE. Impaired gut function as risk factor for invasive candidiasis in neutropenic patients. *Br J Haematol* 117:259-64, 2002.
190. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 33:1959-67, 2001.
191. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 89:1611-25, 2000.
192. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 100:345-51, 1984.
193. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM- 2004 study. *Haematologica* 91:1068-75, 2006.
194. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 39(Suppl 1):S32-7, 2004.
195. de Pauw BE, Rubin RH. Empiric versus preemptive therapy in the management of febrile neutropenia in the patient being treated for hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis* 8:1-2, 2006.
196. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer

who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 135:412-22, 2001.

197. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic - patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 46: 878-85, 2008.

198. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 39:199-205, 2004.

199. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 4:349-57, 2004.

200. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 42:1417-727, 2006.

201. Guo YL, Chen YQ, Wang K, et al. Accuracy of bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest* 138:817-24, 2010.

202. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177:27-34, 2008.

203. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 41:1242-50, 2005.

204. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 48:1042-51, 2009.

205. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al. Randomized placebo controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* 28:331-40, 1999.

206. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 112:2493-9, 2008.
207. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 25:5471-89, 2007.
208. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 356:348-59, 2007.
209. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 39:1407-16, 2004.
210. Saral R, Ambinder RF, Burns WH, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 99:773-6, 1983.
211. Pollyea DA, Brown JM, Horning SJ. Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol* 28:2481-90, 2010.
212. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 9:493-504, 2009.
213. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 25:3158-67, 2007.
214. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 42:2433-53, 2006.

215. National Cancer Center Network (NCCN). Myeloid growth factors: NCCN practice guidelines v.1.2009, 2009.
216. Wingard JR, Elmongy M. Strategies for minimizing complications of neutropenia: prophylactic myeloid growth factors or antibiotics. *Crit Rev Oncol Hematol* 72:144-54, 2009.
217. Lyman GH, Shayne M. Granulocyte colony-stimulating factors: finding the right indication. *Curr Opin Oncol* 19:299-307, 2007.
218. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 23:4198-214, 2005.
219. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 51:1-45, 2002.
220. WHO guidelines on hand hygiene in healthcare. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. 2009.
221. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. *Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*. June 2007. Disponible en la URL_ <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>.
222. Paesmans M, Klastersky J. Risk assessment in adult cancer patients with febrile neutropenia: a review of methods and of risk-adapted empiric treatments. *Hospital Chronicles* 2(2): 66-73, 2007.
223. Rabagliati BR, et al. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile *Rev Chil Infect* 26(2):106-113, 2009.

224. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, Frisbee-Hume S, Rolston KV. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. Over a decade of experience at a comprehensive cancer center. *Cancer* 104:(2)422-426, 2005.
225. Pettengell R. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer* 16:1299-1309, 2008.
226. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 37:351-360, 2000.
227. Johansson E, Björkholm M, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica/The Hematology Journal* 91(2), 2006.
228. Rabagliati R et al. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma. Estudio de cohorte de hospital público y privado de Santiago, Chile. Disponible en la URL [http:// www.sochinf.cl](http://www.sochinf.cl)
229. Rolston KV, Yadegarynia D, Kontoyiannis DP, Raad II, Ho DH. The spectrum of Gram-positive bloodstream infections in patients with hematologic malignancies, and the in vitro activity of various quinolones against Gram-positive bacteria isolated from cancer patients. *International Journal of Infectious Diseases* 10,223-230, 2006.
230. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, Bastuji-Garin S. Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica* 90:1102-1109, 2005.
231. Rolston KV. Prediction of neutropenia. *Int J Antimicrob. Agents* 16:113-115,2000.
232. Lyman GH, et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 44:2069-2076, 2003.

