



Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril

Autor principal

Ramón Rivas Llamas

Participantes

Carlos Best-Aguilera, Yvoenne Magaly Fernández-Figueroa, Agustín Ocejo-Rodríguez, Benjamín Batista-Guizar, Víctor Manuel Vidal-González, Patricia Cornejo-Juárez, Alejandro Bonifaz-Trujillo, Juan Julio Kassack-Ipiña, Óscar de Jesús Pérez-Ramírez, Eduardo Lobato-Mendizábal, Nidia P Zapata-Canto, Eduardo E Cervera-Ceballos, Joel Alberto Badell-Luzardo, Lluvia Sugey Sosa-Quintero, Héctor Castillo-Rivera

Revista de **HEMATOLOGÍA**

Rev Hematol Mex 2014;15:Suplemento 2

EDITOR

Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES. Puebla, México

COMITÉ EDITORIAL

Álvaro AGUAYO. Ciudad de México, México

Javier BOLAÑOS-MEADE. Baltimore, EUA

Jorge CORTÉS. Houston, EUA

Aurora DE-LA-PEÑA. Ciudad de México, México

Sergio GIRALT. Nueva York, EUA

David GÓMEZ-ALMAGUER. Monterrey, México

Renán A. GÓNGORA-BIACHI. Mérida, México

Bertha IBARRA. Guadalajara, México

José Carlos JAIME-PÉREZ. Monterrey, México

Francesco Lo COCO. Roma, Italia

Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH. Ciudad de México, México

Alejandro MADRIGAL. Londres, Inglaterra

Carlos MARTÍNEZ-MURILLO. Ciudad de México, México

Héctor MAYANI. Ciudad de México, México

Rubén A. MESA. Scottsdale, EUA

José María MORALEDA. Murcia, España

Rubén NIESVIZKY. Nueva York, EUA

Guillermo J. RUIZ-DELGADO. Puebla, México

Arlette RUIZ-de-SAEZ. Caracas, Venezuela

Jesús F. SAN-MIGUEL. Salamanca, España

Luz del Carmen TARIN-ARZAGA. Monterrey, México

Enrique TORRE-LÓPEZ. San Luis Potosí, México

José Francisco TOMAS. Madrid, España

Jorge VELA-OJEDA. Ciudad de México, México

Luis A. VILLELA. Monterrey, México

PRESIDENTE

Dr. Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH

VICEPRESIDENTE

Dr. Ramón RIVAS LLAMAS

SECRETARIA

Dra. Herminia BENÍTEZ ARANDA

TESORERO

Dr. Salvador SILVA LÓPEZ

VOCAL DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

Dr. Erick CRESPO SOLÍS

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dr. Ignacio J. AGUIRRE-AGUIRRE

COORDINADORA ACADÉMICA

Q.F.B. Josefa PIEDRAS ROSS

COORDINADORA ADMINISTRATIVA

Mayra OVIEDO PELL

Revista de Hematología es una publicación trimestral, órgano oficial de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, AC, calle San Francisco 1626-406, colonia Del Valle, México 03100, DF. Teléfono: (55) 55 241112. sitio web: <http://amehac.org>. Registros de título y licitud de contenido, en trámite. Editada, producida y comercializada por: Edición y Farmacia, SA de CV (Grupo Nieto Editores), Calle José Martí Núm. 55, colonia Escandón, México 11800, DF. Teléfono: (55) 56782811. www.nietoeditores.com.mx. Ventas: Georgina González T y Alejandra Nieto S. Diseño y formación: Elidé Morales R. Toda la correspondencia relacionada con el contenido editorial debe dirigirse al editor: Dr. Guillermo J RUIZ-ARGÜELLES, 8B Sur 3710 - Puebla 72530, Pue. Correo electrónico: gruiz1@clinicaruiz.com. Impresa en México.

Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril

RESUMEN

Los adelantos tecnológicos en el tratamiento del cáncer han logrado que la expectativa de supervivencia de los pacientes con esta enfermedad sea mayor y con mejor calidad de vida; incluso, en algunos casos se han alcanzado elevadas tasas de curación. Sin embargo, ello trae consigo otras complicaciones graves, como la neutropenia febril, que significa un reto muy importante para los servicios de Oncología, tanto en el manejo del paciente como en los recursos para su tratamiento. Ello conlleva disminución del bienestar de los enfermos, estancias hospitalarias prolongadas y costos elevados para las instituciones. Ante este panorama se decidió reunir a un grupo de expertos mexicanos, hematólogos, infectólogos y micólogos, de diferentes instituciones públicas y privadas, para unificar los criterios para el tratamiento de los pacientes con neutropenia febril, adecuados para nuestra realidad y basados en nuestros recursos. Estos criterios facilitarán su abordaje diagnóstico y estratificación de riesgo, ya que están apegados a la realidad de nuestra flora microbiana, su sensibilidad y resistencia, así como a nuestros recursos humanos, técnicos y económicos, intercambio de experiencias y análisis de los resultados que se puedan dar en los diferentes escenarios. Es de esperarse que este consenso sea válido en las diferentes instituciones de salud con base en la experiencia de cada unidad, con el objetivo de que el resultado de la atención médica sea más resolutoria y obtenga mejores respuestas a los tratamientos instituidos y con menor costo para las instituciones.

Palabras clave: cáncer, neutropenia febril, consenso, infecciones, septicemia, trasplante de célula progenitora hematopoyética.

Mexican Consense for the Diagnostic and Therapeutic Approach of the Patient with Febrile Neutropenia

ABSTRACT

Technological advances in the treatment of cancer patients have improved life expectancy and quality of life; moreover, high cure rates have been reported in some cases. However, other complications have taken place, such as febrile neutropenia, which is a challenge for the oncology services, the patient management, and the resources for treatment. This implies a reduction in patient well-being, long hospital stays, and high costs for institutions. For this reason, a group of Mexican experts (hematologists, infectologists, mycologists) from different private and public institutions gathered in order to unify criteria for the treatment of patients with febrile neutropenia, accordingly to our reality and resources. Such criteria will enable the diagnostic approach and risk

Autor principal: Dr. Ramón Rivas-Llamas¹

Participantes

Carlos Best-Aguilera²
Yvoenne Magaly Fernández-Figueroa²
Agustín Ocejo-Rodríguez³
Benjamín Batista-Guizar⁴
Víctor Manuel Vidal-González⁵
Patricia Cornejo-Juárez⁶
Alexandro Bonifaz-Trujillo⁷
Juan Julio Kassack-Ipiña⁷
Óscar de Jesús Pérez-Ramírez⁸
Eduardo Lobato-Mendizábal⁹
Nidia P Zapata-Canto⁶
Eduardo E Cervera-Ceballos¹⁰
Joel Alberto Badell-Luzardo¹¹
Lluvia Suguey Sosa-Quintero¹²
Héctor Castillo-Rivera¹³

¹ Dirección Estatal de Hemovigilancia, Servicios de Salud de Sinaloa, Culiacán, Sin.

² Hospital General de Occidente SSI, Zapopan, Jal.

³ Hospital de Especialidades núm. 14, IMSS, UMAE 189 del IMSS, Veracruz, Ver.

⁴ Hospital Cima Chihuahua, Chihuahua, Chih.

⁵ Hospital Satélite, México, DF.

⁶ Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

⁷ Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México, DF.

⁸ Jefe del servicio de Hematología, Hospital Central Ignacio Morones, Los Filtreros, San Luis Potosí.

⁹ Hospital Ángeles, Puebla, Puebla.

¹⁰ Director de Docencia, Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

¹¹ Hospital General del Estado de Sonora, Hermosillo, Sonora.

¹² Hospital Regional de Zona núm. 46 IMSS, Guadaluajara, Jalisco.

¹³ Hospital General Regional núm. 1 IMSS, Ciudad Obregón, Sonora.

Recibido: enero 2014

Aceptado: marzo 2014

Correspondencia

Dr. Ramón Rivas Llamas
Escobedo 339 Pte
8000 Culiacán, Sinaloa
rivas@cln.megared.net.mx

Este artículo debe citarse como

Rivas-Llamas R y col. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. Rev Hematol Mex 2014;15:S207-S268.

stratification since they are associated with our bacteria flora, sensitivity and resistance, as well as our human, technical and economical resources, and the results analysis which might occur in the different clinical conditions. It is expected this consensus be applied into different health institutions, based on their experience to obtain optimal results in health care, treatment outcomes and diminish the costs.

Key words: cancer, febrile neutropenia, consensus, infections, septicemia, hematopoietic stem cell transplantation.

Metodología

Se convocó a un grupo representativo de hematólogos (14 y 15 de junio de 2013), que fue enriquecido por expertos en enfermedades infecciosas (micólogos e infectólogos). Se procedió a realizar una búsqueda bibliográfica por nivel de evidencia que incluyera las guías internacionales publicadas más recientemente (europeas, norteamericanas, asiáticas y latinoamericanas). Se dividió al grupo de expertos en grupos de trabajo, según los subtemas de este documento. En una primera reunión (27 y 28 de septiembre de 2013) los grupos revisaron la bibliografía pertinente y redactaron el texto de su tema. En una segunda reunión se revisaron los textos aportados por los equipos para conjuntarlos. Finalmente, mediante correo electrónico se pasó a revisión de cada equipo su texto y los aportados por el resto de los grupos de trabajo.

Introducción

La mielosupresión representa una toxicidad sistémica mayor, asociada con la quimioterapia para el tratamiento del cáncer cuya morbilidad, mortalidad y costos son considerables. Estas complicaciones también resultan en reducción de la dosis o retrasos del tratamiento, que pueden alterar los resultados clínicos perseguidos. En este escenario, la fiebre relacionada con la

neutropenia es una de las complicaciones más frecuentes y peligrosas.^{1,2}

El riesgo de neutropenia febril en pacientes con cáncer que han recibido quimioterapia sistémica generalmente se basa en informes de ensayos clínicos; sin embargo, algunos estudios han sugerido que el riesgo de neutropenia inducida por quimioterapia y sus complicaciones está considerablemente subestimado.

En la actualidad existe la tendencia al tratamiento agresivo de las neoplasias que son capaces de poner en riesgo la vida en un plazo relativamente breve.^{3,4} La disponibilidad de agentes quimioterapéuticos novedosos y más potentes,⁵ la administración de dosis altas de algunos fármacos antitumorales,^{4,6} al igual que medicamentos antimicrobianos y antifúngicos más eficaces^{7,8} son factores que alientan esta práctica; si bien es cierto que mejoraron, en términos generales, la supervivencia de los pacientes con cáncer, también provocaron que las complicaciones infecciosas sean más graves y por sí mismas causen morbilidad y mortalidad elevadas y preocupantes.

Si bien diversos grupos en el mundo han publicado guías o recomendaciones para el tratamiento de la neutropenia febril, también es cierto que existe una considerable disparidad en cuanto a los recursos diagnósticos, terapéuticos y de

soporte disponibles en todo el mundo.⁹⁻¹³ Lo que es peor: lo anterior es igualmente cierto para las diversas regiones geográficas de un país como México, con amplia heterogeneidad en el acceso a los servicios médicos de alta especialidad.

En reconocimiento a ello, un grupo de hematólogos e infectólogos mexicanos —ampliamente involucrados en el tratamiento de las neoplasias hematológicas y familiarizados con la neutropenia febril— se reunió con la finalidad de elaborar, de manera consensada, estas guías de tratamiento para el paciente con neutropenia y fiebre.

Se intenta que las consideraciones de tratamiento, diagnósticas y de soporte sean racionales, reproducibles y apegadas al estado del arte sobre la materia.

Este consenso distingue al paciente febril que debe ser tratado dentro del hospital del que debe ser tratado de manera ambulatoria y establece la mejor estrategia terapéutica en función de la condición hemodinámica o de la ubicación evidente del foco infeccioso que manifiesta el paciente. De tal suerte que el tratamiento inicial será diferente para un paciente con datos de choque séptico sin sitio infeccioso conocido que para un paciente con datos de infección de tejidos blandos asociada con catéter o, bien, para aquel con colitis neutropénica.

Se abordan también las estrategias de profilaxis y la prescripción apropiada de agentes antimicrobianos y antivirales.

Estratificación de riesgo

La neutropenia febril se define como un conteo absoluto de neutrófilos <1,000/mL o un descenso de 25% de éstos en 24 horas en un paciente que recibió tratamiento mielosupresor y temperatura oral >38.2°C, por lo menos durante una hora

o dos registros de temperatura axilar de 38°C separados por cuatro horas.¹⁴ Entre 30 y 60% de los pacientes neutropénicos que tienen fiebre también cursan con una infección establecida u oculta, por lo que la fiebre puede ser la única manifestación de infección severa en estos pacientes.¹⁵

La fiebre asociada con la neutropenia es una complicación frecuente de la quimioterapia administrada en el tratamiento de las neoplasias. Un episodio de neutropenia aparece en 10 a 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más de 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas. Condiciona complicaciones médicas graves en 21 a 27% de los episodios y mortalidad que varía entre 4 y 30%.¹⁶⁻¹⁸

Se ha pretendido definir, mediante parámetros objetivos, qué factores predicen que un episodio de neutropenia febril sea de alto o bajo riesgo. Estos factores se relacionan con la enfermedad de fondo (principalmente oncológica y, sobre todo, hemato-oncológica), la existencia de comorbilidades, el grado de depresión medular y los aspectos relacionados con la propia infección.^{17,19}

El éxito del tratamiento depende fundamentalmente de la selección correcta de los pacientes, lo que ha sido posible gracias a los estudios que permitieron establecer el riesgo de los episodios febriles y de la neutropenia propiamente dicha, basados en modelos estadísticos formales y en ensayos clínicos. Por ello, la observación realizada por Talcott y colaboradores²⁰ es invaluable, porque fueron los primeros en desarrollar una regla de predicción clínica basada en características al inicio de la neutropenia febril. Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos: grupo I, grupo II, grupo III (pacientes en alto riesgo; es decir, pacientes hospitalizados, con comorbilidades y con cáncer incontrolado) y grupo

IV, que representó a pacientes en bajo riesgo, ambulatorios, con la enfermedad bajo control y sin comorbilidades (Cuadro 1). Sin embargo, este modelo requiere mayor información, incluida la respuesta del tumor a la quimioterapia, que no siempre se encuentra disponible.^{20, 21}

Para mejorar y simplificar el modelo de pronóstico, Klastersky y su equipo²² desarrollaron un sistema de puntuación basado en siete factores pronóstico independientes (MASCC 2000) que son fácilmente accesibles al inicio del episodio neutropénico febril; los pacientes con 21 puntos o más se consideran en bajo riesgo (Cuadro 2). El sistema de puntuación de MASCC es una suma de factores de riesgo ponderados que incluyen edad del paciente, estado de pacientes hospitalizados, ambulatorios o de historia, signos clínicos agudos, existencia de comorbilidad médica, gravedad de la fiebre y neutropenia, según lo determinado por “la carga de la enfermedad”.^{15,22}

Al mejorar la capacidad de identificar a los pacientes en bajo riesgo de complicaciones se lograron desarrollar estrategias de tratamiento menos intensivo con antibióticos orales, egreso temprano o tratamiento ambulatorio. No obstante, se observó que una proporción de pacientes —evaluados como en bajo riesgo— tendrán complicaciones. Ello sugiere que aunque la seguridad del tratamiento ambulatorio se establece mediante estas escalas de evaluación, la estratificación del riesgo de los pacientes con neutropenia febril podría mejorarse.²³

Cuadro 2. Identificación de neutropenia febril (bajo riesgo de complicaciones y mortalidad)

Características	Puntuación
Extensión de la enfermedad	5
Asintomático o síntomas leves	3
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido y ausencia de infección fúngica	4
Ausencia de deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad menor de 60 años	2

Una puntuación mayor de 21 indica que el paciente probablemente tiene bajo riesgo de complicaciones y de mortalidad.

Modificado de Klastersky, 2000.²²

Carmona-Bayonas y colaboradores,²³ en un intento por refinar aún más el proceso a partir de los criterios MASCC (que permiten identificar a los pacientes que están en condición crítica en el momento de la evaluación), trataron de establecer los factores predictivos que señalaban a los pacientes en buenas condiciones al momento del diagnóstico, pero resultaban con complicaciones. Clasificaron a los pacientes en claramente inestables y aparentemente estables; asimismo, calcularon la tasa de complicaciones en el grupo de pacientes aparentemente estables. En el análisis multivariado se identificaron seis factores que fueron predictores independientes de complicaciones: 1) escala ECOG de 2 o más, 2) bronquitis crónica, 3) insuficiencia cardíaca crónica, 4) hiperglucemia, 5) monocitos <200 mm³ y 6) estomatitis grado 2 o mayor.

Cuadro 1. Índice de riesgo de neutropenia febril²⁰

Grupo	Características clínicas	Complicaciones (%)	Mortalidad (%)
I	Pacientes ingresados en el momento de tener neutropenia febril (generalmente con tumor hematológico y trasplante de médula ósea)	35	9
II	Pacientes ambulatorios con comorbilidad (hipotensión, disfunción orgánica, alteración mental, sangrado incontrolado)	33	12
III	Pacientes ambulatorios con neoplasia en progresión	21	14
IV	Pacientes ambulatorios sin comorbilidad ni neoplasia	5	0

La evaluación de los signos vitales al inicio de un episodio de neutropenia febril también permite establecer criterios de gravedad y, por ende, decidir si el paciente requiere tratamiento intrahospitalario o ambulatorio. En un análisis retrospectivo de 396 episodios de pacientes con neutropenia febril, la hipotensión (presión arterial sistólica <90 mmHg) y la taquipnea (frecuencia respiratoria \leq 24 por minuto) fueron los signos más frecuentes en los episodios con resultado desfavorable. La taquipnea fue el único componente de los signos vitales iniciales que fue predictor de mal pronóstico en el análisis multivariado.^{12,24} Asimismo, otro estudio mostró que la hipotensión y la temperatura de 39°C fueron signos clínicos predictores de bacteriemia en pacientes neutropénicos febriles con bajo riesgo (Cuadro 3).^{12,25,26}

Cuadro 3. Neutropenia febril y criterios de respuesta del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica²⁶

Frecuencia cardíaca	>90 pulsaciones/min
Frecuencia respiratoria	>20 respiraciones/min o PaCO ₂ <32 mmHg
Temperatura	>38.8°C o <36.8°C
Cuenta de leucocitos	>12,000 leucocitos/mL, <4,000 leucocitos/mL o >10% bandas

Si tomamos en cuenta el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes con neutropenia febril, encontramos que al menos la leucopenia y la fiebre siempre están presentes. En un estudio en el que se calculó el número de criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (en pacientes con neutropenia febril al momento de la admisión hospitalaria) se observó que la mortalidad aumentaba en los pacientes con más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica a su admisión hospitalaria.²⁷ Ningún paciente en etapa II de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica murió (neutropenia y fiebre solamente), pero la mortalidad fue de 11.1% en los pacientes con tres criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y de 43.4% con cuatro criterios.

La tasa de progresión a choque fue de cero en pacientes con dos criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, de 2.7% con tres criterios y de 30.4% con cuatro criterios.

El tratamiento de los episodios febriles en el paciente neutropénico conlleva un elevado costo económico, tanto por la medicación administrada como por la estancia hospitalaria, lo que se traduce en detrimento de la calidad de vida del paciente.¹⁶ Las escalas para estratificación del riesgo tratan de clasificar a los pacientes en alto riesgo que requieren tratamiento intrahospitalario con antimicrobianos por vía parenteral y a los que están en bajo riesgo con la posibilidad de tratamiento ambulatorio por vía oral. Estas nuevas pautas de selección y tratamiento tienen ventajas claras:

- Mejor calidad de vida, al reducir el tiempo de hospitalización.
- Menor riesgo de infecciones nosocomiales con microorganismos multirresistentes.
- Menor ocupación de camas hospitalarias.
- Menor costo asistencial.

Sin embargo, también implican la pérdida del control directo del paciente durante la hospitalización y, con ello, la imposibilidad de detectar tempranamente complicaciones graves o reacciones adversas, la inadecuada respuesta al tratamiento o el incumplimiento de la prescripción por parte del paciente.¹⁶

Pacientes en alto riesgo

Con cualquiera de los siguientes criterios (basados en criterios clínicos de pruebas de estudios de evaluación de riesgo en pacientes neutropénicos febriles), se estiman en alto riesgo de complicaciones graves durante la fiebre y neutropenia y ameritan tratamiento intrahospitalario con antimicrobianos parenterales. Una puntuación MASCC 21 puede usarse para definir a los sujetos con alto riesgo mediante criterios de MASCC.²⁸

Se deben considerar pacientes en alto riesgo a aquéllos con:

- Neutropenia profunda (cuenta absoluta de neutrófilos <100 células/mm³) prevista por más de siete días.
- Existencia de alguna comorbilidad que incluye, pero no se limita a:
 - Inestabilidad hemodinámica.
 - Mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución.
 - Causa síntomas gastrointestinales, como diarrea severa, incluidos dolor, náuseas y vómitos.
 - Alteraciones neurológicas o cambios en el estado mental.
 - Infección de catéter intravascular, especialmente del túnel.
 - Aparición de nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica subyacente.
- Evidencia de insuficiencia hepática (concentraciones de aminotransferasa >5 valores normales).
- Insuficiencia renal (definida como una depuración de creatinina < 30 mL/min).