233. Shayne M, Culakova E, Poniewierski M, Wolff D, Dale D, Crawford J, Lyman GH. Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Cancer* 110:1611-20, 2007.
234. García-Suarez J, Krsnik I, Reyes E, De Miguel D, Hernanz N, Barr-Ali M, et al. Elderly haematological patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia have similar rates of infection and outcome to younger adults: a prospective study of risk-adapted therapy. *Br J Haematol* 120:209-16, 2003.
235. Choi CW, Sung HJ, Park KH et al. Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Hematol* 73:263-66, 2003.
236. Moreau et al. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. *Annals of Oncology* 20: 513-519, 2009.
237. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the US. *Clin Infect Dis* 36: 1103-1110, 2003.
238. Lyman GH, Kuderer NM, Balducci L. Cost-benefit analysis of granulocyte colony-stimulating factor in the management of elderly cancer patients. *Curr Opin Hematol* 9:207-214, 2002.
239. Meza L, Baselga J, Holmes FA, Liang B, Breddy J. Incidence of febrile neutropenia (FN) is directly related to duration of severe neutropenia (DSN) after myelosuppressive chemotherapy [abstract 2840]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:255b, 2002.
240. Dale DC, Crawford J, Lyman G. Chemotherapy-induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review [abstract 1638]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:410a, 2001.
241. Lyman GH, Dale DC, Crawford J et al. Incidence practice patterns, and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: results of a nationwide survey of community oncology practices. *J Clin Oncol* 21:4524-4531, 2003.

242. Wood WC, Budman DR, Korzun AH et al. Dose and dose-intensity of adjuvant chemotherapy for stage II node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 330:1253-1259, 1994.
243. Gómez H, Hidalgo M, Casanova L, et al. Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multivariate analysis. *J Clin Oncol* 16:2065-2069, 1998.
244. Lyman GH, Delgado D. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer* 98:2402-9, 2003.
245. Pettengell R, et al. Impact of febrile neutropenia on R-CHOP chemotherapy delivery and hospitalizations among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Support Care Cancer* 20:647-652, 2012.
246. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by Gram-positive and Gram negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 40:S246-52, 2005.
247. Klastersky J, Zinner SH, Calandra T, Gaya H, Glauser MP, Meunier F, Rossi M, Schimpff SC, Tattersall M, Viscoli, EORTC Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lessons from four EORTC trials. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: Suppl 1: 35-45, 1988.
248. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 119:584-593, 1993.
249. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the US. *Clin Infect Dis* 36: 1103-1110, 2003.
250. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 181:309-16,2000.

251. Apostolopolou E, Raftopoulos V, Terzis K, Pissaki K, Pagoni M, Delibasi S. Infection probability score, APACHE II and KARNOFOSKY scoring systems as predictors of infection onset in haematology-oncology patients. *J Clin Nurs* 19: 1560-8,2010.
252. Teira R, Lizarralde E, Santamaria JM, et al. Incidence of bacteremia among histologic groups of haematologic malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21:24-9,2003.
253. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schønheyder HC, Sørensen HT. Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 12:217-23,2006.
254. Pagano L, Tacconelli E, Tumbarello M, Laurenti L, Ortu-La Barbera E, Antinori A, et al. Bacteremia in patients with hematological malignancies. Analysis of risk factors, etiological agents and prognostic indicators. *Haematologica* 82:415-9,1997.
255. Pedersen G, Nørgaard M, Kiiveri M, et al. Risk of bacteremia in patients with haematological and other malignancies after initial placement of a central venous catheter. *J Long Term Eff Med Implants* 17: 303-11,2007.
256. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for haematologic malignancies. *Cancer* 82:2275-81,1998.
257. Gaytán-Martínez, et al. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Archives of Medical Research* 31:388-392, 2000.
258. Padrón N, Menéndez S. Infecciones en el paciente neutropénico con cáncer. *Rev Panam Infectol* 8(3):24-34, 2006.
259. Donowitz GR. Fever in the compromised host. *Infect Dis Clin N Am* 10:129, 1996.
260. Oreke CH, Dudley MN. B-lactam/B-lactamase inhibitor combinations: pharmacodynamic considerations and possible role in the management of bacterial infections in the neutropenic host. *J Antimicrob Chemother* 41(Suppl D):43, 1998.

261. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on Gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 29:490-494, 1999.
262. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 39:309-317, 2004.
263. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 37:1144-5, 2003.
264. Chen CY, Tsay W, Tang JL, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol Infect* 138:1044-51, 2010.
265. Gupta A, Singh M, Singh H, et al. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol* 27:1037-45, 2010.
266. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant Gram negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 39:775-81, 2007.
267. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 39(Suppl 1):S25-31, 2004.
268. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 61:721-8, 2008.
269. Cortés J, Cuervo S, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancerol* 7 (4):5-11, 2003.
270. Bernal E, Cuervo S, Arroyo C, Ramos P. Microbiología y susceptibilidad antimicrobiana en neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá. *Infectio* 12(Supl 1): 1-2, 2008.

271. Figuera M, Carballo M, Silva M, Figueredo A, Avilán J. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas. *Rev Esp Quimioter* 19(3):247-51, 2006.
272. Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 37:2413-9, 2001.
273. Reed E. Infectious complications during autotransplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 7:717-35, 1993.
274. Elting LS, Bodey GP, Fainstein V. Polymicrobial septicemia in the cancer patient. *Medicine (Baltimore)* 65:218-25, 1986.
275. Gabay M, Tanzy M. Guideline for the management of febrile neutropenia. *Clin Oncol* 1:115-22, 2010.
276. Sipsas N, Bodey G P, Kontoyiannis D P. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 103:1103-13, 2005.
277. *European Antimicrobial Resistance surveillance System 2008*. Disponible en la URL: <http://www.rivm.nl/earss/database>.
278. Sickles EA, Greene WH, Wiernick PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 135(5):715-9, 1975.
279. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 328(18):1323-32, 1993.
280. Gencer S, Salepci T, Ozer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Journal of Infection* 47, 65-72, 2003.
281. Guven GS, Uzun O, Cakir B, Akova M, Unal S. Infectious complications in patients with haematological malignancies consulted by the Infectious Diseases team: a retrospective cohort study (1997-2001). *Support Care Cancer* 14:52-5,2006.

282. Puig N, De La RJ, Jarque I, et al. Characteristics of and risk factors for pneumonia in patients with haematological malignancies developing fever after autologous blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 48:2367-74.
283. Wade JC. Viral infections in patients with haematological malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 368-74,2006.
284. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with haematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 757-70.
285. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* 142:338-46,1980.
286. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood* 103:2003-8,2004.
287. Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. *J Support Oncol* 4:9-13, 2006.
288. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, Mc-Guire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 100:2026-46, 2004.
289. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 19:2201-5, 2001.
290. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 100 Suppl 9:1995-2025, 2004.

291. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 109:820-31, 2007.
292. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol* 110:292-9, 2000.
293. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. *Radiother Oncol* 66:253-62, 2003.
294. Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD, Michelet M, Bekele BN, Elting LS. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer* 14:505-15, 2006.
295. Logan RM, Gibson RJ, Sonis ST, et al. Nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) and cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy. *Oral Oncol* 4:395-401, 2007.
296. Martelli M, Rigacci L, Nassi L, Finolezzi E, Bizzoni L, Alterini R, et al. Rituximab plus CHOP- 14 for the treatment of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 90 Suppl 3:270, 2005.
297. Epstein JB. Mucositis in the Cancer Patient and Immunosuppressed Host. *Infect Dis Clin N Am* 21:503-522, 2007.
298. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 75:1-13, 2005.
299. Gómez L, Martino R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin Infect Dis* 27:695-9, 1998.

300. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol* 19:756-61,2001.
301. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250-1256, 2003.
302. Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R et al. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. *Blood* 88:881-886, 1996.
303. Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet* 358:614-8, 2001.
304. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med Vol* 51 Suppl 1 S42-48, 2005.
305. Borg C, Ray-Coquard I, et al. CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer. *Cancer* 101(11):2675-80, 2004.
306. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, Anglaret B, Bouhour D, Lasset C, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Onco* 14:636-43, 1996.
307. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot Th, Sebban C, et al. For the ELYPSE study group. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *British Journal of Cancer* 88,181-186, 2003.
308. 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* 48:2561-2568, 1988.
309. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 12:107-114, 1994.

310. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk-index score. *Supp Care Cancer* 12:555-560, 2004.
311. Jenkins P, Freeman S. Pretreatment haematological laboratory values predict for excessive myelosuppression in patients receiving adjuvant FEC chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 20:34-40, 2009.
312. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw* 6:109-118, 2008.
313. Viscoli C, Bruzzi P, Castagnola E, Boni L, Calandra T, Gaya H, et al. Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 30A:430-7, 1994.
314. Viscoli C, Paesmans M, Sanz M, Castagnola E, Klastersky J, Martino P, et al. Association between antifungal prophylaxis and rate of documented bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Clin Infect Dis* 32:1532-7, 2001.
315. Lee DG, Kim SH, Kim SY, Kim CJ, Park WB, Song YG, Choi JH. Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Korean J Intern Med* 26:220-252, 2011.
316. Carmona A. New prediction rule for serious complications and bacteraemia in low-risk febrile neutropenia and solid tumours. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain, University of Murcia, Spain. *Annals of Oncology* 18 (Supplement 9), 2007.
317. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 72:101-11, 1982.
318. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 80:13-20, 1986.