Pacientes en bajo riesgo

Son los que manifiestan la neutropenia esperada, que se alivia al cabo de siete días, sin comorbilidad médica activa, así como función hepática y renal adecuadas y estables.^{9,29,30} Pueden ser tratados de manera ambulatoria con antimicrobianos por vía oral, aunque se recomienda evaluar los signos vitales al inicio del episodio febril para detectar signos de alarma (Figura 1).^{12,25,27}

Riesgo relativo a la enfermedad de base

El principal factor o predictor de riesgo es la duración y gravedad de la neutropenia. De esta

manera, se define como neutropenia de bajo riesgo a la que dura menos de siete días, de riesgo moderado, entre 7 y 14 días, y de alto riesgo cuando persiste más de 14 días (Cuadro 4). La duración de la neutropenia es sólo una parte de la evaluación de los factores de riesgo, como fue establecido en los estudios de Talcott y su grupo.²⁰

El número absoluto de monocitos también es un factor de riesgo independiente, así como la velocidad de instauración de la neutropenia. La duración y la intensidad de la neutropenia están determinadas por el tipo de enfermedad de base (tumor sólido vs neoplasia hematológica), estado de la enfermedad de base (actividad vs remisión) y tipo de quimioterapia recibida. Cuando se tratan linfomas o neoplasias sólidas, la duración media de la neutropenia no suele superar siete días; por el contrario, el tratamiento de inducción de pacientes con leucemia mieloide aguda conlleva periodos de neutropenia fácilmente superiores a 14-21 días (Cuadro 4). Además de condicionar la duración y la intensidad de la neutropenia, el tipo de enfermedad de base, el estado de ésta y la quimioterapia recibida son factores de riesgo independientes por los defectos inmunológicos asociados que provocan, así como la pérdida de barreras cutáneo-mucosas y la inmunodepresión celular y humoral. Estas alteraciones de la respuesta inmunitaria pueden incrementar el riesgo de infección y modificar el tipo de infección en un paciente neutropénico.^{2,17,20,26,31}

Las diferencias –según el tipo de enfermedad de base– se hacen más evidentes al considerar el tipo de riesgo, incidencia y gravedad de las infecciones halladas en los pacientes con leucemia y linfoma con respecto a los tumores sólidos. En estos pacientes, la población celular reside (por definición) dentro del sistema inmunitario y las células residuales estarán expuestas a quimioterapia agresiva, lo que conlleva una incidencia de infección mucho mayor y, en principio, más

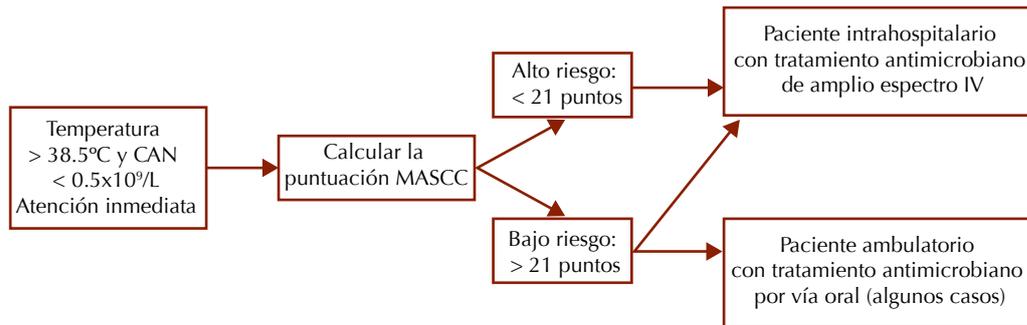


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la neutropenia febril. CAN: cuenta absoluta de neutrófilos. Adaptado de Marti, 2009.¹²

Cuadro 4. Factores de riesgo en relación con la enfermedad de base¹⁹

Alto	Riesgo Moderado	Bajo
Neutropenia >14 días	7-14 días	<7 días
Neoplasia hematológica	Tumor sólido	Tumor sólido
Neoplasia activa		Remisión
Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	Quimioterapia convencional
Comorbilidad significativa	Comorbilidad mínima	Sin comorbilidad
Inestabilidad clínica	Estable	Estable

grave. La esplenectomía que se realiza para el diagnóstico o el tratamiento del cáncer implica un déficit de inmunidad frente a determinados microorganismos, particularmente las bacterias encapsuladas, lo que se traduce en un riesgo elevado de infecciones graves por estas bacterias (Cuadro 5).^{2, 17,18}

Como norma general, los pacientes con enfermedad en estadios más avanzados o con enfermedad recurrente o resistente tienen mayor riesgo de infecciones y se consideran en riesgo más alto.^{12,17}

La radioterapia, la terapia citotóxica, los esteroides y otros agentes, como los análogos de purina (fludarabina), incluidos en algunos esquemas de

tratamiento de enfermedades hematológicas, provocan una alteración sustancial de la inmunidad celular.¹⁸

Cuadro 5. Factores predisponentes a infecciones³⁰

Neutropenia
<ul style="list-style-type: none"> • Interrupción de las barreras cutáneo-mucosas • punciones digitales • punciones venosas • aspirado de médula ósea • inserción de accesos venosos permanentes • Esplenectomía y asplenia funcional • Corticoesteroides y otros fármacos linfotóxicos • Trasplante de progenitores hematopoyéticos • Inmunodeficiencia asociada con la neoplasia primaria • Enfermedad en etapa avanzada • Neoplasia hematológica resistente • Desnutrición

Las complicaciones infecciosas son más probables en los pacientes con tratamiento inmunosupresor previo y en quienes el tratamiento no controla la enfermedad. La quimioterapia y la radioterapia inducen cambios radicales en la piel (alopecia, alteración en la producción de sudor, descamación), en las mucosas (mucositis, alteración del pH) y en la flora habitual (vacío ecológico, que permite que otros microorganismos ocupen las superficies celulares vacantes, traslocación bacteriana) que favorecen la invasión de microorganismos y, por tanto, la infección. Por ello, la mayor parte de las infecciones surge luego de la invasión por microorganismos comensales de la piel, la mucosa orofaríngea y la luz intestinal.^{12,17,32}

La piel y las mucosas son la primera línea de defensa frente a la invasión microbiana. La piel y la superficie mucosa del aparato digestivo y respiratorio están colonizadas por una variedad de microorganismos que constituyen un nicho ecológico que ayuda a mantener su función e integridad. Los cambios en las mucosas siguen un curso paralelo a la neutropenia; alcanzan su mayor intensidad en el nadir de la neutropenia (y de la trombocitopenia) y se recuperan con la regeneración medular, lo que convierte a este periodo en el de máximo riesgo.

Además, estos cambios pueden interferir con el estado nutricional del paciente y con la biodisponibilidad de los fármacos, entre ellos los antibióticos administrados en la profilaxis o el tratamiento (quinolonas, itraconazol, etcétera).

El uso de catéteres supone una solución de continuidad y, por tanto, un medio de acceso directo de los microorganismos al espacio intravascular a través de la interfaz catéter-piel-tejido subcutáneo o, bien, a través de la conexión (vía intraluminal) según la duración del catéter y el uso de éste. La presencia de un cuerpo extraño y la capacidad de algunos microorganismos de

producir biopelícula dificultan la erradicación de estas infecciones, lo que obligará en algunos casos a retirar el dispositivo intravascular (Cuadro 5).³⁰

Otros factores de riesgo que cabe tener en cuenta a la hora de la evaluación de un episodio febril son la administración de antibióticos en la profilaxis o los tratamientos previos (posibilidad de alterar la microflora del paciente y seleccionar microorganismos resistentes), infecciones previas y la epidemiología local.³²

Comorbilidades

En diversos estudios se logró establecer los factores relacionados con mayor riesgo de neutropenia febril, mismos que podemos clasificar de la siguiente manera:

- 1) Relacionados con el paciente:
 - a. Edad (mayores de 65 años).
 - b. Estado de salud previo del paciente (ECOG >2).
 - c. Estado nutricional (albúmina < 3.6 g/L)
 - d. Aparición de neutropenia febril en el primer ciclo de quimioterapia (cuatro veces más riesgo en los siguientes ciclos de quimioterapia).
 - e. Anemia (Hb <12 g/dL)
 - f. Infiltración de la médula ósea por la enfermedad.
 - g. Heridas o infecciones activas.
 - h. Comorbilidades (hipotensión, deshidratación, insuficiencia renal, respiratoria o hepática, alteración del nivel de conciencia, etcétera).
- 2) Relacionados con la neoplasia
 - a. Tipo de neoplasia (leucemias vs linfomas o neoplasias sólidas).
 - b. Estadio clínico inicial de la enfermedad.

- c. Estado de la enfermedad (enfermedad activa, inicial, recaída, resistente).
 - d. Respuesta de la enfermedad al tratamiento.
3. Relacionados con el tratamiento
- a. Riesgo mayor de neutropenia febril si se administran:
 - I. Antraciclinas a dosis ≥ 90 mg/m².
 - II. Cisplatino a dosis ≥ 100 mg/m².
 - III. Ifosfamida a dosis ≥ 9 g/m².
 - IV. Ciclofosfamida a dosis ≥ 1 g/m².
 - V. Metotrexato a dosis > 1 g/m².
 - VI. Etopósido a dosis ≥ 500 mg/m².
 - VII. Citarabina a dosis ≥ 1 g/m².
 - VIII. Alta densidad de dosis (CHOP 14).
 - IX. Antraciclina + taxano \pm ciclofosfamida o antraciclina + gemcitabina en el tratamiento del cáncer de mama.
 - X. Intensidad de la dosis (si se administra más de 85% de las dosis y esquema)
 - XI. Intensidad y duración de la mucositis.¹¹

Riesgo relativo al proceso infeccioso

Otra parte del análisis de decisión está determinada por el proceso infeccioso en sí. Debemos tener en cuenta si la adquisición fue intrahospitalaria, que tiene mayor riesgo que la adquisición comunitaria. Asimismo, debemos distinguir entre el síndrome febril de origen desconocido (es decir, no documentado en términos clínicos ni microbiológicos) vs el síndrome febril con filiación clínica o microbiológica. En este caso, el riesgo estará determinado por la entidad clínica (la neumonía clínicamente detectada implica un riesgo elevado) o por la patogenicidad del microorganismo responsable.

Esquemas de quimioterapia y el riesgo de neutropenia febril³³⁻³⁵

Se excluyen en estos cuadros los esquemas de tratamiento de leucemias agudas, en especial la mieloblástica aguda y los esquemas de acondicionamiento para trasplantes alogénicos y autólogos de progenitores hematopoyéticos, porque el riesgo de neutropenia febril es bastante mayor a 20% (Cuadro 6).

Abordaje diagnóstico

El éxito en el tratamiento de la neutropenia febril requiere su reconocimiento clínico y la implementación de acciones terapéuticas eficaces ante una infección potencial con morbilidad y mortalidad altas.

Es de vital importancia alertar a los pacientes con riesgo potencial de neutropenia febril (tratamientos inmuno y mielosupresores) acerca de la vigilancia que deben seguir como pacientes externos de los síntomas de alerta, como fiebre, así como proporcionarles instrucciones por escrito de cuándo y cómo acudir al servicio médico para el diagnóstico e implementación terapéutica oportunos.

Un hecho importante en el paciente con neutropenia febril es establecer el diagnóstico, porque esta condición es una urgencia médica.³⁶⁻³⁹

Aspectos a considerar

Es relevante tener en cuenta⁴⁰ que en los pacientes neutropénicos:

1. La fiebre es un signo sensible y específico de infección, frecuentemente único, y que muchas veces otros signos clínicos propios de este cuadro pueden estar ausentes.

Cuadro 6. Quimioterapia y riesgo de neutropenia febril³³⁻³⁵ (Continúa en la siguiente página)

Quimioterapia	Riesgo
<ul style="list-style-type: none"> MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel y trastuzumab 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> ACT (doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel) Doxorubicina y docetaxel Doxorubicina y paclitaxel TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida) 	
<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel, doxorubicina y fluoracilo 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona) 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> Doxorubicina y gemcitabina 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> CFAR (ciclofosfamida, fludarabina, alemtuzumab y rituximab) 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) RICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido) CHOP-14 (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona con o sin rituximab) MINE (mesna, ifosfamida, novantrone y etopósido) DHAP (dexametasona, cisplatino y citarabina) ESHAP (etopósido, metilprednisolona, cisplatino y citarabina) HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona) más rituximab 	
<ul style="list-style-type: none"> Combinación basada en dacarbazina (dacarbazina, cisplatino y vinblastina) 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> Combinación basada en dacarbazina (dacarbazina, cisplatino y vinblastina) más interleucina 2 e interferón alfa 	
<ul style="list-style-type: none"> Globulina antitimocito, ciclosporina 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> Decitabine 	
<ul style="list-style-type: none"> Topotecan, paclitaxel, docetaxel 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> MAID (mesna, doxorubicina, ifosfamida y dacarbazina) o doxorubicina 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> Topotecan 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> VeIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino) VIP (etopósido, ifosfamida y cisplatino) BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino) 	>20%
Gemcitabina y docetaxel	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel cada 21 días 	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> Epirubicina Epirubicina más ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo CMF clásico (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo) AC (doxorubicina y ciclofosfamida) más docetaxel secuencial AC (doxorubicina y ciclofosfamida) más docetaxel secuencial y trastuzumab FEC (fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) más docetaxel secuencial Paclitaxel cada 21 días Vinblastina 	
<ul style="list-style-type: none"> Cisplatino y topotecan 	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> Topotecan Irinotecan 	
<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX (fluorouracilo, leucovorin y oxaliplatino) 	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> Irinotecan y cisplatino 	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> Epirubicina, cisplatino y fluorouracilo Epirubicina, cisplatino y capecitabine 	
<ul style="list-style-type: none"> ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) 	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> Stanford V (mecloretamine, doxorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona) 	

Cuadro 6. Quimioterapia y riesgo de neutropenia febril³³⁻³⁵ (Continuación)

Quimioterapia	Riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina) • EPOCH más quimioterapia intratecal • ACOD (CHOP modificado: doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) • GDP (gemcitabina, dexametasona y cisplatino) • GDP (gemcitabina, dexametasona y cisplatino) más rituximab • FM (fludarabina y mitoxantrone) • CHOP más rituximab, incluyendo regímenes con doxorubicina liposomal o mitoxantrone sustituyendo doxorubicina 	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino y paclitaxel • Cisplatino y vinorelbina • Cisplatino y docetaxel • Cisplatino e irinotecan • Cisplatino y etopósido • Carboplatino y paclitaxel • Docetaxel 	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatino y docetaxel • Cabazitaxel • Etopósido y carboplatino • Etopósido y cisplatino • Docetaxel 	10 a 20%

2. Las infecciones no tratadas, especialmente las causadas por bacilos gramnegativos, causan mortalidad elevada.
3. El riesgo de infección tiene relación directa con la neutropenia, el tiempo en establecerse, su severidad y la duración de la misma. La recuperación del número de neutrófilos es un factor crítico en respuesta a la superinfección.
4. Es necesario tener en cuenta la variabilidad de los gérmenes; de ahí la importancia de un diagnóstico microbiológico oportuno y de conocer el espectro de sensibilidad antimicrobiana de acuerdo con cada institución.
5. El inicio del tratamiento antibiótico de amplio espectro deberá ser temprano.

Importancia

En la actualidad, el diagnóstico de neutropenia febril nos permite obtener datos clínicos necesari-

os para clasificar a los pacientes en bajo o alto riesgo (Cuadro 7) y, de esta manera, implementar medidas terapéuticas específicas más adecuadas y oportunas.⁴¹⁻⁴⁴

El paciente oncológico tiene mayor riesgo de infección por estar expuesto a múltiples variables, como la enfermedad de base, tipo de tratamiento al que es sometido, estado nutricional, procedimientos invasivos, hospitalizaciones frecuentes y prolongadas, posibilidad de colonización con gérmenes hospitalarios multirresistentes, administración de profilaxis antibiótica, tratamientos empíricos o la combinación de todos ellos. Las infecciones bacterianas aparecen durante los estadios más tempranos de la neutropenia.⁴⁵

Los pacientes con neutropenia febril están expuestos a una gran diversidad de agentes patógenos (bacterias, virus, hongos y protozoarios), cuya infección tiene relación con el tratamiento de la enfermedad de base, la susceptibilidad del paciente y la institución donde es tratado.

Cuadro 7. Riesgo de infección de acuerdo con enfermedad y tipo de tratamiento¹⁹

Riesgo	Enfermedad o tratamiento
Bajo	Neutropenia esperada <7 días Regímenes de quimioterapia estándar para el tratamiento de tumores sólidos
Intermedio	Neutropenia esperada entre 7 y 10 días Trasplante autólogo Linfomas Mieloma múltiple Leucemia linfocítica crónica Administración de análogos de las purinas: fludarabina, clofarabina, nelarabina, 2CdA
Alto	Neutropenia esperada ≥10 días Trasplante alogénico Quimioterapia de inducción o consolidación para el tratamiento de leucemia aguda Terapia con alemtuzumab

En la actualidad, los esquemas de quimioterapia son mucho más intensos, por lo que los periodos de neutropenia son más prolongados y frecuentes y los mecanismos de defensa natural (mucositis) resultan alterados; 50% de los pacientes con neutropenia febril tendrá una infección establecida u oculta.

Antes del decenio de 1960 se observaba un claro predominio de los gérmenes grampositivos (*Staphylococcus aureus*) como responsables de infecciones fatales en pacientes con leucemia aguda. Ésta disminuyó considerablemente en el decenio de 1970, pero los gérmenes gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp) aumentaron en frecuencia. Hoy día ha disminuido la frecuencia de estos últimos, pero resurgieron los cocos grampositivos (*S. aureus* y *Streptococcus* sp) debido al uso de catéteres de larga estancia (Hickman, Port-a-Cath, PICC, etc.) y al mayor daño de las mucosas por los esquemas terapéuticos administrados.

Las bacterias grampositivas causan 45 a 70% de las infecciones documentadas y la mayor parte son bacteriemias. En cuanto a la agresividad, las infecciones por *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Enterococcus* sp o *Corynebacterium jeikeium* son menos agresivas; las producidas por *S. aureus*, *S. viridans* y *S. pneumoniae* pueden ocasionar cuadros de infección fulminante con amenaza para la vida.

En los últimos tiempos, se ha observado el aumento de infecciones por gérmenes poco habituales, como hongos (*Candida*, *Aspergillus*, etcétera), lo que se ha relacionado con la administración de antibióticos de amplio espectro, quimioterapia más agresiva con periodos de neutropenia prolongados y zonas endémicas donde son más frecuentes.

Las infecciones fúngicas suelen ocurrir más tardíamente y se producen, por lo común, como infección secundaria. De 80 a 90% son causadas por *Candida* sp y *Aspergillus* sp; el resto son producidas por otros hongos emergentes, como *Fusarium* sp, *Scedosporium* sp, *Mucorales*, etcétera. Asimismo, en algunos centros han surgido *Candida no albicans* resistente a azoles (*C. lusitanae*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis* y *C. guilliermondii*), muchos de ellos relacionados con la administración profiláctica de azoles.

Las infecciones por virus son la tercera causa de infección y pueden corresponder a infecciones primarias o reactivaciones. El herpes simple es el más frecuente y, generalmente, se relaciona con reactivación. Le siguen el virus de la varicela, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y herpes virus tipo 6. Durante la temporada invernal se puede identificar al virus de la influenza, sincicial respiratorio, parainfluenza y adenovirus.

Los parásitos son menos frecuentes, aunque se deben considerar (*Strongyloides*, *Toxoplasma*

gondii, *Cryptosporidium*, *Trypanosoma cruzi*).
Cuadro 8

En los últimos años se ha descrito la emergencia de microorganismos habituales, pero con cambios en los patrones de resistencia, como enterococo resistente a vancomicina, *S. aureus* resistente a meticilina, *S. grupo viridans* con alta resistencia a penicilina, bacilos gramnegativos productores de beta-lactamasas de espectro extendido y otros inusuales (*Leuconostoc*, *Micrococcus*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*).

Diagnóstico

Dada la neutropenia y la escasa respuesta inflamatoria, la fiebre puede ser la única manifestación clínica de infección y muchas veces los signos y síntomas clínicos no permiten predecir el agente etiológico, que frecuentemente puede ser múltiple.⁴⁶⁻⁵¹

Evaluación clínica

El abordaje diagnóstico del paciente con neutropenia febril deberá realizarse rápidamente con:

1. Evaluación clínica, que debe incluir historia clínica y examen físico.

2. Estudios de laboratorio, incluidos los de microbiología como de relevancia.
3. Estudios de imagen.
4. Contar con programas de aseguramiento de la calidad de las muestras que permitan la precisión y confiabilidad de los resultados, sobre todo en microbiología.

Finalidad

Debe ser determinar el estado clínico del paciente, detectar el (los) foco(s) infeccioso(s) y su probable origen y medir parámetros útiles para establecer el riesgo.

Historia clínica

Debe considerar los síntomas presentes, los antecedentes de infección (bacteriana o micótica) y los resultados de cultivos previos, así como la administración de medicación asociada (corticoesteroides, antimicrobianos profilácticos o empíricos, inmunosupresores), tipo de quimioterapia administrada, tiempo transcurrido desde la administración de la quimioterapia (estimar grado y duración de la neutropenia), comorbilidades, evaluación de la calidad de vida y escala ECOG.

Cuadro 8. Neutropenia y fiebre. Agentes causales frecuentes⁴⁰

Bacterias		Virus	Hongos	Parásitos
Grampositivas	Gramnegativas			
<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Herpes 1-2-6	<i>Candida</i>	<i>Cryptosporidium</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Klebsiella</i>	Citomegalovirus	<i>Aspergillus</i>	<i>Toxoplasma</i>
<i>S. α-hemolítico</i>	<i>Pseudomonas</i>	Virus de Epstein-Barr	<i>Mucor</i>	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Serratia</i>	Virus varicela zoster	<i>P. jirovecii</i>	<i>Strongyloides</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i>	Hepatitis C		<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>L. monocytogenes</i>	<i>Acinetobacter</i>	Rotavirus		
	<i>Salmonella</i>			
	<i>Haemophilus</i>			

Examen físico

Deberá realizarse al inicio y diariamente durante el tiempo de la neutropenia.

Deberá llevarse un registro preciso de la temperatura (fiebre) y evaluación hemodinámica (signos a considerar: presión arterial, frecuencia cardíaca y gasto urinario).

Es importante considerar que el paciente neutropénico tal vez no muestre hallazgos físicos importantes (o pueden ser mínimos) debido a la ausencia de respuesta inflamatoria. Entre ellos destacan fiebre, dolor o eritema como signos importantes.

Exploración física que deberá incluir:

- Piel y uñas (incluir áreas periungueales).
- Investigar el fondo de ojo, conjuntivas y soplos cardíacos.
- La cavidad oral (encías y tejido periodontal), la orofaringe, los senos paranasales, en los que se evaluará si hay mucositis, gingivo-estomatitis, úlceras, etcétera.
- Pulmón, en búsqueda de síndrome de consolidación.
- Abdomen, en búsqueda de signos clínicos de infección en esta zona.
- Linfadenopatías, sus características y hepatoesplenomegalia.
- Valorar los sitios de inserción de catéteres.
- Revisar heridas quirúrgicas y sitio de biopsias.
- Revisar la región perineal, perianal (ano-rectal) y perivaginal.
- Exploración neurológica y del fondo de ojo.
- Considerar infecciones invasivas con bacteriemia, apoyándose en la exploración del fondo de ojo o toma de cultivo de la médula ósea.

- Evaluar el estado nutricional.

Según la localización clínica del foco infeccioso, se debe sospechar el posible origen del agente patógeno implicado mediante diagnósticos diferenciales (Cuadro 9).

Laboratorio clínico

Deberá incluir: biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática completa, proteína C reactiva cuantitativa,⁵² electrolitos séricos, examen general de orina, cultivos de sangre, orina y secreciones, para hemocultivos, dos muestras de diferentes puntos (vena periférica y de cada lumen del catéter venoso central, realizar recuento de colonias-tiempo de desarrollo), estudios microbiológicos (esputo, lesiones cutáneas sospechosas, heces fecales), estudio de heces fecales en búsqueda de *Clostridium difficile*, serología para virus, TORCH (IgG e IgM), Epstein-Barr (IgG e IgM), procalcitonina sérica.⁵³

Estudios de imagen

Radiografía de tórax en dos planos y, de requerirse de acuerdo con los hallazgos clínicos, TAC de tórax.

En pacientes con síntomas abdominales o alteración en enzimas hepáticas realizar ultrasonido de abdomen y, de estar indicada, TAC de abdomen.

Se recomienda realizar TAC de los senos paranasales, sobre todo si existen datos clínicos relevantes relacionados con probable infección en estos sitios.