319. Spanik S, Krupova I, Trupl J, et al. Bacteremia due to multiresistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case-controlled study. *J Infect Chemother* 5:180-84, 1999.
320. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 39:2206-12, 2001.
321. de Pauw BE, Donnelly JP. Timely intervention for invasive fungal disease: should the road now lead to the laboratory instead of the pharmacy? *Clin Infect Dis* 48:1052-4, 2009.
322. Gram-positive bacteraemia in granulocytopenic cancer patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1990; 26: 569-74.
323. Combination of amikacin and carbenicillin with or without cefazolin as empirical treatment of febrile neutropenic patients. The International Antimicrobial Therapy Project Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 1:597-603,1983.
324. Giamarellou H. Aminoglycosides plus beta-lactams against Gram-negative organisms. Evaluation of in vitro synergy and chemical interactions. *Am J Med* 80:126-37, 1986.
325. Giamarellou H, Zissis NP, Tagari G, Bouzos J. In vitro synergistic activities of aminoglycosides and new beta-lactams against multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 25:534-6, 1984.
326. Mayer I, Nagy E. Investigation of the synergic effects of aminoglycoside-fluoroquinolone and third-generation cephalosporin combinations against clinical isolates of *Pseudomonas* spp. *J Antimicrob Chemother* 43:651-7, 1999.
327. Mouton JW. Combination therapy as a tool to prevent emergence of bacterial resistance. *Infection* 27(Suppl2): S24-8, 1999.
328. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-

lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 41: 149-58, 2005.

329. Legrand et al. The strategy of antibiotic use in critically ill neutropenic patients. *Annals of Intensive Care* 1:22, 2011.

330. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. *β -lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis*. *BMJ* 326. Disponible en la URL: <http://bmj.com>

331. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 38:1773-85, 2010.

332. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis* 39(Suppl 1):S1-S6, 2004.

333. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2:231-242, 2002.

334. Sanders JW, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *J Infect Dis* 164:907-16, 1991.

335. Deaney NB, Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 37:975-86, 1996.

336. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral highdose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 44:3264-71, 2000.

337. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* 34(1):25-56, 1998.

338. Jellett L B, Heazlewood V J. Pharmacokinetics in acute illness. *Med J Aust* 153:534-41, 1990.
339. Vrhovac B, Sarapa N, Bakran I, Huic M, Macolic-Sarinic V, Francetic I, et al. Pharmacokinetic changes in patients with oedema. *Clin Pharmacokinet* 28:405-18, 1998.
340. Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 34:17-60, 2008.
341. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 44:1009-1034, 2005.
342. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock - does the dose matter?. *Critical Care* 13:214, 2009. Disponible en la URL <http://ccforum.com/content/13/3/214>.
343. Viscoli C, Castagnola E. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 102:879-88, 1998.
344. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. II. Clinical, laboratory and therapeutic observations. *Arch Intern Med* 110:856-64, 1962.
345. Sculier JP, Weerts D, Klastersky J. Causes of death in granulocytopenic cancer patients receiving empiric antibiotic therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 20(1):55-60, 1984.
346. Rossi C, Klastersky J. Initial antibiotic empirical therapy for neutropenic fever: analysis of the causes of death. *Support Care Cancer* 4(3):207-12, 1996.
347. Billote KP, Mendoza MY, Baylon HG. Infections in febrile neutropenia and possible prognostic factors associated with mortality. *Philip J Microbiol Infect Dis* 26(2):55-9, 1997.

Anexo 1. Listado de abreviaturas

AUC	área bajo la curva
BGN	bacilos Gram negativos
BLEE	β lactamasas de espectro extendido
CBM	concentración bactericida mínima
CFU-G	unidades formadoras de colonias de granulocitos
CFU-GEMM	unidades formadoras de colonias de granulocitos, eritrocitos, megacariocitos y macrófagos
CFU-GM	unidades formadoras de colonias de granulocitos-macrófagos
CGP	cocos Gram positivos
CID	coagulación intravascular diseminada
CIM	concentración inhibitoria mínima
C _{máx}	concentración máxima
CMV	citomegalovirus
CNTF	factor neurotrófico ciliar
COX2	ciclooxigenasa 2
DAMPs	mediadores inflamatorios endógenos liberados en la sepsis
ECN	estafilococo coagulasa negativo
EVR	<i>Enterococcus</i> resistentes a vancomicina
FEC	factores de crecimiento hematopoyético o estimulantes de colonias
G-CSF	factores estimulantes del crecimiento de granulocitos
GM-CSF	factores estimulantes del crecimiento de granulocitos y monocitos
ICAM-1	molécula-1 de adhesión intercelular
IFN α	interferón-alfa
ICC	insuficiencia cardíaca congestiva
IL-1	interleucina-1
IL-6	interleucina -6
iNOS	óxido nítrico sintetasa inducible