Estudios especiales de imagen

Como opción se podrán realizar estudios especiales, como:

Cuadro 9. Focos infecciosos más frecuentes al ingreso⁴⁰

Órgano o sistema	Bacterias	Virus	Hongos	Parásitos
Cavidad oral	<i>S. α-hemolítico</i> Anaerobios de la vía aérea superior	Herpes simple	<i>Candida albicans</i>	
Esófago		Herpes simple Citomegalovirus	<i>Candida albicans</i>	
Gastrointestinal	Grampositivos Gramnegativos Enterobacterias Anaerobios	Citomegalovirus Rotavirus	<i>Candida</i> sp	
Senos paranasales	Grampositivos Gramnegativos (en especial no fermentadores) Anaerobios de las vías aéreas superiores	Virus sincicial respiratorio Influenza Parainfluenza	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> <i>Hialohifomicosis</i> <i>Feohifomicosis</i>	
Vías respiratorias	Grampositivos Gramnegativos	Citomegalovirus Virus sincicial respiratorio Influenza Parainfluenza Adenovirus	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis Coccidioidomicosis	Toxoplasmosis pulmonar
Piel	<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> Grampositivos	Virus de herpes simple Virus varicela zoster	<i>Candida no albicans</i> <i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	<i>Sarcoptes scabiei</i>
Vías urinarias	<i>Enterococcus</i> Gramnegativos	Adenovirus Citomegalovirus	<i>Candida albicans</i> y no <i>albicans</i>	
Sistema nervioso central	<i>Streptococcus</i> Listeria	Virus del herpes simple Virus varicela zoster Citomegalovirus	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>	Toxoplasmosis <i>Trypanosoma cruzi</i> Amebas de vida libre

Gammagrafía con ubiquicidina.⁵⁴ Recientemente los péptidos antimicrobianos radiomarcados se han utilizado como radiofármacos para distinguir una infección bacteriana de un proceso inflamatorio estéril mediante las técnicas gammagráficas diagnósticas.⁵⁴

PET-CT. Recientemente se publicó la utilidad de utilizar PET-CT, ya que más de 50% de los pacientes con neutropenia febril tiene una infec-

ción establecida u oculta que puede amenazar su vida. El diagnóstico temprano y la administración de antimicrobianos de amplio espectro reducen la mortalidad.⁵⁵⁻⁵⁷

Control de calidad de las muestras

Los resultados de microbiología tienen una importancia capital en el diagnóstico y tratamiento

del paciente con neutropenia febril, por lo que es recomendable asumir programas que aseguren la calidad de las muestras, como:

Normas generales para la obtención y el transporte de las muestras microbiológicas

- Realizar el examen directo de los materiales procesados.
- Jerarquizar cualquier tipo de germen aislado independiente sobre el recuento de colonias.
- No olvidar que la reacción inflamatoria en estos pacientes puede ser escasa.
- Evitar la contaminación de material obtenido con la flora saprófita autóctona del paciente.
- Que la muestra tomada sea representativa del proceso infeccioso identificado, obtener un volumen adecuado para estudio microbiológico completo.
- De ser posible, tomar las muestras antes del inicio del tratamiento antimicrobiano.
- Utilizar recipientes estériles para la muestra.
- Enviar las muestras al laboratorio para su proceso inmediatamente después de ser tomadas.
- Anexar la información clínica relevante al bacteriólogo que procesará las muestras.
- Enviar la muestra con datos completos: nombre, fecha de nacimiento, material, tipo de muestra, tipo de huésped, diagnóstico presuntivo y tratamiento antimicrobiano concomitante (Figura 2).⁵⁸

Administración de antibióticos en pacientes con neutropenia febril

De las infecciones bacterianas en el paciente con neutropenia grave y fiebre, 85% son causadas por seis gérmenes principales: tres

Neutropenia	
≥38.3° x 1 h o ≥38.3° x1 h + <500 CAN o <1,000 leucocitos	
Establecer índice MASCC	
Hemocultivos x2 (4 frascos)	Hemograma y química básica
Síntomas respiratorios: radiografía de tórax	
Síntomas urinarios, anomalías, citoquímico o catéter: urocultivo	
Diarrea: <i>C. difficile</i>	
Lesiones cutáneas: aspirado-biopsia	
Vesículas-úlceras en la piel y las mucosas: aspiración-virales	
Considerar estudios de garganta y nasofaríngeos durante epidemias	

Figura 2. Neutropenia febril.⁵⁸
CAN: cuenta absoluta de neutrófilos.

gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp y *Pseudomonas aeruginosa*) y tres grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* y *Streptococcus viridans*).⁵⁹ En México no son muchos los estudios que reportan cuáles son los gérmenes causantes de bacteriemia primaria en pacientes con neutropenia febril. Un reporte publicado en 2000 –en el que se incluyeron los episodios infecciosos en pacientes con neutropenia febril durante un periodo de 10 años– informó que la prevalencia de bacteriemia primaria fue de 57%, porcentaje en el que se encontraron los tres principales gérmenes aislados: *E.coli* (33%), seguido de estafilococos coagulasa negativo (29%) y *Klebsiella oxytoca* (16%).⁶⁰ En un estudio más reciente, en el que se incluyeron 85 pacientes con neutropenia febril, la bacteriemia primaria se documentó en 52% de los pacientes, con *S. epidermidis* como la principal bacteria aislada en 54% de los casos, seguida de *E.coli* en 12.5% y *S. aureus* en 8.3%.⁶¹ Por tanto, es importante conocer la

epidemiología y las resistencias bacterianas más importantes que reportan los centros hospitalarios de manera local.

Profilaxis antimicrobiana

Se define como la administración de tratamiento antimicrobiano, cuyo objetivo es prevenir complicaciones infecciosas.⁶² En el caso de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, la profilaxis bacteriana busca disminuir el número y gravedad de los episodios de neutropenia grave asociados con infección bacteriana o fúngica y, por consiguiente, disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas.⁶³

Las fluoroquinolonas son el grupo de antibióticos que se ha estudiado con más frecuencia, porque poseen amplio espectro contra gérmenes gramnegativos, tienen baja toxicidad, buena absorción oral y, por lo general, son bien tolerados.⁶⁴

Estudios de metanálisis y revisiones sistemáticas, que compararon profilaxis contra placebo, encontraron disminución en los episodios de fiebre, infección documentada y mortalidad.⁶⁵ Otro estudio de metanálisis que incluyó profilaxis con fluoroquinolonas mostró disminución del riesgo de la mortalidad de 48% y de la mortalidad relacionada con infección de 62%. También se encontró disminución de los episodios de fiebre en pacientes con infecciones clínicas y con infecciones documentadas microbiológicamente. Sin embargo, también hubo mayor frecuencia de eventos adversos con la administración de antibióticos, incremento en las bacteriemias por organismos resistentes a fluoroquinolonas, mayor colonización e infección por hongos, además de aumento de los costos.²¹

Existen estudios que combinan fluoroquinolonas con otros antibióticos con cobertura contra

grampositivos, sin mostrar efecto positivo en la mortalidad general, en la mortalidad asociada con infección, en los episodios febriles o en las infecciones documentadas clínica o microbiológicamente. No obstante, sí han condicionado más efectos adversos y suspensión del tratamiento.^{64,65}

La profilaxis antimicrobiana incrementa las infecciones por organismos resistentes, particularmente para el grupo de antibióticos que se administraron en la profilaxis. Las cepas bacterianas resistentes se diseminan fácilmente bajo presión selectiva de antibióticos.^{64,65}

En la actualidad, la profilaxis antimicrobiana con fluoroquinolonas está recomendada únicamente para pacientes que se espera cursen con neutropenia grave (<100 cel/mm³) durante siete o más días o en los que el esquema de quimioterapia implique mucositis grave.⁶⁵

No se recomienda profilaxis contra neutropenia menos grave o de menor duración;⁶² tampoco se recomienda en poblaciones en las que la resistencia de gramnegativos sea mayor de 20% para este grupo de fármacos.⁶⁵

Descontaminación intestinal selectiva

El término se utiliza para describir las intervenciones que se realizan para reducir la carga bacteriana intestinal con el objetivo de prevenir la colonización, el crecimiento excesivo de bacterias patógenas y preservar la flora anaerobia.²¹ Se ha administrado cotrimoxazol, neomicina, anfotericina B local, en ocasiones combinados con otro antibiótico que actúe a nivel sistémico; sin embargo, causan eventos adversos y tienen un espectro limitado de sensibilidad antibacteriana. No hay evidencia de que la administración de antibióticos no absorbibles tenga algún efecto benéfico en el paciente con neutropenia grave y fiebre.²¹

Tratamiento de la neutropenia febril grave

Los pacientes en alto riesgo deben hospitalizarse para recibir tratamiento antibiótico empírico intravenoso.⁹ Se deben iniciar los antibióticos durante la primera hora de ingreso del paciente al hospital, posterior a la toma de cultivos. Sin embargo, si se retrasa la toma de cultivos, no se debe retrasar el inicio de antibióticos.⁶⁶

El esquema antimicrobiano que se recomienda es monoterapia con agentes de amplio espectro con actividad contra *Pseudomonas*: cefalosporinas de tercera o cuarta generación (ceftazidima, cefepima), piperacilina-tazobactam o carbapenémicos (meropenem, imipenem-cilastatina).^{9,21,28,40,63,67-69}

Se debe elegir el esquema antimicrobiano de acuerdo con:

- a) La epidemiología y perfil de resistencia antimicrobiana que se conozca en cada centro hospitalario.
- b) Disponibilidad de los antibióticos.
- c) Costos.

Asociado con alguno de los fármacos mencionados se puede administrar un aminoglucósido. La ventaja es el sinergismo contra gérmenes gramnegativos y algunos grampositivos, con menor riesgo de resistencia. Se recomienda iniciar doble esquema en pacientes graves, con insuficiencia orgánica múltiple o que tengan una infección clínica que requiera la administración de otros antimicrobianos.^{40,67} Se recomienda prescribir aminoglucósido durante las primeras 72 horas, suspender en caso de que no se demuestre la existencia de bacilos gramnegativos y que el paciente muestre mejoría clínica.²¹

Como parte del tratamiento empírico inicial, no se recomienda la vancomicina u otros agentes con actividad contra grampositivos.^{9,21}

La vancomicina está indicada en las siguientes circunstancias:^{9,21,28,40}

- a) Crecimiento de gérmenes grampositivos en hemocultivos (aun antes de tener la identificación definitiva).
- b) Mucositis grave.
- c) Infecciones de piel o tejidos blandos.
- d) Sospecha de bacteriemia relacionada con catéter venoso central (escalofríos o fiebre posterior a la manipulación del catéter, celulitis o secreción purulenta en el sitio de inserción del mismo).
- e) Inestabilidad hemodinámica u otro dato de sepsis grave.
- f) Neumonía documentada radiográficamente.
- g) Colonización con *S. aureus* meticilino-resistente, *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina o *S. pneumoniae* resistente a penicilina.
- h) Administración de quinolonas como profilaxis.

Si se inició vancomicina u otro fármaco con cobertura contra grampositivos, se debe considerar suspender a las 48-72 horas si no existe evidencia de infección por estos gérmenes.⁹

Otros antibióticos que se pueden prescribir asociados con el esquema antimicrobiano empírico inicial son:

- Linezolid o daptomicina, en caso de aislamiento de *E. faecium* resistente a vancomicina.⁴⁰
- Metronidazol en pacientes con enteritis, abscesos perianales o sospecha de colitis neutropénica por *Clostridium difficile*.²⁹
- Clindamicina en pacientes con abscesos odontógenos o gingivitis necrotizante.²⁹

- Polimixina-colistina o tigeciclina en pacientes con aislamiento de *Klebsiella* sp productora de carbapenemasas.

Las dosis de antibióticos se desglosan en el Cuadro 10.

La evolución clínica puede dividirse en cinco escenarios clínicos y, de acuerdo con éstos, se deciden las recomendaciones a seguir (Figura 3).⁷⁰

1. Si el paciente tiene mejoría clínica, se mantiene sin fiebre durante más de 48 horas, no hubo gérmenes patógenos en los cultivos y hay incremento en la cuenta de neutrófilos (más de 500 cel/mm³), se pueden suspender los antibióticos y egresar al paciente.^{40,28}
2. Si el paciente tiene mejoría clínica, pero persiste con neutropenia grave y no se anticipa la recuperación medular pronta, se recomienda continuar el tratamiento

antimicrobiano por al menos 14 días, suspender y vigilar estrechamente la evolución clínica.⁶² El objetivo es reducir las complicaciones infecciosas.^{9,40}

3. Si el paciente tiene mejoría clínica, pero se documentó un proceso infeccioso (clínica o microbiológicamente), la duración del tratamiento antimicrobiano debe determinarse de acuerdo con el organismo aislado y el sitio de infección. En caso de bacteriemias, infecciones de tejidos blandos y neumonías, el tiempo óptimo es de 10 a 14 días.²¹ Se recomienda recibir al menos cinco días de tratamiento antibiótico intravenoso. Si el paciente está en condiciones de ser egresado, podrá completarse el tiempo de tratamiento de manera ambulatoria.⁴⁰
4. Si el paciente persiste con fiebre, pero se mantiene clínicamente estable y los resultados de los cultivos tomados al ingreso son negativos, no es necesario

Cuadro 10. Antibióticos y dosis para pacientes con función renal normal*⁶⁸

Clase	Tipo [§]	Dosis
Cefalosporinas	Ceftazidima	1-2 g c/8 h
	Cefepima	1-2 g c/12 h
Penicilina antipseudomonas	Piperacilina-tazobactam	4.5 g c/6-8 h
Carbapenémicos	Imipenem	500 mg-1 g c/6-8 h
	Meropenem	1 g c/8 h
	Ertapenem [¶]	1 g c/24 h
Aminoglucósidos	Amikacina	15 mg/kg de peso (dosis máx/día 1.5 g)
	Gentamicina	3-5 mg/kg de peso
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	400 mg c/12 h
	Levofloxacina	500 mg c/24 h
Otros	Vancomicina	1 g c/12 h
	Metronidazol	500 mg c/6-8 h
	Clindamicina	600 mg c/6-8 h
	Claritromicina	500 mg c/12 h
	Linezolid	600 mg c/12 h

* Ajustar la dosis de manera individual para cada fármaco en caso de función renal por debajo de 50 mL/min.

[§] La vía de administración es intravenosa.

[¶] Se puede administrar vía intramuscular.

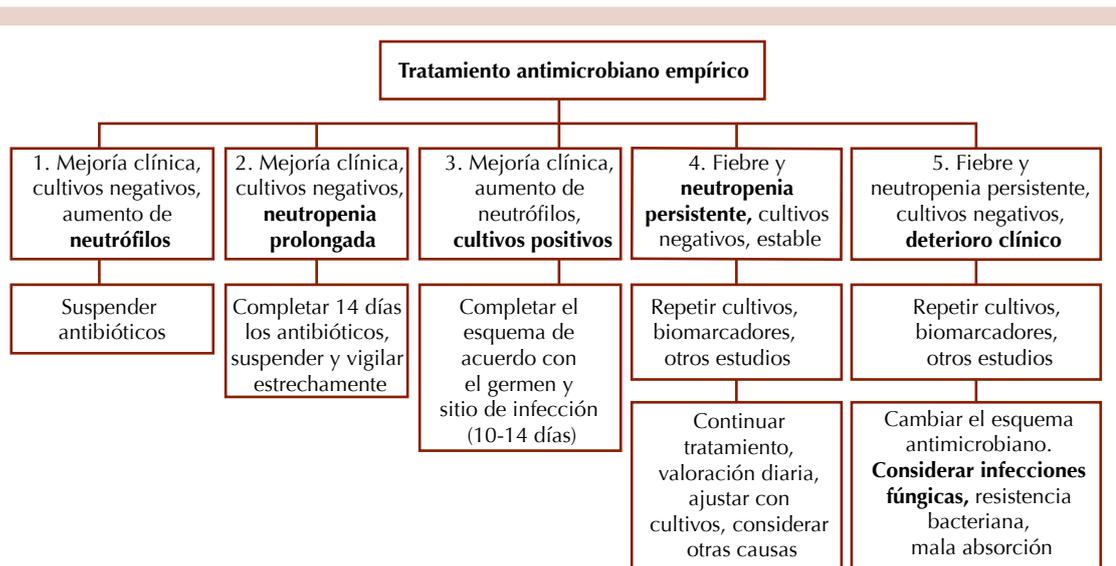


Figura 3. Algoritmo sugerido para el tratamiento antimicrobiano del paciente con neutropenia grave. Escenarios clínicos.⁷⁰

cambiar el tratamiento empírico en los primeros tres a cinco días del mismo, pero sí se recomienda repetir cultivos de sangre, biomarcadores y realizar otros estudios diagnósticos que se requieran de acuerdo con los datos clínicos, incluidos los estudios de imagen, como la tomografía de tórax y abdomen.^{9,28,40} Es muy importante la evaluación clínica diaria, ajustar el esquema antibiótico de acuerdo con los resultados de estudios de laboratorio e imagen y considerar otras causas no infecciosas que puedan producir fiebre (relacionada con fármacos, trombosis, actividad tumoral, reabsorción de hematomas).⁹

En caso de persistir con fiebre asociada con deterioro clínico, debe valorarse el cambio de antibióticos, previo a realizar cultivos de sangre, biomarcadores y otros estudios diagnósticos que se requieran de acuerdo con la clínica del paciente (por ejemplo, tomografía de tórax y de abdomen).

Es muy importante considerar las infecciones fúngicas invasivas en los pacientes que persistan con neutropenia grave y fiebre después de cinco a siete días de tratamiento antimicrobiano sistémico e iniciar tratamiento antifúngico empírico²⁸ (ver tratamiento de infecciones fúngicas).

También hay que considerar que la dosis del antibiótico sea la adecuada, la posibilidad de que exista un foco infeccioso no resuelto, sobreinfección o bacterias resistentes (*S. aureus* meticilino-resistente, *Enterococcus* sp resistente a vancomicina, gérmenes gramnegativos productores de beta-lactamasas de espectro extendido y organismos productores de carbapenemasas (por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae*).^{9,40,63}

Inmunizaciones

La aplicación de vacunas antes del tratamiento oncológico condiciona una adecuada respuesta inmunológica, casi igual que en un paciente sano. Idealmente, deben evitarse durante los ciclos de quimioterapia.⁷¹

Vacuna antineumocócica

Por varios años, en Estados Unidos se recomendó la vacuna polisacárida 23-valente (PPSV23, Pneumovax®) para pacientes inmunodeprimidos; sin embargo, a partir de 2012 se ha recomendado también la vacuna conjugada 13-valente (PCV13, Prevnar 13®) para individuos mayores de 19 años con enfermedades de alto riesgo de infección neumocócica, incluido el cáncer.⁷²

Las recomendaciones actuales son:⁷²

En pacientes que no hayan recibido previamente vacuna antineumocócica se recomienda una dosis de PCV13, seguida de otra de PPSV23 ocho semanas después.

En pacientes que hayan recibido una o más dosis de PPSV23, aplicar una sola de PCV13, uno o más años después de la última aplicación de PPSV23.

Las dosis adicionales de PPSV23 deben aplicarse no antes de ocho semanas de la PCV13 y al menos cinco años después de la última dosis de PPSV23.

Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

Se recomienda para niños con leucemia y otras enfermedades malignas, quienes están en riesgo de contraer *Haemophilus influenzae* tipo b.⁷³

En comparación, los adultos con enfermedades oncológicas parecen no tener mayor riesgo, a menos que vayan a ser sometidos a trasplante de médula ósea.⁷³

- Los pacientes pediátricos que completaron su esquema de inmunización (incluida la dosis de refuerzo posterior al año de vida) no requieren dosis de refuerzo.

- Los pacientes que no fueron inmunizados deben recibir dos dosis de vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b. Los sujetos que no recibieron el esquema completo deben completar el esquema según las normas.
- Los pacientes no inmunizados previamente deben recibir dos dosis de vacuna.³²

Vacuna contra difteria, tosferina y tétanos

El refuerzo contra tétanos y difteria debe considerarse en todos los pacientes con cáncer. El refuerzo consiste en toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y pertussis acelular, que debe ser administrado con intervalos de 10 años durante toda la vida (Figura 3).⁷⁴

Tratamiento con antifúngicos en pacientes con neutropenia febril

Las micosis que pueden afectar al paciente neutropénico pueden ser múltiples; sin embargo, las más frecuentes se dividen en dos:

1. Por hongos levaduriformes o levaduras. La más importante es la candidosis, ocasionada por múltiples especies del género *Candida*. En menor proporción ocurren otras infecciones por hongos levaduriformes, como *Trichosporon*, *Geotrichum*, *Saccharomyces*.⁷⁵⁻⁷⁷
2. Por hongos mohos o hifomicetos. Los principales son la aspergilosis y la mucormicosis (zigomicosis). En menor número encontramos dos grupos: hialohifomicosis o infecciones por hongos hialinos, en especial por hongos de tipo *Fusarium*, *Pseudallescheria* y *Paecilomyces* (entre otros), y las feohifomicosis por hongos negros o pigmentados, como las diversas especies de *Exophiala* spp.⁷⁸⁻⁸⁰

En general, el diagnóstico de estas infecciones se hace de manera rutinaria con dos tipos de pruebas: sencillas (que puede elaborarlas cualquier laboratorio) y especiales (elaboradas en laboratorios de alta especialidad). Es de suma importancia la toma de muestra de manera correcta, así como el transporte del material biológico, para evitar dar resultados erróneos.

Metodología diagnóstica

Candidosis

1. Toma de la muestra. Dependerá de la topografía clínica que se trate, para todos los fluidos y mucosas; su transporte es en medios de Stuart.
2. Para el caso específico de fungemia, y de ésta en especial candidemia, por ser la más frecuente, es necesario hacer tomas en medios para hemocultivos bacterianos con anticoagulante. De preferencia, la muestra debe transportarse de inmediato y evitar la coagulación.
3. Las muestras recibidas deben tomarse en medios con microperlas de cristal para la lisis. En caso de no contar con este tipo de medios, será necesaria la agitación (en vórtex) para el lisado celular.
4. Diagnóstico. En caso de candidosis, el diagnóstico debe establecerse mediante exámenes directos (KOH) y tinciones especiales (Gram, Giemsa, PAS, Papanicolaou). Si se observa parasitación de pseudohifas y blastoconidios, el diagnóstico es confirmatorio y sólo hay confusiones en casos ocasionados por *Candida glabrata*.
5. Para otro tipo de levaduras sólo se observan blastoconidios, por lo que se deberá correlacionar con el cultivo.
6. Cultivos. El aislamiento debe realizarse en los medios rutinarios, como Sabouraud, Biggy, y medios cromogénicos (CHROM-Candida®, Candiselect®, etc.). Las aisladas con más frecuencia en nuestro medio son *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. krusei* y *C. parapsilosis*, entre otras.
7. Pruebas bioquímicas y especiales de identificación. Se hacen pruebas bioquímicas y se pueden utilizar los medios comerciales, como sistemas API®, Vitek®, Microscan®.
8. Pruebas de susceptibilidad. Con las levaduras aisladas es necesario hacer pruebas de sensibilidad o susceptibilidad de las cepas. Se pueden hacer mediante sensidiscos (cualitativa) o por la medición de la concentración mínima inhibitoria (cuantitativa).
9. Determinación de β -glucanos. Es una prueba sérica de gran utilidad, en particular para los casos en los que los cultivos son negativos o para pruebas presuntivas.
10. Formación de biopelículas en catéter central. Las cepas de *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* son las más frecuentes.^{65,75,78-85}

Aspergilosis

1. Toma de muestra. Debido a que la mayor parte de los casos son pulmonares, se prefiere el lavado bronquialveolar, el esputo inducido y, con menos frecuencia, el esputo simple. Las muestras se envían en medios de transporte.
2. Los cultivos deben realizarse en medios rutinarios para el aislamiento de hongos. Es importante hacer cultivos seriados, con por lo menos tres aislamientos, debido a que estos hongos comúnmente pueden ser contaminantes (del medio ambiente y las vías respiratorias altas).
3. Diagnóstico. El desarrollo de las colonias se hace mediante exámenes en fresco y tinciones para observar dos tipos de parasitaciones. En los casos invasivos con hifas tabicadas hiali-

nas, deben ser confirmadas mediante cultivos; mientras que en los casos saprofitos (pulmonares en cavernas) con cabezas aspergilaes, los cultivos confirman la especie. Las especies más frecuentes son *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus* y *A. nidulans*, entre otras.

4. Determinación de galactomananos. Ésta es la prueba inmunológica que determina el antígeno aspergilar o galactomanano. Tiene alta sensibilidad, pero baja especificidad. Es muy útil en los casos en que no se obtiene cultivo. En especial, es una prueba sumamente efectiva para identificar los aspergilomas pulmonares o de otra localización, donde los cultivos por lo regular son negativos. La prueba es tipo ELISA de doble *sándwich* y su punto de corte es de 0.5 ng/mL. Se deben considerar algunos falsos positivos (ingestión de cereales o de otros alimentos, así como la administración de antibacterianos orales).^{79,80,86,87}

Mucormicosis (zigomicosis)

1. La toma de muestra y su transporte son similares a los de la aspergilosis, con los mismos criterios.
2. Diagnóstico. Se realiza mediante exámenes en fresco y tinciones para observar dos tipos de parasitaciones. En los casos invasivos con hifas cenocíticas hialinas dicotómicas deben ser confirmadas mediante cultivos, con identificación de sus formas de reproducción. Todos los casos deben confirmarse mediante cultivos repetidos y correlacionarse con la observación parasitaria. Las especies más frecuentes son *Rhizopus oryzae*, *Mucor circinelloides* y *Lichtheimia corymbifera*, entre otras.^{78,81,86}
3. Las pruebas de galactomananos y β -glucanos son negativas en este tipo de infecciones.

En general, el diagnóstico de los casos de feohifomicosis y hialohifomicosis se hace de manera similar que el de los casos de aspergilosis y mucormicosis. La identificación de las especies dependerá de los agentes causales aislados.^{78,86}

En el Cuadro 11 se muestra la sensibilidad y especificidad de todas las pruebas de diagnóstico con base en nuestra experiencia.⁸⁶

Cuadro 11. Pruebas de diagnóstico⁸⁶

Micosis	Sensibilidad	Especificidad
Candidosis	95%	90%
Aspergilosis	90%	80%
Mucormicosis	97%	90%
Feohifomicosis	80%	70%
Hialohifomicosis	80%	70%

Tratamiento profiláctico

Se administra a pacientes en alto riesgo a fin de evitar infecciones fúngicas invasoras y sus consecuencias:

- Agentes antifúngicos para la piel y las mucosas. Para la piel se puede aplicar cualquier imidazólico tópico (crema) y para las mucosas se pueden administrar nistatina en solución, 4 millones de UI al día (CIII) o miconazol (2%) oral en gel (CIII).
- Fluconazol 400 mg/día vía oral o intravenosa (AII); no administrar en caso de candidosis resistente, por ejemplo, infecciones por *C. krusei* (intrínseca) o *C. glabrata* y *C. dubliniensis*, entre otras (adquiridas).
- Posaconazol 200 mg dos veces al día, vía oral (AII), para prevenir la probable infección por *Candida* y mucorales.
- Anfotericina B (*Aspergillus* y *Fusarium*) a dosis bajas o intermedias (CII). No debe prescribirse en casos de *A. terreus* o *C. lusitanae* (ambos con resistencia intrínseca).

- Voriconazol (*Candida* y *Aspergillus*) 200 mg cada 12 horas, vía oral o intravenosa (BIII).
- Caspofungina. En caso de candidosis, 50 mg/día y en pacientes pediátricos, dosis de 1 a 3 mg/kg/día.
- Micafungina. En caso de candidosis, 50 mg/día y en pacientes pediátricos, dosis de 1 mg/kg/día.^{9,11,88-95}

Crterios para considerar a un paciente en riesgo de infección fúngica

1. En general: paciente con neutropenia febril (>38.3°C y cuenta de neutrófilos <100 cél/mm³).
2. Para pacientes con candidosis: con más de siete días de fiebre y hemocultivos bacterianos negativos.
 - Con esofagitis sola o asociada con mucositis.
 - Hemocultivos positivos; determinación de B-glucanos o formación de biopelículas en catéter.
3. Para pacientes con aspergilosis, mucormicosis y otras hialo y feohifomicosis: con neutropenia prolongada y larga estancia hospitalaria.
 - Con sospecha neumológica (signo de halo, infección diseminada pulmonar).
 - Con foco clínico definido.
4. Para pacientes con criptococosis: datos de meningitis.

Tratamiento de la infección fúngica invasora

Terapia antifúngica empírica

Cerca de 20% de los pacientes con neoplasias hematológicas que tienen neutropenia prolongada y profunda padecerán una infección fúngica invasora, que en la mayoría de los ca-

sos será causada por *Candida* sp y *Aspergillus* sp. El tratamiento temprano de las infecciones fúngicas invasoras es esencial para disminuir la mortalidad asociada con ellas. Se recomienda indicar antifúngicos de manera empírica si la neutropenia y la fiebre persisten después de siete días de tratamiento antimicrobiano apropiado.⁷⁸ El antifúngico a prescribir como tratamiento empírico debe tener actividad demostrada contra los hongos con mayor probabilidad de infectar a estos pacientes, como *Candida* sp y *Aspergillus* sp.

- Anfotericina B. Ha sido el antifúngico de elección durante muchos años, pero su nefrotoxicidad y las reacciones relacionadas con su infusión limitan su prescripción. Las fórmulas lipídicas y de dispersión coloidal de anfotericina B han demostrado mejor tolerancia y menor toxicidad.
- Caspofungina. Es una buena alternativa de primera elección contra infecciones por *Candida* sp y *Aspergillus* sp, con mejor tolerancia y menos efectos tóxicos. Se puede combinar con otros antifúngicos, como los azoles, con los que muestra sinergia muy efectiva.
- Anidulafungina. Ha demostrado buena acción en casos de candidemia y candidosis invasiva. Es superior a los triazólicos (fluconazol e itraconazol) y tiene buen perfil de seguridad.
- Micafungina. Es una buena alternativa de primera elección contra infecciones por *Candida* sp, con buena tolerancia y menos efectos tóxicos. Se puede combinar con otros antifúngicos, como los azoles, con los que muestra sinergia efectiva; no existe en México.
- Fluconazol. Es activo contra levaduras, con excepción de *C. krusei* y algunas cepas de *C. glabrata* y *C. dubliniensis*. Tiene nula actividad contra hongos filamentosos. En pacientes con trasplante de

células progenitoras hematopoyéticas ha mostrado gran eficacia.

- Itraconazol. Es de gran utilidad contra infecciones endémicas por *Histoplasma capsulatum*.
- Posaconazol. Tiene respuestas similares a las de la anfotericina B. Es activo contra candidosis, mucormicosis y otras hialohifomicosis y feohifomicosis; pero es menos activo en casos de aspergilosis. Su administración es oral (suspensión) y requiere lípidos para su absorción.
- Voriconazol. La información científica disponible arroja resultados debatibles, porque es superior a la anfotericina B en pacientes con mayor riesgo de infecciones fúngicas invasoras (como pacientes con leucemia en recaída y sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas).^{9,49,89,91} Cuadro 12

El tratamiento antifúngico debe mantenerse de acuerdo con la respuesta clínica del paciente, los parámetros de medición del alivio de la enfermedad y la recuperación de la cuenta de neutrófilos. En algunos casos puede prolongarse, incluso, durante 14 días.

En algunos pacientes será necesario establecer tratamiento preventivo antifúngico secundario cuando se prevé un nuevo episodio de neutropenia severa y prolongada con el antecedente de infección fúngica en tratamientos previos.

Por último, la combinación de medicamentos antifúngicos ha mostrado algunos resultados favorables, como anfotericina B con fluconazol y caspofungina con fluconazol, aunque deberán tenerse en cuenta los efectos adversos que puedan sobrevenir.^{91,93}

Cualquiera de los medicamentos orales puede conllevar interacciones medicamentosas (Figura 4).⁹⁶

Administración de antivirales en pacientes con neutropenia febril

Clínica

La mayor parte de las guías se enfocan en microorganismos bacterianos y micóticos en el estudio de la neutropenia febril, pero hacen poca referencia a las posibles causas virales. Los virus varían entre la segunda y la tercera causa de infección en el paciente con neutropenia febril.⁹⁷

Las infecciones por herpesviridae son comunes en pacientes con enfermedades malignas hematológicas y especialmente problemáticas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos o que reciben quimioterapia, a diferencia de pacientes con tumores sólidos, en quienes su frecuencia es baja. Las infecciones virales invasivas por herpesviridae son muy raras, pero muchas son secundarias a reactivación o virus latentes.⁹⁸ Los virus respiratorios, como rinovirus, virus sincicial respiratorio, metaneumovirus humano, bocavirus humano, parecnovirus, adenovirus, coronavirus y parainfluenza 1 y 2 no tienen un papel importante en la aparición de fiebre en el paciente con neutropenia, por lo que su búsqueda no es de utilidad.⁹⁹

El virus del herpes simple es el agente viral infeccioso más frecuente en pacientes con neutropenia febril y generalmente se relaciona con reactivación. Le siguen, en orden de frecuencia: varicela, citomegalovirus, de Epstein-Barr y herpes virus tipo 6; durante determinadas épocas de actividad viral se puede observar el virus de la influenza.¹⁰⁰

En el estudio clínico es importante conocer los agentes virales más comunes que infectan al paciente con neutropenia febril, según los sitios anatómicos, a fin de reconocer o buscar los síntomas o signos propios de cada agente infeccioso,

Cuadro 12. Tratamiento de infecciones micóticas en pacientes con neutropenia febril^{91-96,100}

Fármaco	Categoría	Dosificación	Espectro	Comentario
Fluconazol	AII	Adultos con función renal normal: 400 mg/día (IV/VO)	Actividad: <i>Candida</i> spp. Hongos dimórficos (<i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>C. posadasii</i>) y <i>C. neoformans</i>	Resistencia intrínseca de <i>C. krusei</i> . Resistencia variable de <i>C. glabrata</i> . No activo vs <i>Aspergillus</i> spp y mucorales
Itraconazol	AII	200-400 mg/día (VO)	Actividad: <i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp y hongos mohos poco frecuentes. Hongos dimórficos (<i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>C. posadasii</i>) y <i>C. neoformans</i>	Múltiples interacciones medicamentosas y contraindicado en pacientes con disfunción cardíaca sistólica
Voriconazol	BIII	Inicial: 6 mg/kg cada 12 h y sostenimiento: 4 mg/kg cada 12 h (IV) o 200 mg cada 12 h (VO)	Principal actividad: <i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp Menor actividad vs hongos dimórficos. Primera elección en aspergilosis invasiva	Escasa actividad frente a mucorales. Activo contra <i>C. krusei</i> y <i>C. glabrata</i>
Posaconazol	AII	400 mg/cada 12 h. Profilaxis: 200 mg/día	Actividad: <i>Candida</i> spp. Actividad vs varios mucorales Hongos dimórficos (<i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> (<i>C. posadasii</i>) y <i>C. neoformans</i>)	Datos no disponibles como tratamiento en candidosis y aspergilosis invasivas. Tratamiento solo o asociado con mucormicosis. Mayor indicación: profilaxis
Anfotericina B desoxicolato AnfB-D	CII	0.5-1.5 mg/kg/día; administrar con antipiréticos, antihistámnicos	Amplio espectro: <i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp y mucorales Hongos dimórficos y hongos mohos excepcionales. <i>C. neoformans</i>	Resistencia intrínseca de <i>A. terreus</i> y <i>C. lusitaniae</i> . Toxicidad renal e infusional
Anfotericina B liposomal	CII	3-5 mg/kg/día	Amplio espectro: <i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp y mucorales Hongos dimórficos y hongos mohos excepcionales. <i>C. neoformans</i>	Disminuye la toxicidad renal, comparada como AnfB-D
Caspofungina	CII	Inicial: 70 mg/día (IV). Mantenimiento: 50 mg/día (IV)	Actividad: <i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp. No efectiva vs otros mohos y hongos dimórficos	
Anidulafungina	CII	100 mg/día (IV). En casos de aspergilosis invasiva: hasta 150 mg/día	Actividad: <i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp. No efectiva vs otros mohos y hongos dimórficos.	
Micafungina	CII	Inicial: 200 mg/día. Sostenimiento: 100 mg/día	Actividad: <i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp. No efectiva vs otros mohos y hongos dimórficos.	

IV: intravenosa; VO: vía oral.

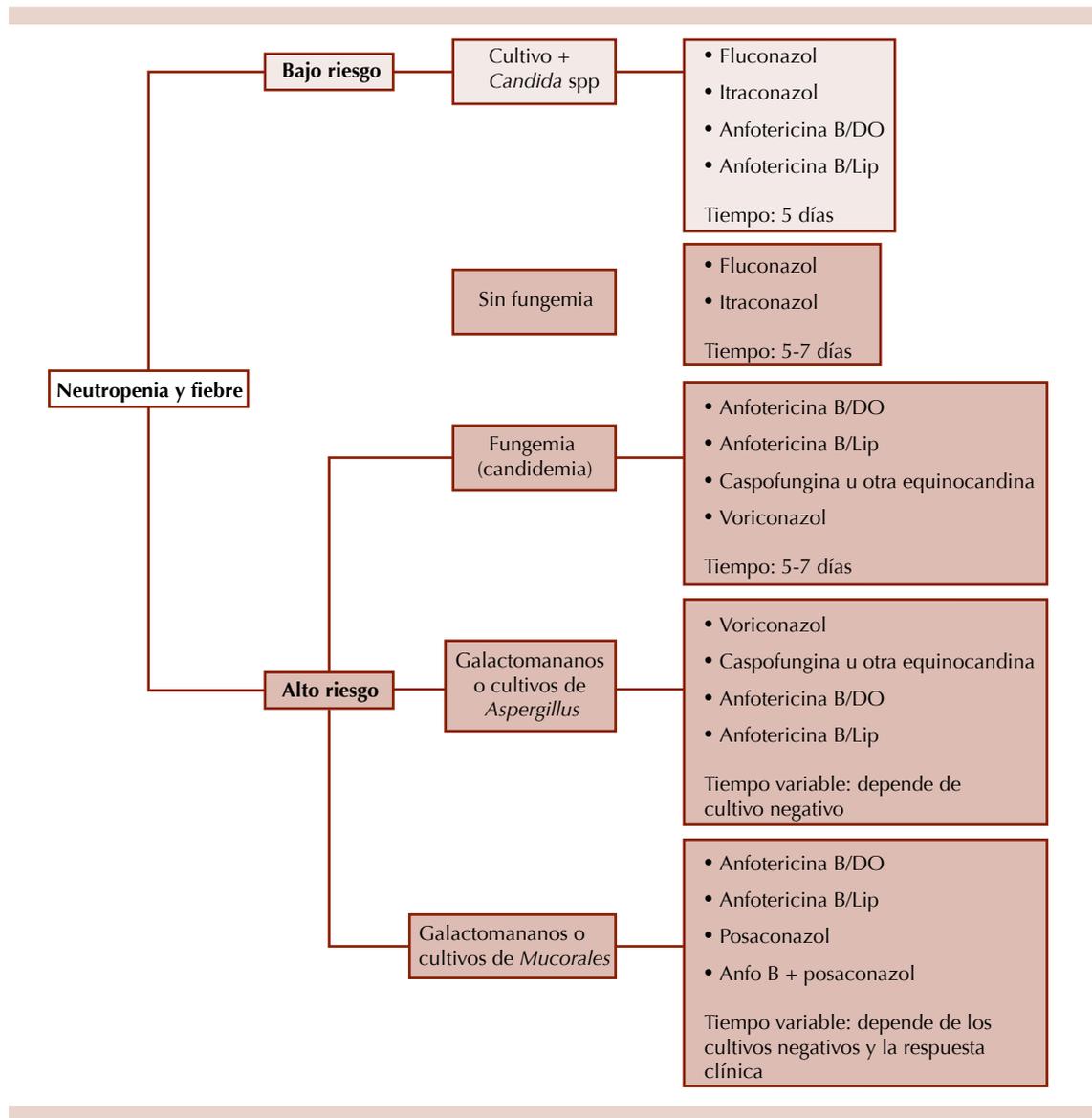


Figura 4. Riesgo de infecciones en receptores de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.¹⁵¹

así como para establecer los estudios de laboratorio complementarios y confirmatorios. Así, según su localización, los agentes virales más comunes son:

- En la piel, virus del herpes simple y varicela zoster.
- En la cavidad oral, virus del herpes simple.
- En el esófago, virus del herpes simple y citomegalovirus.
- En el aparato gastrointestinal, citomegalovirus y rotavirus.
- En el aparato respiratorio, citomegalovirus, virus sincicial respiratorio, influenza, parainfluenza y adenovirus.

- En el sistema nervioso central, citomegalovirus, virus del herpes simple y varicela zoster.
- En las vías urinarias, adenovirus y citomegalovirus.

De ahí la importancia de considerar una completa anamnesis y exploración del paciente neutropénico.¹⁰⁰

Deben considerarse los antecedentes personales patológicos con respecto a padecimientos virales, así como los antecedentes de infecciones virales de familiares o personas en contacto con el paciente neutropénico.

El paciente con neutropenia febril requiere un examen físico minucioso, por lo que es de primordial importancia insistir en los síntomas respiratorios altos y bajos, los datos clínicos de enfermedad hepática o intestinal y una revisión exhaustiva de las mucosas y la piel para descartar lesiones asociadas con infección viral.

Estudios de laboratorio y gabinete

Como estudios mínimos se recomienda realizar radiografías de tórax, tomografía axial computada de tórax y estudios de aerología para detectar anticuerpos antivirales, antígenos o genotipos virales por reacción en cadena de la polimerasa y cultivos específicos para virus. En todos los pacientes con neutropenia febril y síntomas respiratorios superiores (coriza o tos) deben realizarse estudios de laboratorio que incluyan la investigación del virus de la influenza, con hisopado nasal y nasofaríngeo.^{9,70,98,99}

Se debe realizar investigación del virus de la influenza AH1N1 en todos los pacientes con neutropenia febril que tengan síntomas respiratorios y además cursen con neumonía micótica.¹⁰¹

Deben realizarse estudios serológicos para los virus B y C de la hepatitis en los pacientes con antecedentes de hepatitis viral o de transfusiones múltiples o con prácticas de riesgo con probables portadores de virus de hepatitis. También deben investigarse los anticuerpos antiVIH 1 y 2 en todos los pacientes con neutropenia febril y hacer la prueba confirmatoria por Western-Blot, realizar estudios de serología para el virus de Epstein-Barr en todos los pacientes con hemopatía maligna de origen linfóide y estudios serológicos para el diagnóstico de los virus del herpes simple y varicela zoster en todos los pacientes con antecedentes de cuadros virales herpéticos o sospechosos de herpes.

Debe vigilarse la reactivación del citomegalovirus con la detección del antígeno CMV-PP65 o por reacción en cadena de la polimerasa.¹⁰² Hacer un estudio de procalcitonina en pacientes con neutropenia febril sin evidencia de infección focalizada es relativamente útil para diagnosticar infección viral. El resultado puede ser normal y no rebasar la concentración de 2 ng/mL; si se rebasa esta concentración implica un mal pronóstico. La procalcitonina es el único biomarcador capaz de diferenciar entre infecciones bacterianas y virales.^{30,103} Además, deben realizarse estudios radiológicos de tórax (telerradiografía o tomografía axial computada) en los pacientes con neutropenia febril y síntomas respiratorios.

Indicaciones de vacunas antivirales en el paciente con neutropenia febril

Recomendaciones generales de la aplicación de vacunas en el paciente con neutropenia febril:¹⁰⁰

No deben retrasarse los esquemas de vacunación. Si es posible, se debe iniciar la vacunación antes de que el paciente comience tratamiento de quimioterapia, radioterapia o trasplante de

células hematopoyéticas que condicionen inmunosupresión.

Los pacientes inmunosuprimidos no deben recibir vacunas de virus vivos atenuados. Las vacunas con virus inactivos, recombinantes, de subunidades polisacáridas conjugadas, los toxoides e inmunoglobulinas pueden ser administradas a todo paciente inmunodeprimido, aunque la respuesta puede ser subóptima. Las vacunas pueden ser menos eficaces durante el periodo de inmunosupresión; por ello, los pacientes vacunados durante este periodo o en las dos semanas previas al tratamiento inmunosupresor deben ser revacunados a los tres meses de finalizado el tratamiento inmunosupresor, cuando se haya restaurado la función inmunitaria.

Después de tres meses de finalizado el tratamiento inmunosupresor, los pacientes pueden recibir vacunas con virus vivos atenuados. La revacunación de una persona (luego de quimioterapia, radioterapia o trasplante de células hematopoyéticas) no es necesaria si la vacunación inicial se realizó dos semanas antes del tratamiento inmunosupresor. Las vacunas con virus vivos atenuados pueden administrarse a los pacientes con leucemia u otras neoplasias malignas después de tres meses de finalizada la terapia inmunosupresora antineoplásica, una vez que se ha recuperado la respuesta inmunológica, cuando la enfermedad de base que motivó la inmunosupresión está en remisión o bajo control.

Las inmunizaciones de todos los pacientes aptos para recibir trasplantes (sólido, de médula o de células madre) deben ser evaluadas estrictamente antes de la realización del trasplante. Los pacientes que se someten a trasplante deben recibir todas las vacunas antes de recibirlo. Los pacientes que reciben quimioterapia previa al trasplante de médula no pueden recibir vacunas con virus vivos atenuados.

Deberán repetirse los esquemas de vacunación con virus inactivados un año después del trasplante; después de los dos años de la inmunosupresión, los pacientes podrán recibir vacunas con virus atenuados siempre y cuando no haya enfermedad de injerto contra huésped. Los donantes de órganos o células hematopoyéticas deben recibir las mismas vacunas que los receptores; pueden recibir vacunas con virus vivos atenuados.¹⁰⁰

Vacuna antivariçela

Está contraindicada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o antineoplásico, a excepción de los paciente con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de mantenimiento; puede ser aplicada luego de tres meses de suspendida la quimioterapia de inducción a remisión de la leucemia.

Virus de la influenza

Se recomienda administrar la vacuna de la influenza trivalente con virus atenuados.^{11,65,104} La vacunación antiinfluenza debe ser anual para todos los pacientes con neutropenia febril y enfermedad oncológica en tratamiento de quimioterapia. La vacunación debe extenderse a contactos familiares o domiciliarios.^{11,70,104} El tiempo óptimo para la administración de la vacuna antiinfluenza es dos semanas previas a la administración de la quimioterapia o siete días después de la administración de ésta.^{9,70} Deben evitarse vacunas con virus vivos atenuados en pacientes que cursan con neutropenia grave, inmunosupresión o que reciban quimioterapia e incluso seis meses después del final del tratamiento antineoplásico y de la mejoría de la cuenta de neutrófilos.^{9,70} Los receptores de células hematopoyéticas responden mejor a la vacuna contra la influenza si ésta se aplica en los seis meses siguientes al trasplante.^{9,70} Se recomienda la inmunización contra influenza

estacional en todos los pacientes que reciben quimioterapia por enfermedad neoplásica que se someten a trasplante de células hematopoyéticas. La vacunación debe extenderse a toda la familia y los contactos que el paciente tenga en su lugar de residencia.^{9,11,65,70,104}

Vacuna anti-hepatitis B

Se debe aplicar al paciente oncológico con serología negativa para antígenos y anticuerpos del virus B de hepatitis. La dosis que se recomienda en estos pacientes es el doble de la dosis pediátrica (10 o 20 µg, según la presentación comercial).