IR	insuficiencia renal
KPC	<i>K. pneumoniae</i> productora de carbapenemasas
LLA	leucemia linfoblástica aguda
LLC	leucemia linfática crónica
LMC	leucemia mieloide crónica
LNH	linfoma no Hodgkin
LPS	lipopolisacáridos
MAPK	proteína quinasa activada por mitógenos
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MMP1-MMP3	metaloproteinasas de matriz 1 y 3
MO	mucositis orofaríngea
MRSA	<i>S. aureus</i> meticilina-resistente
NADPH	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NCI	Instituto Nacional contra el Cáncer de los Estados Unidos
NF	neutropenia febril
NF-kb	factor nuclear kappa-B
NK	células natural killer
PAMP	componentes de patógenos de neutrófilos polimorfonucleares
PCR	proteína C reactiva
PD	farmacodinamia
PK	farmacocinética
t _{1/2}	vida media plasmática
TLR	receptores tipo Toll
TNE	señuelos extracelulares de neutrófilos
TNF	factor de necrosis tumoral
TSST-1	síndrome de shock tóxico
VHS	virus herpes simple
VVZ	virus varicela-Zoster

Anexo 2. Listado de números de historias clínicas de pacientes estudiados.

Estos documentos se encuentran en el Archivo Central del Hospital Nacional de Clínicas (algunas en el activo y otras en el pasivo).

457.426 - 341.737 - 470.349 - 398.874 - 346.378 - 425.218 - 446.906 - 493.447 -
492.777 - 454.860 - 343.565 - 476.286 - 380.581 - 480.473 - 390.450 - 511.682 -
352.558 - 420.197 - 423.643 - 378.908 - 454.351 - 333.475 - 391.967 - 409.163
- 353.437 - 433.006 - 317.240 - 437.153 - 434.405 - 331.093 - 370.967 -
418.465 - 408.465 - 489.412 - 452.531 - 274.222 - 373.598 - 426.749 - 411.061
- 341.128 - 400.628 - 453.693 - 409.175 - 295.753 - 420.143 - 344.674 -
424.406 - 302.150 - 442.849 - 358.350 - 439.714 - 499.520 - 466.021 - 367.039
- 380.712 - 335.827 - 398.464 - 406.426 - 368.820 - 316.960 - 417.228 -
441.167 - 366.974 - 370.215 - 416.626 - 349.287 - 374.635 - 476.135 - 471.335
- 500.188 - 436.458 - 443.624 - 421.622 - 415.171 - 413.682 - 479.106 -
389.589 - 353.830 - 366.419 - 486.610 - 354.464 - 333.729 - 319.379 - 255.363
- 340.717 - 422.485 - 400.377 - 514.010 - 480.763 - 373.776 - 428.742 -
382.155 - 426.178 - 513.746 - 406.307 - 353.164 - 392.488 - 484.269 - 374.201
- 357.478 - 376.583 - 322.923 - 458.919 - 459.505 - 331.227 - 315.768 -
478.851 - 343.590 - 370.527 - 326.219 - 326.602 - 469.955 - 401.954 - 471.138
- 441.462 - 340.908 - 280.676 - 444.572 - 408.732 - 475.076 - 459.701 -
347.403 - 458.794 - 413.863 - 346.780 - 415.468 - 405.919 - 374.783 - 412.361
- 528.682 - 531.999 - 524.556 - 532.512 - 545.319 - 553.288 - 486.661 -
521.969 - 567.131 - 541.778 - 557.459 - 474.269 - 554. 836 - 560.064 -
551.738 - 561.181 - 572.782 - 559.094 - 480.047 - 486.672 - 580.763 - 557.446 -
550.504 - 574.251 - 520.817 - 492.777 - 581.279 - 576.095 - 512.077 - 596.591
- 559.146 - 592.159 - 583.806 - 573.409 - 596.161 - 499.700 - 536.343 -
646.926 - 470.512 - 528.758 - 319.349 - 303.047 - 529.578 - 635.918 - 618.916