Vacuna triple viral

Está contraindicada en los pacientes con enfermedad oncológica. Estos pacientes tienen alta mortalidad en caso de adquirir sarampión secundario a la vacunación con virus atenuados; esta vacuna puede aplicarse tres meses después de suspender la quimioterapia.

Vacuna antirrábica

Los pacientes con neutropenia febril expuestos al virus de la rabia deben ser vacunados y deben recibir de manera simultánea gammaglobulina antirrábica.

Profilaxis antiviral en el paciente con neutropenia febril:

En general, se puede establecer la necesidad de tratamiento profiláctico antiviral con base en el riesgo de padecer infección viral de acuerdo con los siguientes criterios:

- Riesgo bajo de infección viral: los pacientes con neutropenia de menos de siete días y que reciben quimioterapia estándar no requieren tratamiento profiláctico.

- Riesgo intermedio de infección viral: los pacientes con neutropenia de siete a diez días de evolución, los sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas, con linfoma, mieloma múltiple o leucemia linfocítica crónica o tratados con fludarabina, clofarabina, netarabina o 2-CDA requieren tratamiento profiláctico antiviral durante la neutropenia y 30 días posteriores al trasplante de células hematopoyéticas.
- Riesgo alto de infección viral: pacientes con neutropenia mayor de 10 días, sometidos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas, con leucemia aguda o que reciben alemtuzumab. La profilaxis antiviral debe administrarse durante la neutropenia y por lo menos 30 días posteriores al trasplante de células hematopoyéticas.^{10,91}

Tratamiento profiláctico contra virus del herpes simple y varicela zoster

Estos virus son los que se reactivan con más frecuencia durante la neutropenia febril.¹⁰²

La profilaxis está recomendada por exposición a varicela con aciclovir oral, a partir del quinto o séptimo día de la exposición, por un periodo de siete días; también se recomienda la administración de inmunoglobulina específica contra el virus varicela zoster o gammaglobulina por vía endovenosa.^{91,100,104}

Los pacientes con neutropenia febril y serología positiva para virus del herpes simple y varicela zoster –que estén en tratamiento con trasplante de células hematopoyéticas autólogo o alogénico o en tratamiento de quimioterapia para inducción a la remisión o en consolidación de la remisión de leucemia aguda– deben recibir profilaxis con aciclovir, famciclovir o valaciclovir durante el periodo de la neutropenia o hasta el

alivio de la mucositis y las lesiones herpéticas, hasta que las células CD4 sean iguales o mayores a 200/mm³ durante la neutropenia o incluso un año posterior al trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

Sin profilaxis se reactivan las infecciones por virus del herpes simple y varicela zoster en 37 a 57% de los pacientes que reciben quimioterapia intensa por neoplasias hematológicas y en 68 a 90% de los pacientes que se someten a trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Se observa reactivación del virus varicela zoster en 2.6% de los pacientes con leucemia mieloide crónica, en 10 a 15% de los pacientes tratados con fludarabina o alemtuzumab, en 25% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas y en 11 a 15% de los pacientes con mieloma múltiple que reciben bortezomib. Todos estos grupos de pacientes deben recibir profilaxis con aciclovir o valaciclovir.^{30,70,104,105}

En los sujetos con actividad herpética recurrente o con enfermedad de injerto contra huésped debe continuarse el tratamiento profiláctico con aciclovir incluso durante un año.^{9,70,103} Los pacientes con linfoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica o en tratamiento de quimioterapia con derivados de purinas tienen mayor posibilidad de infección por virus del herpes simple y varicela zoster y deberán recibir tratamiento profiláctico con aciclovir, famciclovir o valaciclovir durante el tiempo que dure la neutropenia.¹⁰⁵ Los sujetos que reciben tratamiento con inhibidores de proteosoma tienen mayor posibilidad de infectarse con el virus varicela zoster y deben recibir profilaxis con aciclovir, famciclovir o valaciclovir durante el tratamiento con el inhibidor de proteosoma.¹⁰⁵ Los pacientes que reciben alemtuzumab deben recibir profilaxis contra los virus del herpes simple y varicela zoster con aciclovir, famciclovir o valaciclovir durante un tiempo no menor a dos

meses después de la administración de alemtuzumab.^{102,105}

Los pacientes aptos para recibir trasplante autólogo de células hematopoyéticas deben recibir profilaxis con aciclovir, famciclovir o valaciclovir incluso 30 días después del trasplante autólogo de células hematopoyéticas.^{100,105} Las dosis de aciclovir recomendadas para tratamiento profiláctico son de 10 mg/kg tres veces al día, durante 5 a 14 días o 400 a 800 mg en dos o tres tomas al día, o valaciclovir a dosis de 500 mg dos a tres veces al día.¹⁰²

Virus de la influenza

La profilaxis está recomendada contra el virus de la influenza en:

- Brotes hospitalarios con circulación viral activa.
- En las primeras dos semanas posinmunización con virus atenuado e inmunosupresión o neutropenia.
- Cuando la inmunización está contraindicada.

La medicación profiláctica antiviral recomendada en algunos estudios es oseltamivir 75 mg c/24 horas, por un periodo de ocho semanas.^{11,65,100} En pacientes con cáncer y ante la sospecha o prueba de haber tenido exposición a contagio por virus de la influenza, debe administrarse un inhibidor de neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir) como profilaxis.^{11,65,104}

Citomegalovirus

Los pacientes que reciben alemtuzumab requieren profilaxis antiviral contra citomegalovirus, misma que debe prolongarse incluso dos meses después de la suspensión de alemtuzumab.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ En sujetos con trasplante alogénico de células hemotopoyéticas, si el receptor es negativo y

el donante es positivo para citomegalovirus, se indicará como tratamiento profiláctico ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir desde el acondicionamiento hasta uno a seis meses después del trasplante.^{100,105-107}

La dosis profiláctica de ganciclovir es de 5 mg/kg dos veces al día y la duración del mismo dependerá de la respuesta clínica del paciente. Después de 7 a 14 días de tratamiento se puede continuar con la misma dosis cada 24 horas; por vía oral la dosis recomendada es de 1 g tres veces al día.^{102,106}

Virus de la hepatitis B (VHB)

El paciente con neutropenia febril y evidencia de riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B o que se someta a tratamiento de quimioterapia por hemopatías malignas debe recibir profilaxis con lamivudina a dosis de 100 mg/d.^{11,102}

Los pacientes que reciben alemtuzumab o son susceptibles de recibir trasplante alogénico de células hematopoyéticas deben recibir tratamiento profiláctico contra el virus de la hepatitis B con los siguientes criterios:

- Si tienen infección latente o inactiva con antígeno de superficie del virus B (AgS-VHB) positivo o anticuerpos *anticore* del virus B positivo deben recibir profilaxis antiviral con adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina o tenofovir.^{65,105}
- Si el paciente cursa con infección activa por el virus de la hepatitis B debe considerarse la suspensión del trasplante alogénico de células hematopoyéticas y posponerlo hasta después de haber indicado tratamiento antiviral con adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina o tenofovir durante tres a seis meses y continuarlo seis a doce meses después del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. El virus de la hepatitis B puede reactivarse en los

siguientes dos años del trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en 60% de los pacientes sometidos a este procedimiento que tenían AgSVHB positivo al momento del trasplante.^{102,105,107}

En los pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos antiCD20 (rituximab u ofatumumab) o alemtuzumab y tienen AgSVHB positivo o *anticore* del VHB positivo deberán recibir profilaxis antiviral con adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina o tenofovir, misma que debe prolongarse seis a doce meses posteriores al tratamiento con los anticuerpos.¹⁰⁵

Las dosis recomendadas son: adefovir 10 mg cada 24 horas por vía oral durante un año, entecavir 0.5 mg cada 24 horas por vía oral, lamivudina 100 mg por vía oral cada 24 horas durante un año, tenofovir 300 mg cada 12 horas por vía oral.

Virus de la hepatitis C (VHC)

Los pacientes con linfoma y transaminasemia sin detección de anticuerpos anti-virus C de hepatitis deben estudiarse con reacción en cadena de la polimerasa para la detección de ARN del virus de la hepatitis C y en ellos se debe suspender rituximab, porque puede reactivar la infección por este virus.¹⁰⁸

Tratamiento empírico antiviral en el paciente con neutropenia febril

La administración empírica de antivirales generalmente no está indicada en el tratamiento de los pacientes con neutropenia febril;^{9,100} sin embargo, puede realizarse con las siguientes consideraciones:

Virus del herpes simple y varicela zoster

Los pacientes con neutropenia febril y lesiones orales o en las mucosas, de tipo vesicular, con

úlceras necróticas o con síntomas esofágicos deben recibir tratamiento empírico con aciclovir.¹⁰⁵

Virus de la influenza

Los pacientes con síntomas respiratorios y micosis pulmonar deben recibir tratamiento empírico contra la infección por virus de la influenza AH1N1, con oseltamivir o zanamivir, mientras se tienen los resultados de laboratorio y durante un periodo de cinco a diez días.^{70,101,105} Los pacientes con neutropenia febril expuestos a contagio por el virus de la influenza o con síntomas similares a ésta deben recibir tratamiento empírico con inhibidores de la neuraminidasa.^{9,70}

Se recomiendan, como tratamiento empírico contra la influenza en pacientes con neutropenia febril: oseltamivir 75 mg dos veces al día por vía oral durante cinco días o zanamivir 10 mg (dos disparos) inhalados dos veces al día durante cinco días.

Citomegalovirus

En los pacientes con síntomas retroesternales y esofágicos debe considerarse la necesidad del tratamiento empírico con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir.^{100,105} El ganciclovir, en aplicación empírica, se administra a dosis endovenosa de 10 mg/kg/día durante 14 a 21 días, o de 5 mg/kg dos veces al día durante 14 a 21 días y mantenimiento con dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa cada semana durante cinco a siete semanas o 1 g tres veces al día por vía oral.

Tratamiento antiviral en el paciente con neutropenia febril

Virus del herpes simple y varicela zoster

El tratamiento antiviral contra el virus del herpes simple y varicela zoster debe indicarse sólo si se demuestra infección viral activa.^{9,70}

El tratamiento de las formas graves de infección con virus del herpes simple y varicela zoster consiste en aciclovir endovenoso a dosis de 10 mg/kg cada ocho horas durante 14 a 21 días.

Ante la aparición del virus del herpes simple resistente a aciclovir se indicará foscarnet 180 mg/kg en tres dosis; también puede administrarse cidofovir. En pacientes en bajo riesgo puede prescribirse aciclovir o fanciclovir por vía oral.¹⁰ En pacientes con herpes zoster se administra aciclovir 800 mg cinco veces por día durante cinco a siete días o 10 mg/kg por vía intravenosa cada 8 horas durante siete días.¹⁰⁰

Virus de la influenza

La infección por este virus debe tratarse con inhibidores de la neuraminidasa.⁷⁰ Si hay exposición al virus de la influenza se recomienda el tratamiento con antivirales antiinfluenza (por ejemplo, oseltamivir o zanamivir) durante cinco días posteriores a la exposición, independientemente del estado de vacunación;⁷⁰ también se puede administrar amantadina 8 mg/kg/día o rimantadina 5 mg/kg/día contra influenza A o los fármacos inhibidores de la neuraminidasa, como oseltamivir y zanamivir.¹⁰⁰

El tratamiento antiviral contra la influenza debe iniciarse en las primeras 48 horas de la manifestación de los síntomas clínicos.⁷⁰ Las dosis recomendadas para el tratamiento contra la influenza son: oseltamivir 75 mg dos veces al día por vía oral durante cinco días o zanamivir 10 mg (dos disparos) inhalados dos veces al día durante cinco días.

Citomegalovirus

Ante una infección de este tipo se indicará ganciclovir endovenoso a dosis de 10 mg/kg/día durante 14 a 21 días, o 5 mg/kg dos veces al día durante 14 a 21 días; la dosis de mantenimien-

to es de 5 mg/kg vía intravenosa cada semana durante cinco a siete semanas o 1 g tres veces al día por vía oral.

En pacientes con afección pulmonar está indicada la gammaglobulina específica anticitomegalovirus.¹⁰⁰ El tratamiento con ganciclovir se puede continuar con la misma dosis cada 24 horas por vía oral; la dosis recomendada es de 1 g tres veces al día.^{102,106,107}

Virus de la hepatitis B

El tratamiento anti-VHB puede incluir los siguientes medicamentos y dosis:

- Adefovir: 10 mg cada 24 horas por vía oral durante un año.
- Interferón pegilado alfa-2-a: 180 mcg por vía subcutánea cada semana.
- Entecavir: 0.5 mg cada 24 horas por vía oral.
- Lamivudina: 100 mg por vía oral cada 24 horas durante un año.
- Tenofovir: 300 mg cada 12 horas por vía oral.

Virus de la hepatitis C

El tratamiento para pacientes con este virus incluye los siguientes medicamentos y dosis:¹⁰⁹

- Interferón alfa-2a: 3 millones de unidades por vía subcutánea o intramuscular, tres veces por semana durante 24 a 48 semanas.
- Interferón alfa-2b: 3 millones de unidades por vía subcutánea o intramuscular, tres veces por semana durante 48 semanas.
- Interferón alfa-2a pegilado: 180 mcg por vía subcutánea por semana durante 48 semanas.

- Interferón alfa-2b pegilado: 0.5 a 1.5 mcg/kg/semana, por vía subcutánea, durante 48 semanas.
- Los interferones pegilados pueden combinarse con ribavirina a dosis de 800 a 1,200 mg por día durante 24 a 48 semanas.

Parvovirus B19

La infección por este virus puede sobrevenir como causa de la neutropenia o de ser la causante de la neutropenia (más otras citopenias) y fiebre. Su tratamiento requiere la administración de inmunoglobulina intravenosa a dosis de 800 a 2,000 g/kg por curso, se requieren uno a cuatro cursos para lograr inactivar al virus.¹¹⁰

Administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes con neutropenia febril

Desde el decenio de 1960 se concluyó que la intensidad y duración de la neutropenia febril eran dos de los factores más importantes de infección severa.¹⁵

La neutropenia febril sobreviene después de la quimioterapia mielosupresora y se asocia con aumento de la morbilidad, la mortalidad y los costos y reducción y retraso de los tratamientos.¹¹¹ La hospitalización por neutropenia febril varía de 2% en las pacientes con cáncer de mama a 12% en los pacientes con linfoma.¹¹²

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos favorecen la recuperación de los neutrófilos, disminuyen el riesgo de infección, muerte, hospitalización, costos e incrementan la posibilidad de aplicar los tratamientos en dosis plenas y en los tiempos programados. Sin embargo, no hay evidencia de que influyan en la supervivencia global.⁹

Desde mediados del decenio de 1980 se ha estudiado cierto número de factores de crecimiento hematopoyético (incluidos los factores estimulantes de colonias de granulocitos), el de granulocitos y macrófagos y el de macrófagos.¹¹³

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos más prescritos son el filgrastim (recombinante no glucosilado), el lenograstim (recombinante glucosilado) y el pegfilgrastim (un derivado polietileno-glicol conjugado del filgrastim pegilado). El filgrastim y el lenograstim tienen el mismo efecto. El sargramostin es un factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos recombinante glucosilado y el molgramostim es otro factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos recombinante no glucosilado.¹¹⁴

La administración profiláctica de los factores estimulantes de colonias debe considerarse en pacientes en quienes se anticipa neutropenia febril mayor de 20%. Generalmente, los factores estimulantes de colonias no se recomiendan para el tratamiento de la fiebre y neutropenia establecidas.⁹

Si el riesgo de neutropenia febril es menor de 10%, el beneficio es escaso y generalmente no se prescriben los factores estimulantes de colonias; si se administran, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente después de que la quimioterapia sea completada.⁹

En España, los factores estimulantes de colonias de granulocitos se administran en 70% de los pacientes con cáncer de mama y en 83% de los pacientes con linfoma no Hodgkin. Se inicia en el primer ciclo de quimioterapia en 60.6% de los casos de cáncer de mama y en 64.2% de los casos de linfoma no Hodgkin.

La neutropenia febril severa afecta a un caso por cada 10 pacientes con cáncer de mama y a uno por cada dos con linfoma no Hodg-

kin que reciben quimioterapia con un grado moderado o alto de riesgo de neutropenia febril.¹¹²

No se recomiendan los factores estimulantes de colonias como coadyuvantes de los antibióticos cuando hay fiebre y neutropenia.⁹

Las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO por sus siglas en inglés) resaltan la importancia de prevenir la neutropenia febril como resultado clínico, además de otros factores, particularmente cuando la tasa de esta enfermedad se asocia con el tratamiento de por lo menos 20% y no hay ningún otro régimen igual de efectivo que no requiera los factores estimulantes de colonias.^{115,116}

Indicaciones

Profilaxis primaria

La profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias se recomienda para la prevención de la neutropenia febril en pacientes en riesgo alto, con base en la edad, historial médico, características de la enfermedad y mielotoxicidad del régimen de quimioterapia.^{115,117}

En la decisión de prescribir los factores estimulantes de colonias o no, los oncólogos deben considerar no sólo el régimen de quimioterapia ideal, sino también los factores de riesgo individuales del paciente y la intención del tratamiento, ya sea curativo, para prolongar la supervivencia o para el control de los síntomas y paliación de la enfermedad.¹¹⁷

Estudios controlados con distribución al azar demostraron que la profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias de granulocitos reduce no sólo el riesgo de neutropenia febril, sino también la infección relacionada y la mortalidad temprana por todas las causas,

mientras se sostiene la intensidad de las dosis de quimioterapia.¹¹⁶

Con base en la actualización de la bibliografía, anotamos que la profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias de granulocitos falla en la mejoría de la supervivencia global, así como en la mortalidad relacionada con la infección. Más aún, la especificidad de la efectividad en relación con el costo de los factores estimulantes de colonias como profilaxis primaria debe revisarse en cuanto a su uso óptimo.¹¹⁸

Profilaxis secundaria

Se recomienda para pacientes que experimentaron una complicación neutropénica asociada con un ciclo anterior de quimioterapia y en quienes la reducción de la dosis en los ciclos subsecuentes puede dañar la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global o cualquier otro resultado.¹¹⁵

La profilaxis secundaria con factores estimulantes de colonias se recomienda para pacientes que tuvieron una complicación por neutropenia en un ciclo previo de quimioterapia (en el que no se haya aplicado la profilaxis primaria) y cuya reducción de dosis pudiera afectar la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global o el resultado del tratamiento. En muchas situaciones clínicas, la reducción de la dosis o diferir el tratamiento pueden ser alternativas razonables.¹¹⁷

Las guías de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) recomiendan la administración profiláctica de factores estimulantes de colonias cuando la tasa de neutropenia febril del tratamiento propuesto sea de 20% o más. En el caso de regímenes con tasas de neutropenia febril entre 10 y 20%, la decisión de prescribir factores estimulantes de colonias debe basarse en los factores de riesgo del paciente, como ser mayores de 65 años, esta-

do avanzado de la enfermedad, episodios previos de neutropenia febril y falla en la profilaxis con antibióticos.^{115,116}

Las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan la administración rutinaria de factores estimulantes de colonias para reducir el riesgo de neutropenia febril, de hospitalización y la administración de antibióticos vía intravenosa en pacientes tratados con un régimen asociado con riesgo de neutropenia febril de 20%. Para pacientes que serán tratados con régimen asociado con riesgo de neutropenia febril de 10 a 20% las consideraciones para la administración de factores estimulantes de colonias se centran en pacientes en alto riesgo; los factores estimulantes de colonias no deben prescribirse a pacientes en bajo riesgo (menos de 10% de neutropenia febril), a menos que un paciente en particular esté en riesgo significativo de consecuencias graves por esta enfermedad y que el paciente sea tratado con intención curativa o coadyuvante.^{115,116}

Los factores estimulantes de colonias no deben prescribirse rutinariamente a pacientes con neutropenia que estén afebriles.^{115,117}

Comorbilidades

Ciertos factores clínicos predisponen al incremento de las complicaciones por la neutropenia prolongada: edad del paciente (mayor a 65 años), estado clínico deteriorado, episodios previos de neutropenia febril, tratamiento previo intensivo, incluidos los sitios de radioterapia, administración de quimioterapia combinada, citopenias resultado de infiltración medular por el tumor, estado nutricional deficiente, heridas abiertas o con infección activa, cáncer avanzado, así como otras comorbilidades o complicaciones graves. En estas circunstancias, la profilaxis primaria es apropiada, aun con regímenes con tasas de neutropenia febril menores a 20%.¹¹⁷

Las tres guías (ASCO, NCCN y EORTC) recomiendan que los factores estimulantes de colonias deben administrarse profilácticamente si el riesgo de neutropenia febril es mayor a 20% y si no hay disponibilidad de un tratamiento igual de efectivo que no requiera la administración de factores estimulantes de colonias. Para pacientes que reciban regímenes de quimioterapia que tengan un riesgo intermedio de neutropenia febril (10 a 20%), las guías insisten en la importancia de considerar la edad del paciente y la existencia de otras enfermedades. Los factores adicionales que apoyan la administración de factores estimulantes de colonias incluyen tratamiento previo con quimio o radioterapia, neutropenia preexistente relacionada con el tumor o infiltración de la médula ósea, estado clínico disminuido, estado nutricional deficiente, cáncer avanzado, insuficiencia renal, infección, heridas abiertas y función hepática alterada.³⁴

Los factores de riesgo uniformemente discutidos en estas guías incluyen la enfermedad avanzada, episodios previos de neutropenia febril, quimioterapia previa extensa, edad mayor de 65 años, estado clínico o nutricional deficiente, comorbilidades graves y cuentas basales bajas de células sanguíneas.¹¹⁶

Leucemia mieloblástica aguda

En relación con la leucemia mieloblástica aguda, varios estudios demuestran que la administración de factores estimulantes de colonias puede producir una pequeña disminución en la duración de la neutropenia cuando se inicia poco tiempo después de completar la quimioterapia inicial para inducción de la remisión. Los efectos benéficos y las metas finales (como duración de la hospitalización e incidencia de infecciones severas) son variables y modestas. La administración de factores estimulantes de colonias después del inicio del tratamiento de induc-

ción es adecuada, aunque no tiene efecto favorable en las tasas de remisión, duración de la remisión y supervivencia.

La administración de factores estimulantes de colonias se recomienda después de completar la quimioterapia de consolidación debido a la gran posibilidad de disminuir la incidencia de infección y eliminar la necesidad de hospitalización en algunos pacientes que reciben quimioterapia intensiva posterior a la remisión. No hay efecto en la duración de la respuesta completa o la supervivencia global.¹¹⁷

Los factores estimulantes de colonias deben prescribirse cuidadosamente o no hacerlo en pacientes con leucemia mieloblástica aguda resistente o en recaída debido a que el beneficio esperado es sólo de pocos días en el acortamiento de la neutropenia.¹¹⁷

Leucemia linfoblástica aguda

Para los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, los factores estimulantes de colonias se recomiendan a los pocos días después de completar el tratamiento de inicio para inducción de la remisión, con lo que disminuye la duración de la neutropenia a menos de 1,000/mm³ por aproximadamente una semana.^{117,119}

La administración profiláctica de factores estimulantes de colonias de granulocitos durante la inducción de la remisión de la leucemia linfoblástica aguda se asocia con mejoría en el resultado a largo plazo y debe recomendarse especialmente en el caso de la leucemia linfoblástica aguda T y en adultos jóvenes. Un estudio prospectivo muy reciente provee la primera evidencia directa de la repercusión de la profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias de granulocitos en la supervivencia libre de enfermedad en pacientes oncológicos.¹²⁰

Síndromes mielodisplásicos

Los factores estimulantes de colonias pueden aumentar la cuenta absoluta de neutrófilos en pacientes neutropénicos con síndrome mielodisplásico. Los datos que apoyan la administración rutinaria de factores estimulantes de colonias a largo plazo en estos pacientes han fallado. La administración intermitente de factores estimulantes de colonias de granulocitos puede considerarse en un grupo de pacientes con síndrome mielodisplásico con neutropenia severa e infección recurrente.¹¹⁷

Quimioterapia combinada con radioterapia

Los factores estimulantes de colonias deben evitarse en pacientes que reciben quimio y radioterapia de manera concomitante, particularmente cuando se afecta el mediastino. En ausencia de quimioterapia, la administración terapéutica de factores estimulantes de colonias de granulocitos debe considerarse en pacientes que reciben radioterapia sola, si se espera un retraso prolongado debido a la neutropenia.¹¹⁷

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

La administración de factores estimulantes de colonias para movilizar células progenitoras hematopoyéticas periféricas y acortar el periodo de neutropenia, después de citorreducción y de trasplante de estas células, está bien establecida.^{117,119}

La administración de factores estimulantes de colonias para movilizar células progenitoras hematopoyéticas periféricas, junto con quimioterapia y su administración después del trasplante autólogo –pero no alogénico– de células progenitoras hematopoyéticas es el procedimiento actual.

Entre los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas periféricas, la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos postrasplante se asocia con disminución en la duración de la hospitalización y en los costos médicos totales. Por el contrario, la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos después del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas con células progenitoras hematopoyéticas periféricas disminuye la duración de la neutropenia absoluta, pero no da lugar a hospitalización más corta, disminución de costos o menor prescripción de antibióticos.

En el caso de terapias de altas dosis y trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, los factores estimulantes de colonias pueden darse 24 a 120 horas después de la administración de altas dosis de tratamiento. Los factores estimulantes de colonias deben continuarse hasta que se consiga una cuenta absoluta de neutrófilos de por lo menos $2 \times 10^9/L$. Para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas, los factores estimulantes de colonias deben iniciarse por lo menos cuatro días antes del primer día del procedimiento de leucoféresis y continuarse hasta la última sesión.¹¹⁷

Con la administración de factores estimulantes de colonias posterior al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas se registra incremento en la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped severa y disminución de la supervivencia.¹¹⁷

Pediatría

La prescripción de factores estimulantes de colonias en pacientes pediátricos siempre debe ser guiada por protocolos clínicos. Como en los adultos, los factores estimulantes de colonias de granulocitos están indicados para la profilaxis

primaria en pacientes pediátricos con neutropenia febril. Igualmente, la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos para profilaxis secundaria debe limitarse a pacientes en riesgo elevado. El riesgo potencial de leucemia mieloblástica aguda secundaria o síndrome mielodisplásico asociado con la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos representa un tema de importancia en niños con leucemia linfoblástica aguda, por lo que debe considerarse con precaución.¹¹⁷

Tumores sólidos¹²¹

Ensayos clínicos demostraron que cuando se utiliza densidad de dosis, se comprueba la eficacia de los factores, así como de la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos como profilaxis primaria en pacientes con tumores sólidos. Es importante tener siempre en cuenta otros factores relacionados con el paciente (estado nutricional, desempeño físico, edad, cuadro de neutropenia febril en la quimioterapia previa, citopenia secundaria a afección a médula ósea). En los pacientes con riesgo bajo de cursar con neutropenia febril no se recomiendan los factores estimulantes de colonias de granulocitos, excepto en los pacientes con riesgo alto de consecuencias médicas de neutropenia febril, incluida la muerte.

Las indicaciones de la profilaxis primaria son las mencionadas. Las indicaciones de la profilaxis secundaria son pacientes que en la quimioterapia previa sufrieron un cuadro de neutropenia febril, en quienes la reducción de la dosis o el retraso en la aplicación de la quimioterapia afecta el resultado en términos de supervivencia y el periodo libre de enfermedad.

Para tratar la neutropenia febril, las guías sugieren que se debe considerar la administración de factores en los pacientes en riesgo alto de infecciones asociado con complicaciones, en

quienes los factores pronóstico predicen un desenlace adverso.¹²¹

Cáncer de mama

Se han realizado estudios comparativos entre pegfilgrastim vs filgrastim en pacientes que reciben quimioterapia combinada a dosis de pegfilgrastim de 100 mcg/kg o dosis fija de 6 mg y filgrastim a dosis de 5 mg/kg. Se obtuvieron resultados similares y se demostró que una sola aplicación de pegfilgrastim por ciclo es igual de efectiva que las inyecciones diarias del filgrastim, porque reduce la duración y la severidad de la neutropenia. Desde hace más de 10 años se ha probado la importancia de evitar la reducción de la dosis de quimioterapia con el propósito de obtener el mayor beneficio.^{122,123}

Se sugiere que la neutropenia y otras toxicidades hematológicas causadas por la quimioterapia pueden representar un marcador biológico de actividad del tratamiento y, posiblemente, pueden predecir la eficacia de éste.¹²⁴

Los factores en regímenes de 14 vs 21 días no han probado mayor beneficio en el caso de la enfermedad metastásica.¹²⁵

Cáncer pulmonar de células no pequeñas y pequeñas

Células pequeñas. Los esquemas prescritos y los nuevos esquemas de quimioterapia se distinguen por incidencia significativa de neutropenia. Éste es uno de los tumores en donde se inició la administración de los factores y se demostró su eficacia. En este caso, las guías indican la administración de los factores en pacientes con esta neoplasia; con la excepción de circunstancias especiales, deberán limitarse a los pacientes que reciben regímenes de quimioterapia con incidencia mayor de 20% de neutropenia febril.¹²⁶

En pacientes que reciben dosis altas de quimioterapia no se recomienda como tratamiento estándar la administración de los factores; sin embargo, las dosis altas de quimioterapia no se prescriben de manera rutinaria. En cuanto a la intensidad de la dosis, hay estudios que apoyan su administración, siempre y cuando se mantenga una toxicidad aceptable.¹²⁷

Células no pequeñas. No hay evidencia en la respuesta y supervivencia de la administración en profilaxis primaria en pacientes con este tumor, por lo que su prescripción deberá seguir las guías generales. En los pacientes que reciben quimioterapia de primera línea en enfermedad avanzada, la neutropenia se asocia con mayor supervivencia. Se deberá valorar el fármaco administrado, porque la incidencia de neutropenia febril en pacientes que reciben regímenes basados en cisplatino es menor a 20%, por lo que la profilaxis primaria no se recomienda.¹²⁸⁻¹³¹

Cáncer de tubo digestivo^{132,133}

Cáncer de colon. Los esquemas prescritos actualmente no se asocian con riesgo alto de neutropenia febril.

Algunos esquemas neoadyuvantes en pacientes con metástasis hepáticas están diseñados para obtener mayor respuesta y se asocian con mayor toxicidad hematológica que el tratamiento estándar de primera línea. No obstante, a pesar de la toxicidad, no se considera una práctica estándar.

Cáncer de ovario

En un estudio realizado en pacientes que reciben quimioterapia con taxanos-platino se valoraron tres objetivos: administración de pegfilgrastim (en los pacientes que no habían recibido factor), ajuste de dosis o retraso en

la aplicación del siguiente ciclo (otro grupo recibió factor como profilaxis primaria y otro grupo como profilaxis secundaria). Se encontró que de los pacientes en riesgo alto hubo disminución importante en el número de pacientes hospitalizados, así como en los costos en éstos; por ello, se recomienda.¹³⁴

Cáncer de próstata y testículo

Con respecto a esta neoplasia se realizaron estudios en pacientes con mal pronóstico, con enfermedad metastásica, en diferentes regímenes de quimioterapia. Se les distribuyó al azar en dos grupos: filgrastim vs sin filgrastim. Los resultados indicaron que los pacientes que recibieron profilaxis de filgrastim obtuvieron mayor intensidad de dosis (su administración rutinaria fue adecuada para la aplicación de la quimioterapia en el tiempo apropiado) y reducción de la mortalidad secundaria a la toxicidad por quimioterapia. Sin embargo, no se recomienda la administración de factor como tratamiento estándar en el régimen BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino).¹³⁵

Dosis y vía de administración

En los adultos, la dosis recomendada es de 5 mg/kg/día o una dosis de 300 mg c/24 horas de factores estimulantes de colonias de granulocitos o de 250 g/m²/d de factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos para cualquier otra circunstancia diferente a la movilización de células progenitoras de sangre periférica. El tratamiento debe continuar hasta tener una cuenta de leucocitos en valores casi normales (la duración de la neutropenia depende de la quimioterapia administrada). Se debe iniciar en un lapso comprendido entre 24 y 72 horas de haber completado la quimioterapia.

En el caso de movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas, si se prescriben

factores estimulantes de colonias de granulocitos, la dosis recomendada es de 10 mg/kg/día.

Una dosis de 6 mg de pegfilgrastim debe darse una sola vez, a las 24 horas de completada la quimioterapia. En la actualidad, el pegfilgrastim no está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas periféricas. La seguridad y eficacia del factor estimulante de colonias de granulocitos pegilado no están totalmente establecidas en el caso de quimioterapia, según la densidad de la dosis. La fórmula de 6 mg no debe administrarse a niños o adolescentes que pesen menos de 45 kg. Sargramostim debe administrarse a dosis de 250 mg/m²/día.

La ruta preferida para la administración de los factores estimulantes de colonias es la subcutánea, aunque también se pueden administrar por vía intravenosa.¹¹⁷

Los datos sugieren que el pegfilgrastim comparado con el filgrastim diario y la profilaxis primaria comparada con la profilaxis secundaria pueden ser más efectivos para prevenir la neutropenia y sus eventos relevantes en la práctica clínica.¹³⁶

En un estudio de comparación de efectividad, la profilaxis con pegfilgrastim se asoció con reducción en el riesgo de hospitalización comparada con la profilaxis con filgrastim.¹³⁷

Eventos adversos

La toxicidad de los factores estimulantes de colonias es moderada. El síntoma más consistentemente atribuido a ellos es el dolor óseo, cuyas tasas de incidencia varían entre 20 y 50%. Otros eventos adversos reportados con frecuencia incluyen reacción en el sitio de la inyección, fiebre de bajo grado, cefalea y exantema. Los datos comparativos indirectos sugieren que la

mayor parte de los eventos adversos están mayormente asociados con los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos que con los factores estimulantes de colonias de granulocitos.¹³⁸

En un trabajo publicado en México se expone que 86.5% de los pacientes respondió al tratamiento con filgrastim y 75.7% de ellos tuvo eventos adversos, principalmente fiebre (30%) y cefalea (10%).¹³⁹

Los factores de crecimiento cursan con toxicidad, en cuanto a filgrastim y pegfilgrastim: reacciones alérgicas (piel: exantema, urticaria o edema facial; respiratorias: sibilancias y disnea; cardiovasculares: hipotensión, taquicardia, anafilaxia), toxicidad pulmonar en los regímenes que incluyan bleomicina, rotura esplénica, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia alveolar, hemoptisis y crisis falciforme en anemia de células falciformes. Entre las reacciones adversas del fármaco está el dolor óseo.

Las precauciones para la prescripción de sargramostin son: retención hídrica, síndrome de fuga capilar, derrame pleural y pericárdico. Entre las reacciones adversas respiratorias pueden aparecer secuestro de granulocitos en la circulación pulmonar y disnea; de los síntomas cardiovasculares: arritmia supraventricular transitoria; en los de tipo renal está el incremento de la creatinina y en los hepáticos el incremento de las bilirrubinas.¹⁴⁰

Biosimilares

Muchos medicamentos biosimilares se encuentran actualmente en el mercado mexicano, así como en otros países; sin embargo, una cuestión importante es someter estos medicamentos a ensayos clínicos controlados para determinar su eficacia.^{141,142}

Manejo de vías vasculares en neutropenia febril

Con frecuencia, los pacientes con cáncer requieren un acceso vascular de permanencia prolongada.^{143,144} El uso de un catéter venoso central de permanencia prolongada tiene varias ventajas, porque permite extraer sangre para exámenes de laboratorio, infusión de medicamentos y hemocomponentes y se puede aplicar quimioterapia durante varios días a través de infusores, sin necesidad de hospitalizar al paciente.¹⁴⁴

En pacientes que no tienen catéter y que requieren una vía vascular accesible existe el riesgo de extravasación de medicamentos, dolor durante la infusión, punciones venosas frecuentes, flebitis química y esclerosis venosa.¹⁴⁴

Existen indicaciones prácticamente obligatorias para colocar un catéter venoso central de permanencia prolongada, como la administración de citotóxicos frecuentes o por tiempo prolongado, fármacos antineoplásicos vesicantes (por ejemplo: antraciclinas, alcaloides de la vinca), cuando un paciente requiere, además de quimioterapia, otros fármacos intravenosos o hemocomponentes, y cuando no hay vías periféricas apropiadas por las características del paciente o por complicaciones pasadas (por ejemplo: obesidad, linfedema o venas muy delgadas o esclerosadas).¹⁴⁴

Los catéteres venosos centrales pueden colocarse por dos vías: percutánea o quirúrgica. Existen varios tipos de catéteres:¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

- No tunelizados. Se colocan vía percutánea. Son los más utilizados como acceso temporal. Existen de varias medidas (15 a 30 cm) y materiales (poliuretano, silicón). Pueden ser de uno, dos o tres lúmenes. A mayor número de lúmenes se incrementa el grosor del catéter y el riesgo de

trombosis asociada. El sitio de inserción del catéter preferentemente debe ser en primer lugar subclavio, en segundo lugar yugular y en tercero femoral. El acceso subclavio permite mayor movilidad y tiene menor riesgo de complicaciones, como hemorragia grave, infección, trombotosis o neumotórax.^{27,148}

- El catéter central colocado vía periférica (PICC por sus siglas en inglés de *peripherally inserted central catheter*) se coloca en la vena cefálica o basílica. Por lo general, es cómodo y tiene bajo riesgo de complicaciones.
- Tunelizados. Es un túnel subcutáneo entre la vena cateterizada y el sitio de salida del mismo. Puede ser redondo o plano y de varias medidas, entre 2.7 y 12.5 F.
- Puerto subcutáneo. Este catéter pasa de la vena canulada debajo de la piel hacia el puerto o reservorio, que está implantado en un bolsillo subcutáneo. El acceso se realiza por la punción del puerto a través de la piel por medio de una aguja especial. Tiene muy bajo riesgo de infección o de extravasación y es más estético.

Cuidado del catéter

El cuidado eficaz del sitio de inserción es fundamental para preservar la integridad del sistema y de la piel; también para disminuir el riesgo de complicaciones resultantes de un manejo inadecuado.²⁷ La higiene de manos, precauciones de barrera máxima estéril y la adecuada antisepsia cutánea al momento de la inserción del catéter son medidas útiles en la prevención de infecciones relacionadas.¹⁴⁸ Se debe hacer curación del sitio de inserción del catéter cada 7 a 10 días, cuando el apósito se encuentre flojo, húmedo, con sangre, sucio o cuando se sospeche infec-

ción.²⁷ La curación se debe realizar con solución antiséptica (de preferencia clorhexidina o yodopovidona), colocar un apósito estéril y cubierta transparente.^{27,144}

No existe evidencia que indique que administrar antibióticos profilácticos disminuya la incidencia de infección. La administración de antibióticos locales en el sitio de inserción (por ejemplo, mupirocina) tampoco está recomendada y sí incrementa el riesgo de bacterias resistentes o de hongos.¹⁴⁷ El uso de catéteres recubiertos de antisépticos (clorhexidina-sulfadiazina de plata) o antibióticos (minociclina-rifampicina) puede disminuir la incidencia de colonización; sin embargo, no se han determinado las implicaciones clínicas. Actualmente no están recomendados.¹⁴⁷

En catéteres puerto que se utilizan en pacientes hospitalizados, la aguja con la que se puncionan debe cambiarse cada siete días.¹⁴⁹

Complicaciones infecciosas

Entre 10 y 20% de los pacientes hospitalizados con cáncer pueden cursar con infección relacionada con catéter.¹⁴³ Pueden ser infecciones locales (flebitis, celulitis, tromboflebitis supurada) o sistémicas (bacteriemia, endocarditis).¹⁴⁴

Hay colonización del catéter, mas no infección, cuando se detectan microorganismos en la superficie, en ausencia de bacteriemia.¹⁴⁷

Se considera infección local cuando hay datos de inflamación (eritema, edema, dolor o exudado purulento) en el sitio de inserción y, por lo general, sin haber síntomas de infección sistémica.¹⁴⁷

Se define tunelitis cuando los pacientes que portan un catéter tunelizado tienen datos de infección al menos en un trayecto de 2 cm. Hay que considerar que los pacientes con neutropenia pueden cursar con signos clínicos mínimos y

que el dolor en el sitio de inserción sea el único dato clínico.^{27,147}

Se define como bacteriemia (o fungemia) asociada con el catéter cuando se documenta el mismo microorganismo en los hemocultivos y en el cultivo de la punta del catéter; o cuando en dos hemocultivos (catéter y periférico) se identifica el mismo microorganismo, con una diferencia de más de 120 minutos en el tiempo de crecimiento entre ambos (sistemas automatizados).^{27,148}

Otras complicaciones que pueden ocurrir son endocarditis, osteomielitis, trombosis o embolismo séptico y formación de absceso.¹⁴⁷

Patogénesis

Las infecciones ocurren por colonización de la piel por flora normal, por organismos patógenos y por soluciones contaminadas que son infundidas a través del catéter.²⁷ Los catéteres se colonizan sin que haya datos clínicos de infección y los cultivos se reportan sin desarrollo. La superficie interior del catéter se recubre de biopelícula en las primeras 24 horas posteriores a la inserción. Esta biopelícula está compuesta por lipopolisacáridos, fibronectina, fibrina o laminina del microorganismo y del huésped. La biopelícula es el principal mecanismo para la bacteriemia asociada con el catéter.¹⁴⁷

Hemocultivos

Se debe realizar cuidadosa asepsia de la piel, en el lumen del catéter, con tintura de yodo o clorhexidina alcohólica (>0.5%) y dejar tiempo suficiente para secar.¹⁴⁸ La optimización de los hemocultivos depende de muchas variables (atmósfera utilizada, número de muestras, tiempo de incubación, utilización de resinas, tipo de frasco de hemocultivo, volumen de sangre y antisepsia de la piel); sin embargo, uno de los factores que influye claramente en la sensibilidad

es el volumen de sangre cultivado. En neonatos se recomienda tomar 1 a 2 mL de sangre; en niños de un mes a dos años, 2 a 3 mL, en niños mayores de dos años, 3 a 5 mL y en adolescentes y adultos se recomienda tomar al menos 10 mL de sangre por punción.²⁷

Cuando se retire el catéter por sospecha de infección se debe cultivar de 3 a 5 cm de la punta. Se siembra con técnica Maki (rodamiento tres o cuatro veces sobre la superficie de agar-sangre). Se considera positivo cuando se detectan más de 15 unidades formadoras de colonias.¹⁴⁸

Cuando se trata de un catéter con varios lúmenes es importante tomar cultivos de sangre de cada lumen.¹⁴⁷

Tratamiento

Antes de retirar el catéter es importante que se descarte otro posible foco de infección, revisar detalladamente el sitio de inserción o el túnel del catéter y tomar hemocultivos a través del lumen del catéter y de la vía periférica.

Los principales criterios para el retiro de un catéter son trombosis séptica, endocarditis, infección del túnel, inestabilidad hemodinámica o bacteriemia persistente por más de 72 horas, aun con tratamiento antimicrobiano apropiado.^{9,27,148}

La identificación de *S. aureus*, *P. aeruginosa*, hongos o micobacterias implica el retiro del catéter.⁹

En caso de infección por *S. aureus* se requieren al menos dos semanas de tratamiento antimicrobiano (dicloxacilina en pacientes con *S. aureus* sensible a metilicina y vancomicina en aislamiento de *S. aureus* resistente a metilicina o en pacientes alérgicos a penicilinas). En infecciones por *Candida* sp se requieren dos semanas de tratamiento después del último hemocultivo

positivo y en cuanto al resto de los gérmenes, 10 días de tratamiento antimicrobiano son suficientes.¹⁴⁷

Cuando los pacientes cursan con trombocitopenia y no es posible el retiro del catéter se aconseja prolongar el tratamiento antibiótico intravenoso.⁹

Si se identifican gérmenes poco virulentos y difíciles de erradicar (por ejemplo: *Bacillus* sp, *Micrococcus* sp o *Propionibacterium*), el catéter se debe retirar cuando haya crecimiento en más de dos hemocultivos, lo que indica infección y no colonización.¹⁴⁸

Cuando se aíslan gérmenes como *Staphylococcus coagulasa negativo*, el catéter puede conservarse, administrando antibióticos sistémicos.⁹ Hay estudios que reportan éxito de 50% cuando se pone un sello de antibiótico en altas concentraciones en el lumen del catéter (por ejemplo, vancomicina, gentamicina).^{69,147} No existen estudios prospectivos con distribución al azar efectuados en pacientes neutropénicos que avalen esta medida.¹⁴⁷

Si hay diseminación de la infección o infección profunda (por ejemplo endocarditis, tromboflebitis séptica), se requieren cuatro a seis semanas de tratamiento antibiótico.¹⁴⁸

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

En las últimas décadas ha habido numerosos avances en la práctica del trasplante. El cambio más significativo ha sido el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica, que resulta en un rápido injerto de neutrófilos y de plaquetas, lo que reduce el tiempo de estancia hospitalaria, los días de fiebre y la administración de antibióticos. En segundo lugar, el mayor conocimiento de la inmunobiología de

la relación donador-huésped ha llevado al implemento de regímenes de acondicionamiento no mieloablativos, asociados con menor toxicidad, mejores cuidados de soporte, como la administración de factores de crecimiento, que aceleran la recuperación de neutrófilos, nuevos y más potentes agentes antimicrobianos, y estrategias de profilaxis para prevenir las infecciones.¹⁵⁰

A pesar de estos avances, las complicaciones infecciosas permanecen como la principal causa de muerte en 10% de los sujetos que reciben trasplantes autólogos y en 17 a 20% de los que reciben trasplantes alogénicos de células progenitoras hematopoyéticas.¹⁵¹

Las infecciones oportunistas son un evento esperado posterior al trasplante, debido a la inmunosupresión profunda que experimentan los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, seguido del procedimiento. El riesgo de infección y el espectro de síndromes infecciosos difieren de acuerdo con los factores relacionados con el huésped, el régimen de acondicionamiento, el tipo de injerto de células progenitoras hematopoyéticas, el tratamiento inmunosupresor postrasplante y la existencia de complicaciones, como la enfermedad de injerto contra huésped.^{151,152}

El espectro de agentes patógenos a los que los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas son susceptibles tienen relación con el tipo, grado y duración de la inmunosupresión. La secuencia de defectos inmunitarios específicos asociados en diferentes etapas del trasplante permite clasificar el riesgo de infección en tres periodos: preinjerto (0-30 días), posinjerto temprano (31-100 días) y posinjerto tardío (>100 días).^{110,153} Figuras 5 y 6

El riesgo de infección es más crítico durante las primeras cuatro semanas posteriores al trasplante

(periodo preinjerto). Durante esta fase, el paciente experimenta neutropenia severa y prolongada en 100% de los casos y daño a las barreras mucocutáneas en 50%, debido a los regímenes de acondicionamiento. Además, los neutrófilos pierden su capacidad fagocítica y los pacientes pueden padecer enfermedad de injerto contra huésped. La duración de la neutropenia varía de acuerdo con el tipo de trasplante: autólogo, 10 a 14 días; alogénico, 15 a 30 días, y de donador no relacionado con sangre de cordón umbilical, 18 a 35 días. También varía de acuerdo con la intensidad del régimen de acondicionamiento: mieloablativo, 12 a 25 días, y no mieloablativo, 12 a 20 días. Otro factor de riesgo es la necesidad de accesos vasculares.¹⁵¹ Las fuentes de patógenos durante este periodo son la flora de la piel, la oral y del aparato gastrointestinal del paciente. Predominan las infecciones por bacterias y hongos (especies de *Candida* y en neutropenia prolongada, *Aspergillus*). Asimismo, en este lapso puede ocurrir reactivación del virus del herpes simple.^{150,153} La fiebre aparece típicamente en 90% de los receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y en 80% de los receptores de trasplante autólogo tres a cinco días después del inicio de la neutropenia; puede ser la única manifestación de infección.¹⁵² Aproximadamente en 70% de los casos, se identifica una infección durante la fase de neutropenia.¹⁵⁴ En 30% de los casos, la fiebre es de origen desconocido y sólo en 20 a 30% de los casos se confirma microbiológicamente.¹⁵⁵ La bacteriemia es una de las complicaciones infecciosas más frecuentes, con incidencia de 13 a 60%.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Las bacterias son los agentes patógenos responsables de infecciones durante el curso de la fiebre y neutropenia; ocurren en 15 a 50% de los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Staphylococcus* coagulasa negativo, *S. aureus*, *Streptococcus* del grupo *viridans* y *Enterococcus* son los principales microorganismos grampositivos. Coliformes (especies de *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Ente-*

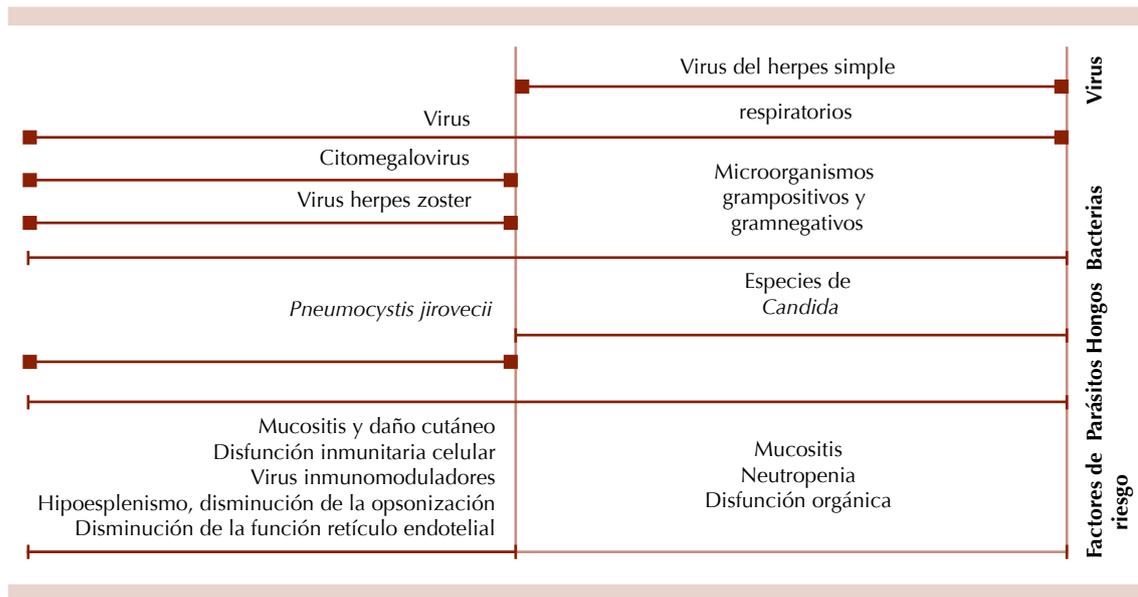


Figura 5. Riesgo de infecciones en receptores de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.¹⁵¹

robacter) y *Pseudomonas aeruginosa* son los microorganismos gramnegativos más comunes. Durante las últimas dos décadas, los microorganismos grampositivos predominaron como responsables de bacteriemia en pacientes con neutropenia febril, especialmente relacionada con el uso rutinario de catéteres, mucositis grave por fármacos mieloablativos y profilaxis con fluoroquinolonas. Sin embargo, estudios recientes han reportado una reemergencia de bacteriemia por microorganismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos en pacientes neutropénicos con cáncer. Las razones de este cambio epidemiológico aún no son claras. Algunas explicaciones son la exposición de receptores de trasplante a cefalosporinas de tercera generación, administración de profilaxis con fluoroquinolonas, enfermedad subyacente al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y ser sometido a un segundo trasplante.^{150-153,158}

Los defectos en la inmunidad celular constituyen el principal factor relacionado con infecciones en el periodo posinjerto temprano. La profundidad y el efecto de este defecto están

determinados por el grado de enfermedad de injerto contra huésped y la extensión de la terapia inmunosupresora administrada. Los herpesvirus, especialmente citomegalovirus, son agentes infecciosos frecuentes durante este lapso; otros patógenos comunes son *Pneumocystis jirovecii* y *Aspergillus*.

La reconstitución inmunitaria celular deficiente es la principal situación que contribuye a elevar la susceptibilidad a infecciones en el periodo postrasplante tardío. Bacterias encapsuladas (como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*), el virus varicela zoster y citomegalovirus son los patógenos predominantes.¹⁵¹⁻¹⁵³

Evaluación diagnóstica

Historia clínica y exploración física

La evaluación inicial debe enfocarse en definir los sitios potenciales, los microorganismos causantes de infección y el riesgo del paciente de padecer una complicación relacionada con

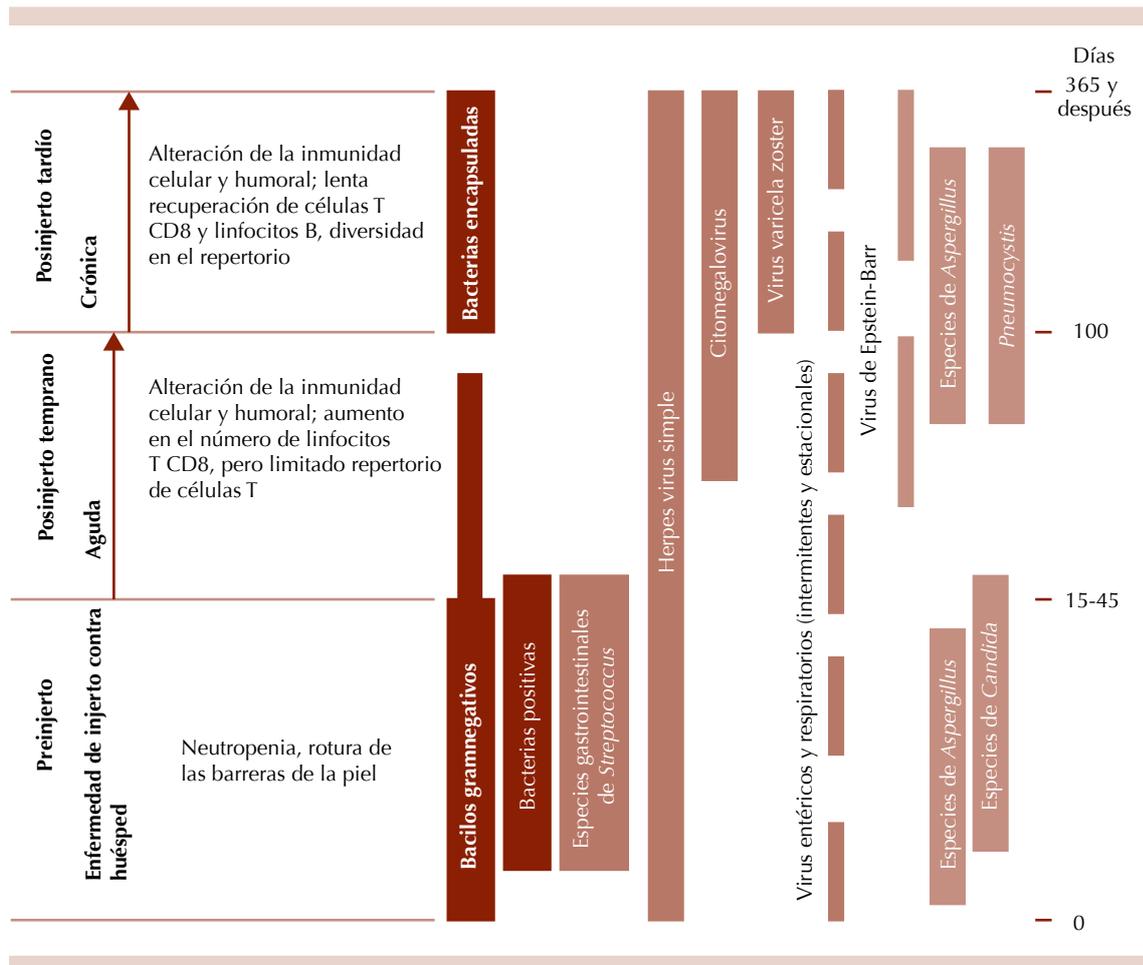


Figura 6. Riesgo de infecciones en receptores de trasplante alógeno de células progenitoras hematopoyéticas.¹⁵¹

la infección. Todos los pacientes deben someterse a una historia clínica y exploración física detalladas, así como a estudios de laboratorio, microbiología e imagen. La historia clínica minuciosa debe investigar la aparición de nuevos síntomas que permitan la identificación de un sitio específico de infección. Otros antecedentes de importancia a considerar son comorbilidades subyacentes, tratamientos antimicrobianos recientes, exposición a infecciones, infecciones documentadas previamente, causas no infecciosas de fiebre (por ejemplo transfusión de componentes sanguíneos). La exploración física requiere un examen cuidadoso para detectar signos y síntomas leves, con especial atención en

los sitios comunes de infección, como la piel (especialmente en sitios de entrada de catéteres o de punción de médula ósea), la orofaringe (incluida la zona periodontal), el aparato gastrointestinal, los pulmones y el perineo; La exploración física debe realizarse diariamente.^{9,159}

Estudios de laboratorio

Los estudios de laboratorio iniciales deben incluir citometría hemática completa con diferencial de leucocitos y plaquetas, química sanguínea para evaluar la función hepática (bilirrubina, transaminasas, albúmina) y la función renal (nitrógeno ureico en sangre, creatinina y electrolitos). Estos

estudios se deben realizar cada 72 horas durante el curso de la terapia antibiótica intensiva.^{9,159}

Microbiología

En todos los receptores de trasplante con neutropenia febril, el tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse inmediatamente después de tomar los cultivos sanguíneos y se deben coleccionar por lo menos dos hemocultivos. En pacientes con catéter venoso central es recomendable coleccionar, simultáneamente, un hemocultivo de cada lumen y de una vena periférica. Dos hemocultivos de sitios de venopunción separados deben ser enviados si no hay catéter venoso central. Dos muestras de hemocultivo deben repetirse diariamente en caso de fiebre persistente, al menos durante los dos primeros días después de iniciado el tratamiento antimicrobiano. Una vez que haya defervescencia, cualquier exacerbación requiere evaluación para descartar un nuevo episodio de infección.^{9,105,151,159}

Cuando está indicado clínicamente, se recomienda obtener una muestra para cultivo de sitios adicionales (piel, orina, heces, esputo, líquido cefalorraquídeo). Deben obtenerse muestras de heces de pacientes con diarrea para evaluar la existencia de toxina de *Clostridium difficile*. El urocultivo está indicado cuando existen signos y síntomas de infección de las vías urinarias, sonda urinaria y cuando el examen general de orina muestra datos anormales. La sospecha de meningitis es indicación de examinar el líquido cefalorraquídeo. A menudo se requieren transfusiones de plaquetas con el fin de realizar una punción lumbar y otros procedimientos invasivos con seguridad. En caso de tener lesiones cutáneas sospechosas de infección es necesario realizar aspirado y biopsia para pruebas de citología, tinción de Gram y cultivos. En pacientes con síntomas respiratorios es necesario solicitar muestra de expectoración para tinciones de bacterias, hongos y micobacterias, realizar cultivos y

análisis para la detección de virus respiratorios. En sujetos que no mejoran después de 24 a 48 horas de tratamiento antibiótico empírico y con infiltrados pulmonares de origen incierto en la radiografía o tomografía de tórax se recomienda realizar estudio de broncoscopia con lavado broncoalveolar.^{9,151,159}

Estudios de imagen

En pacientes con signos y síntomas respiratorios se indica la realización de una radiografía de tórax; sin embargo, frecuentemente hay hallazgos mínimos o ausentes, aun en pacientes con neumonía o nódulos pulmonares. Aun cuando la tomografía de tórax de alta resolución no ha demostrado mejores resultados clínicos, comparada con la radiografía simple de tórax, es un estudio más sensible para detectar anomalías pulmonares en pacientes neutropénicos; de modo que su realización debe considerarse en pacientes neutropénicos con sospecha de infección pulmonar para ayudar a definir la selección y duración del tratamiento, así como para documentar las lesiones sospechosas de enfermedad fúngica invasiva. Deberán tomarse tomografías de otras regiones (los senos paranasales, el cuello, el abdomen o la pelvis) cuando clínicamente esté indicado.^{9,151,159}

Marcadores séricos de inflamación

Algunos estudios revelan que las concentraciones de procalcitonina son un marcador sensible de infección por bacterias y hongos. Koya y colaboradores demostraron que las concentraciones de procalcitonina y proteína C reactiva se incrementan significativamente durante el primer día de fiebre en infecciones sistémicas bacterianas o fúngicas ($p < 0.001$). La procalcitonina fue de mayor valor que la proteína C reactiva para discriminar entre infecciones sistémicas bacterianas o fúngicas e infección intracelular ($p=0.022$ y $p=0.447$, respectivamente). Además,

los autores demostraron que las concentraciones de procalcitonina son útiles en el diagnóstico diferencial de fiebre, la determinación de la severidad de infección bacteriana o fúngica y para identificar a los pacientes en alto riesgo de mortalidad relacionada con trasplante en pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.¹⁶⁰ No obstante, Hambach y su grupo¹⁶¹ mostraron que el valor diagnóstico de la procalcitonina no fue superior al de la proteína C reactiva en la detección de infecciones bacterianas o fúngicas en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.¹⁶⁰ De igual manera, Blijlevens y colaboradores y Ortega y su grupo demostraron que las concentraciones de procalcitonina tenían poco valor para identificar las infecciones de otras complicaciones relacionadas con trasplantes que ocurren después del procedimiento.^{162,163} A diferencia de Hambach, Blijlevens y Ortega, el estudio de Koya definió el episodio febril secundario a infección bacteriana únicamente cuando se documentó el microorganismo, pero no incluyeron infecciones bacterianas leves sensibles a tratamiento antibiótico empírico.¹⁶⁰ Debido a los resultados inconsistentes mostrados por los diferentes estudios, actualmente el uso rutinario de estas pruebas no está considerado para guiar las decisiones acerca de cuál antibiótico prescribir.

Sin embargo, debido a la importancia de realizar un diagnóstico temprano de un proceso infeccioso en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, nosotros proponemos la determinación de concentraciones de procalcitonina tres veces por semana después del inicio del régimen de acondicionamiento hasta el egreso del paciente, adicionalmente, la determinación de concentraciones de procalcitonina en las primeras 24 horas de un episodio febril e iniciar con antibióticos cuando las concentraciones de procalcitonina sean superiores a 0.25 ng/mL.

Aun cuando algunos estudios recomiendan suspender el tratamiento antibiótico cuando las concentraciones de procalcitonina sean <0.25 ng/mL, en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se debe ser cautos al tomar la decisión de suspender los antibióticos únicamente basados en las concentraciones de procalcitonina.

Se han desarrollado varias guías para el tratamiento de pacientes neutropénicos con cáncer, incluidos los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Las siguientes recomendaciones generales están en conformidad con las guías recientemente publicadas (2009) acerca de la prevención de infecciones en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (en conjunto con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, CDC, la Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea, ASBMT, y el Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula Ósea, EBMT), la guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).^{9,105,151} En este trabajo nos enfocaremos en el tratamiento profiláctico, empírico y específico durante la fase de neutropenia del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Infecciones bacterianas

Prevención

Durante los primeros 100 días después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, la profilaxis antibacteriana se inicia, por lo general, al momento de la infusión de las células progenitoras hematopoyéticas y continúa hasta la recuperación de la neutropenia o inicio del tratamiento antibacteriano empírico. Las fluoroquinolonas son los agentes antibacterianos prescritos comúnmente durante el periodo preinjerto en los receptores de trasplante de células

progenitoras hematopoyéticas. La administración de fluoroquinolonas reduce la infección por bacterias gramnegativas, pero se asocia con incremento de infecciones por *Staphylococcus* y *Streptococcus* alfa-hemolítico.^{105,151} El levofloxacino provee adecuada cobertura contra gérmenes grampositivos, incluido *Streptococcus*. Un estudio que comparó levofloxacino vs placebo (n=760) mostró que durante la fase de neutropenia la fiebre afectó a 65% de los pacientes que recibieron profilaxis con levofloxacino, en comparación con 85% de los que recibieron placebo (riesgo relativo 0.76; diferencia absoluta en el riesgo -20%, IC 95% -26 a 14%; $p = 0.001$) El grupo de levofloxacino tuvo menor índice de infecciones microbiológicamente documentadas (diferencia absoluta en el riesgo -17%, IC 95% -24 a 10%; $p = 0.001$), bacteriemias (diferencia absoluta en el riesgo -16%, IC 95% -22 a 9%; $p = 0.001$) que el grupo placebo.¹⁶⁴ Sin embargo, la profilaxis con fluoroquinolonas (por ejemplo levofloxacino) se asocia con incremento de resistencia de bacterias gramnegativas (por ejemplo *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*) a otros antibióticos, incluidas las cefalosporinas de tercera generación y los carbapenémicos. Por tanto, los datos de la epidemiología local deben considerarse cuidadosamente antes de la profilaxis con fluoroquinolonas. Una vez aplicada la profilaxis, la emergencia de resistencia en patógenos bacterianos debe ser vigilada de manera estrecha.¹⁵¹

Adicionar a la profilaxis agentes contra bacterias grampositivas (especialmente glucopéptidos, como vancomicina y teicoplanina) no está indicado. Estos fármacos carecen de beneficio en la profilaxis de infecciones sistémicas o asociadas con catéter y su administración puede favorecer la emergencia de microorganismos resistentes.^{9,105,151,159}

Con respecto a la descontaminación intestinal en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, la evidencia es insuficiente para emitir una recomendación.^{9,105,151,159}

La administración de factores de crecimiento (factor estimulante de colonias de granulocitos y factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos) disminuye la incidencia de fiebre, la duración de la neutropenia y el tratamiento antibiótico en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Sin embargo, no ha demostrado un efecto significativo en la supervivencia; por tanto, la administración rutinaria de factores de crecimiento es debatible y en las guías recientes no está emitida una recomendación al respecto.^{105,151}

Terapia empírica

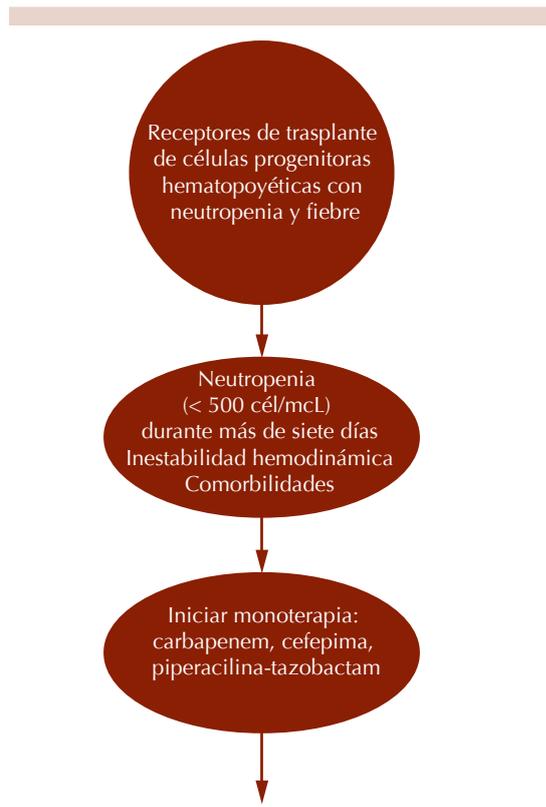
El inicio y selección del tratamiento empírico en pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es similar a lo descrito en la sección de tratamiento antibacteriano empírico en pacientes en alto riesgo.

Se han desarrollado algoritmos de tratamiento para la evaluación inicial (Figura 7) y reevaluación de pacientes neutropénicos con fiebre persistente después de dos a cuatro días y después de cuatro días o más (Figuras 8 y 9).¹⁵⁹

Infecciones virales

Las infecciones virales que pueden afectar al paciente trasplantado son diversas, pero sobre todo, pueden ser graves. Por su frecuencia e importancia, de acuerdo con los factores de riesgo comentados, incluiremos los siguientes: citomegalovirus, virus del herpes simple, virus varicela zoster y adenovirus.

Las infecciones virales endógenas, como los herpesvirus, se producen por la reactivación del estado de latencia, que típicamente ocurre durante los periodos de máxima supresión de células T, como en los receptores de trasplante depletado de células T y durante el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped.



Ajustar antimicrobianos con base en datos clínicos específicos, cultivos, estudios de imagen

Ejemplo:

Adicionar vancomicina o linezolid para el tratamiento de celulitis

Adicionar aminoglucósidos y cambiar a carbapenem en pacientes con neumonía o bacteremia gramnegativos

- Metronidazol para el alivio de los síntomas

Figura 7. Evaluación inicial para la elección del tratamiento empírico en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.¹⁵⁹

Asimismo, el estado de infección pretrasplante es de vital importancia en el caso de infección o reactivación de enfermedad por citomegalovirus.

Las infecciones por otros virus, como sincicial respiratorio o parainfluenza, se determinan principalmente por la exposición. El grado de inmunosupresión determina la gravedad de la enfermedad. Los trasplantes o la administración de dosis elevadas de esteroides, los trasplantes no emparen-

tados y la enfermedad de injerto contra huésped se asocian con mayor frecuencia de enfermedad grave, neumonía, diseminación de la enfermedad asociada con infecciones por virus respiratorios adquiridos en la comunidad y adenovirus.¹⁶⁵

Citomegalovirus¹⁶⁶⁻¹⁶⁹

Los pacientes con serología positiva para citomegalovirus tienen mayor riesgo de padecer infección por este virus (hasta 70% de antigenemias positivas según algunas series y 40% de posibilidad de padecer la enfermedad antes de la era del ganciclovir). En segundo lugar de riesgo están los pacientes seronegativos con donante seropositivo (20 y 10%, respectivamente), seguidos de los pacientes seropositivos sometidos a trasplante autólogo (25 y 5% según algunas series) y, finalmente, los pacientes seronegativos con donante seronegativo (1-3%).^{167,170}

Para la mejor comprensión, consideramos importante definir algunos términos debido a la variabilidad existente en la bibliografía:

Infección activa: aislamiento del virus o detección de proteínas virales o ADN/ARN mensajero del citomegalovirus en cualquier tejido corporal. El término infección primaria se refiere a la detección de citomegalovirus en un sujeto previamente seronegativo.

- **Infección recurrente:** nueva detección de citomegalovirus, cuatro a seis semanas después en un sujeto que previamente tuvo infección primaria.
- **Viremia:** demostración del virus por cultivo.
- **Profilaxis:** consiste en administrar un antiviral eficaz que prevenga la infección en el paciente, en ausencia de sospecha clínica y de datos microbiológicos de infección.

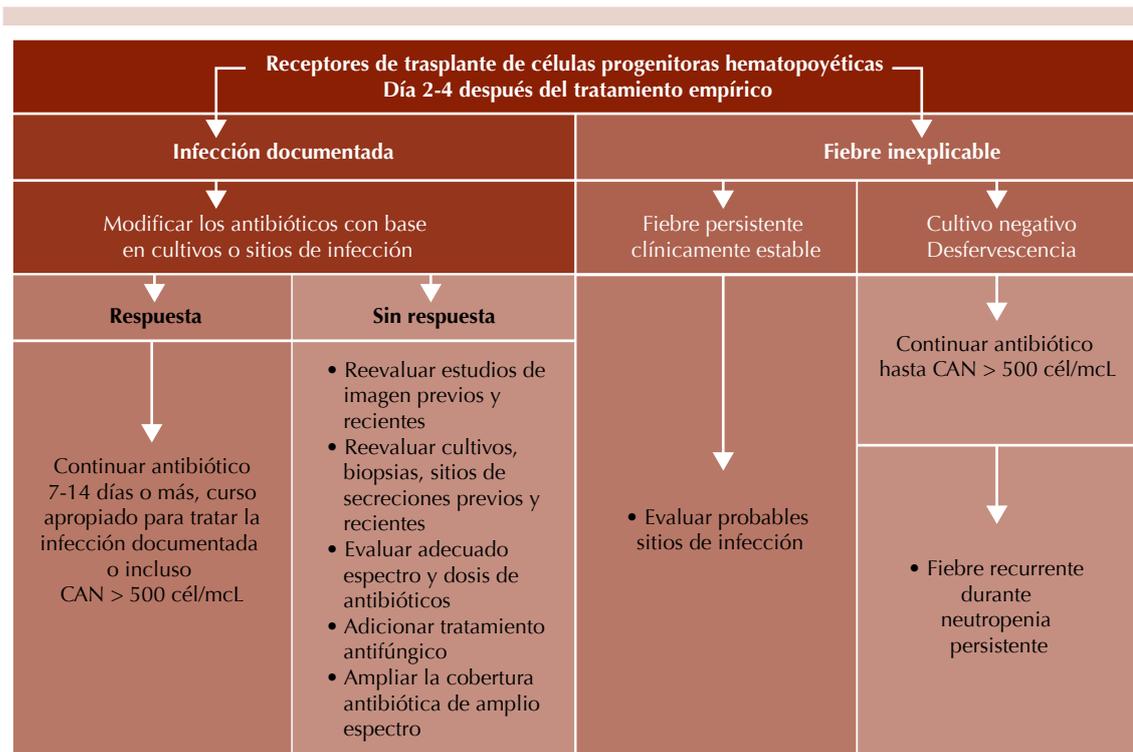


Figura 8. Reevaluación del receptor del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con neutropenia febril después de dos a cuatro días de tratamiento empírico.¹⁵⁹
CAN: cuenta absoluta de neutrófilos.

- **Tratamiento anticipado:** se refiere al inicio de tratamiento antiviral ante la posibilidad de determinadas pruebas microbiológicas que indiquen infección en pacientes asintomáticos.

Es importante conocer el estado serológico pretrasplante frente al citomegalovirus (IgG) del donante y del receptor, porque esto tiene implicaciones en el riesgo de infección activa y requiere intervención adicional en el aspecto transfusional.¹⁶⁶

Paciente seronegativo-donante seronegativo

- Los hemoderivados deben ser leucodepletados.
- Vigilancia de antigenemia-reacción en cadena de la polimerasa.

- Menos de 1% de riesgo de infección.

Paciente seronegativo-donante seropositivo

- Los hemoderivados deben ser leucodepletados.
- Monitorización de antigenemia-reacción en cadena de la polimerasa y tratamiento anticipado.

- 5% de riesgo de enfermedad.

Paciente seropositivo-donante seropositivo o seronegativo

- Vigilancia de antigenemia-reacción en cadena de la polimerasa y tratamiento anticipado.

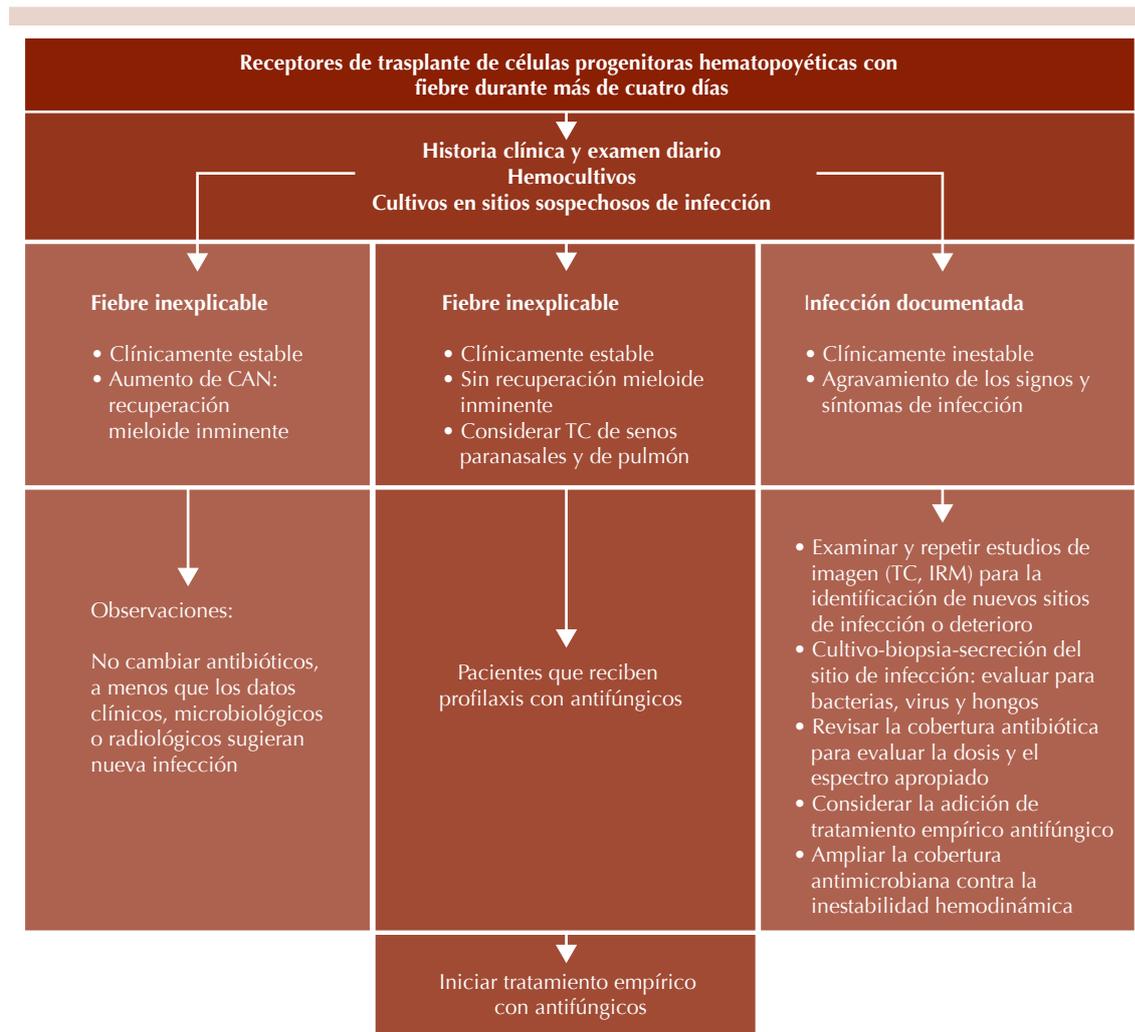


Figura 9. Reevaluación del receptor de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con neutropenia febril después de cuatro días de tratamiento empírico.¹⁵⁹
CAN: cuenta absoluta de neutrófilos.

- Riesgo de infección de 75%.
- La vigilancia debe realizarse mediante antigenemia (pp65) o reacción en cadena de la polimerasa ADN/ARN.

Los pacientes positivos a citomegalovirus que reciben injerto con eliminación de células T o selección de células CD34+ tienen un riesgo

particularmente alto de padecer la enfermedad, lo que puede ocurrir incluso antes de la recuperación hematológica.

La manifestación más común de enfermedad por citomegalovirus es la neumonitis intersticial, que ocurre de manera característica en los primeros 100 días después del trasplante. Sin tratamiento, la neumonía por citomegalovirus alcanza una

mortalidad de 80 a 90%. El tratamiento con ganciclovir permite tasas de supervivencia de incluso 45% a 90 días después del evento y de 85% con tratamiento antiviral y dosis altas de inmunoglobulina.

Se han logrado importantes avances en la prevención de esta enfermedad. Las estrategias de prevención incluyen la profilaxis universal, que es muy efectiva, pero conduce a la administración innecesaria de ganciclovir incluso en 65% de los casos, con las consiguientes desventajas de costo y toxicidad, principalmente en la médula ósea. La mayor parte de los centros hospitalarios actualmente administran tratamiento anticipado para la prevención de enfermedad por citomegalovirus en el periodo temprano después del trasplante. Además, el tratamiento anticipado de la enfermedad por citomegalovirus disminuyó a menos de 5% en los pacientes con mayor riesgo en los primeros 100 días del trasplante.¹⁶⁶ Por ello, hoy día, la enfermedad por este virus ocurre con mayor frecuencia después del día 100.

El tipo de inmunosupresión que se utilice (después del trasplante) parece determinar (e incluso limitar) la eficacia del tratamiento anticipado como terapia preventiva de enfermedad por citomegalovirus. Los pacientes que reciben altas dosis de esteroides tienen escasa respuesta virológica al tratamiento anticipado, manifestada por incremento de la carga viral después de la administración de ganciclovir o foscarnet. En pacientes que no han recibido ganciclovir, el incremento de la carga viral en fases tempranas (después del trasplante) refleja mala respuesta virológica, más que resistencia a ganciclovir, por lo que se recomiendan dosis mayores de antivirales y no cambios de éstos (reiniciar o continuar con la dosis de inducción).^{171,172}

Valganciclovir es una prodroga del ganciclovir que se administra por vía oral y permite obtener concentraciones plasmáticas semejantes a las

que se alcanzan con la administración intravenosa de ganciclovir.

Tratamiento profiláctico contra citomegalovirus

Aciclovir y valganciclovir pueden ser administrados como profilaxis; sin embargo, los pacientes deberán ser vigilados y, en caso necesario, administrar además tratamiento anticipado. Ganciclovir también puede prescribirse como tratamiento profiláctico en pacientes en riesgo alto (Cuadro 13).¹⁷³

Virus del herpes (virus varicela zoster)

La reactivación de este virus es común en pacientes trasplantados. Después del trasplante alogénico, ocurre en 15% a los seis meses y en 36% a los tres años. En receptores de trasplante autólogo ocurre en 25% a los 12 meses. La mediana de aparición del virus varicela zoster postrasplante es de cinco meses (80% de los casos en los primeros nueve meses) en receptores de trasplante alogénico y en receptores de trasplante autólogo es de cuatro meses. Aparece de manera localizada en 84% de los casos y diseminada en 16%. Ocasionalmente inicia con afección visceral, lo que representa mayor mortalidad. Con profilaxis (aciclovir) se elimina la aparición del herpes al menos seis meses postrasplante vs 18% sin profilaxis.^{165,168}

La profilaxis se realiza con aciclovir a dosis de 800 mg vía oral cada 12 horas para adultos y 600 mg vía oral cada 12 horas para pacientes pediátricos. En caso de requerir vía endovenosa, la dosis es de 250 mg/m² cada 12 horas. Ante la sospecha de infección, la dosis será de 250 mg/m² vía intravenosa cada 8 horas durante 7 días o 400 mg cinco veces al día durante 10 días.

En caso de infección comprobada por virus varicela zoster localizado, la dosis de aciclovir en adultos es de 8-12 mg/kg cada 8 horas vía

Cuadro 13. Tratamiento profiláctico (anticipado) de infección por citomegalovirus

Antiviral	Inicio	Mantenimiento
Ganciclovir	5 mg/kg/12 horas	5 mg/kg/24 horas
Valganciclovir	900 mg/12 horas	900 mg/24 horas
Foscarnet	90 mg/kg/12 horas	90 mg/kg/24 horas
Cidofovir	5 mg/kg/sem x 2 semanas	5 mg/kg/sem x 2 semanas

Adaptado de Ljungman, 2004.¹⁶⁶

intravenosa y después valganciclovir oral 1 g cada 8 horas hasta finalizar el tratamiento. En caso de zoster diseminado, debe prescribirse aciclovir 8-12 mg/kg cada 8 horas vía intravenosa durante 10-14 días o hasta que todas las lesiones se encuentren en fase de costra.

Virus respiratorios comunitarios (adenovirus)

En receptores de trasplante de médula ósea, la infección por adenovirus se puede manifestar como infecciones de las vías respiratorias superiores, gastroenteritis, cistitis hemorrágica, hepatitis grave, meningoencefalitis o neumonía. La incidencia de infecciones graves puede aumentar por la administración de anticuerpos anti-CD52 y fludarabina. Otros factores de riesgo de infecciones graves incluyen edad joven, trasplante alogénico, haber recibido radiación corporal total como parte del régimen de acondicionamiento y aislamiento de adenovirus de más de un sitio anatómico, como heces, orina o secreciones respiratorias. Es difícil conformar el diagnóstico de infección por adenovirus, porque el crecimiento en cultivo es lento; mediante la determinación de antígenos se logra un resultado rápido, pero el valor predictivo negativo para enfermedad invasiva es bajo.

No existen estudios controlados del tratamiento de infecciones por adenovirus. La disminución en la inmunosupresión parece ser efectiva en algunos casos y debe considerarse siempre que sea posible.

Existen reportes de casos y series con la administración de ribavirina, cidofovir e inmunoterapia con células T. En algunos centros hospitalarios se administró ribavirina en aerosol a pacientes con un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax más síntomas de infección de las vías respiratorias bajas, tos, sibilancias, desaturación de oxígeno y taquipnea. Cidofovir parece ser el fármaco que tiene mejor actividad, pero su administración se limita por la toxicidad renal y en la médula ósea (Cuadro 14).^{165,167}

Infecciones por hongos

Las infecciones por hongos son las principales causas de muerte en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea alogénico. La profilaxis con fluconazol hace menos frecuente las infecciones por hongos sensibles, pero aumenta las que resultan por hongos no sensibles a azoles, como *Candida krusei*, *Candida glabrata* y hongos filamentosos.

La aspergilosis es, por mucho, la infección más temida y de mayor morbilidad y mortalidad. Se asocia, en muchas ocasiones, con construcciones o remodelaciones recientes efectuadas en el hospital y con enfermedad de injerto contra huésped, duración de la neutropenia y administración de antibióticos de amplio espectro, entre otros factores.^{174,175}

El tratamiento de las infecciones invasivas por hongos aún genera controversia. La disponibilidad de voriconazol y de itraconazol intravenoso

Cuadro 14. Tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus

Antiviral	Inicio	Mantenimiento
Primera línea		
Ganciclovir	5 mg/kg/12 h	5 mg/kg/24 horas
Valganciclovir	900 mg/12 horas+IgIV 0.5 g/kg/48 horas IV x 21 días	900 mg/24 horas
Segunda línea		
Foscarnet	90 mg/kg/12 horas+IgIV 0.5 g/kg/48 horas IV x 21 días	90 mg/kg/24 horas
Tercera línea		
Cidofovir	5 mg/kg/sem x 2+IgIV 0.5 g/kg/48 horas IV x 21 días	5 mg/kg/sem x 2 semanas

Adaptado de Ljungman, 2004.¹⁶⁶

(este último no disponible en México) amplía las opciones terapéuticas. El voriconazol ha demostrado ser más efectivo que la anfotericina B para el tratamiento de la aspergilosis. El uso de filtros HEPA (del inglés *high efficiency particulate air*) de alta eficiencia es de utilidad para evitar, entre otras, las infecciones por *Aspergillus*.^{167,175}

También se ha descrito que la combinación de anfotericina B y caspofungina o voriconazol y caspofungina puede tener efecto sinérgico y mejor acción en el control de esta infección.

REFERENCIAS

1. Crawford J, Dale D, Lyman G. Chemotherapy-induced neutropenia. Risks, consequences and new directions. *Cancer* 2004;100:228-237.
2. Lyman G, Kuderer N, Crawford J, Wolff D, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011;117:1917-1927.
3. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, Palmer JL, et al. HyperCVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3803-3809.
4. Nickelsen M, Ziepert M, Zeynalova S, Glass B, et al. High-dose CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) in T-cell lymphoma: a comparative analysis of patients treated within trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2009;20:1977-1984.
5. Montgomery JA, Shortnacy-Fowler AT, Clayton SD. Synthesis and biologic activity of 2'-fluoro-2-halo deriva-

6. Kern W, Estey E. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia. Review of three randomized trials. *Cancer* 2006;107:116-124.
7. Toya T, Nannya Y, Narukawa K, Ichikawa M, Kurokawa M. A comparative analysis of meropenem and doripenem in febrile patients with hematologic malignancies: a single-center retrospective study. *Jpn J Infect Dis* 2012;65:228-232.
8. Betts R, Glasmacher A, Maertens J, Maschmeyer G, et al. Efficacy of caspofungin against invasive *Candida* or invasive aspergillus infections in neutropenic patients. *Cancer* 2006;106:466-473.
9. Freifeld AG, Bow EJ, SepkowitzK, Boeckh M, 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* 2011;52:56-93.
10. Lee D-G, Kim S-H, Kim S, Kim C-J, et al. Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Korean J Intern Med* 2011;26:220-252.
11. Flowers C, Seidenfeld J, Bow E, Karten C, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology. *Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol* 2013;31:794-810.
12. Marti F, Cullen M, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009;20:166-169.
13. Blijlevens NMA, Logan RM, Netea MG. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:36-40.
14. Padrón-Pérez N, Gra-Menéndez S. Infecciones en el paciente neutropénico con cáncer. *Rev Panam Infectol* 2006;8:24-34.

15. Rivas-Llamas R, Cervera-Ceballos E, Selva-Pallares JE, Castillo-Rivera H, et al. Consenso mexicano para el abordaje de infecciones fúngicas en el paciente neutropénico. *Revista de Hematología* 2010;11:56-59.
16. Battle M, Lloveras N. Manejo del paciente con neutropenia de bajo grado y fiebre. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:30-33.
17. Lyman GH. A comparison of international guidelines for prevention of chemotherapy-induced. *Curr Opin Hematol* 2010;18:1-10.
18. Crawford J, Caserta C, Roila F. ESMO guidelines working group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010;21:248-250.
19. Vázquez-López L, García-Sánchez JE. Valoración inicial del paciente neutropénico con fiebre: cuantificación del riesgo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:19-23.
20. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
21. Ellis M. Febrile neutropenia evolving strategies. *Ann NY Acad of Sci* 2008;1138:329-350.
22. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, et al. The Multinational Association for Supportive Care in cancer risk index: a multinational scorings system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.
23. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105:612-617.
24. Ahn S, Lee YS, Chun YH, Kwon IH, et al. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2011;19:1151-1158.
25. Ha YE, Song JH, Kang WK, Peck KR, et al. Clinical factors predicting bacteremia in low-risk febrile neutropenia after anticancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2011;19:1761-1767.
26. Ahn S, Lee YS. Predictive factors for poor prognosis febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 2012;24:376-380.
27. Regazzoni CJ, Houry M, Irrazabal C, Myburg C, et al. Neutropenia and the development of the systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:135-138.
28. Carreras E, Mensa J. Neutropenia febril: pasado, presente y futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:2-6.
29. Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009. *Arch Argent Pediatr* 2010;108:47-70.
30. Dufort y Álvarez G. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. *Arch Pediatr Urug* 2009;80:37-41.
31. Chia VM, Page JH, et al. Chronic comorbid conditions associated with risk of febrile neutropenia in breast cancer patients treated with chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:621-631.
32. Díaz-Mediavilla J, Lizasoain M. Epidemiología de las infecciones en el paciente neutropénico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:7-13.
33. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, 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* 2006;42:2433-2453.
34. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med* 2013;368:1131-1139.
35. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32.
36. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-340.
37. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. *Ped Infect Dis J* 2007;26:794-798.
38. Santolaya ME, Álvarez AM, Becker A, Cofré J, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-3421.
39. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678-683.
40. Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional. Riesgo de infección en el paciente oncológico. *Arch Argent Pediatr* 2010;108:47-70.
41. Paganini H, Rodríguez-Brieschcke T, Zubizarreta P, Latella A, et al. Criterios de riesgo de mortalidad en niños con neutropenia y fiebre durante la quimioterapia por cáncer. Buenos Aires: Medicina, 2001;61:63-66.
42. Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional. Riesgo de infección en el paciente oncológico. *Arch Argent Pediatr* 2003;101:270-295.
43. Viscoli C, Verniet O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40:240-245.
44. Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de Infecciones en el Paciente Neoplásico y Trasplan-

- tado de Médula Ósea. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer, 2006.
45. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteriemia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities range of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39:25.
 46. IDSA guidelines for treatment of candidiasis. *CID* 2004;38:161-181.
 47. Picazzo J. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis* 2004;39:1-6.
 48. Bodey GP. Managing infections in the immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2005;40:239.
 49. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá GE, et al. Consenso de manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005;22:79-111.
 50. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Neutropenia y fiebre. Libro azul de infectología pediátrica. Buenos Aires: FUNDASAP Ediciones, 2007;245-258.
 51. Jarque I, Salavert M, Sanz M. Manejo del paciente neutropénico con fiebre. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:24-29.
 52. De Cicco L, Marcó del Pont J, Frangi F, Dibar E. Valor de la proteína C reactiva (PCR) en la evaluación del paciente oncológico con neutropenia y fiebre. 32° Congreso Argentino de Pediatría 2000.
 53. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011;9:107.
 54. Akhtar MS, Imran MB, Nadeem MA, Shahid A. Antimicrobial peptides as infection imaging agents: better than radiolabeled antibiotics. *Int J Pept* 2012.
 55. Guy SD, Tramontana AR, Worth LJ, Lau E, et al. Use of FDG PET/CT for investigation of febrile neutropenia: evaluation in high-risk cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1348-1355.
 56. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ. The use of PET/CT in patients with febrile neutropenia. *Semin Nucl Med* 2013;43:340-348.
 57. Gafter-Gvili A, Paul M, Bernstine H, Vidal L, et al. The role of 18F-FDG PET/CT for the diagnostic of infections in patients with hematological malignancies and persistent febrile neutropenia. *Leuk Res* 2013;37:1057-1062.
 58. NCCN Practice guidelines in oncology 2009. Disponible en: www.nccn.org
 59. Pagano L, Caira M, Nosari A, Rossi G, et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. *Arch Inter Med* 2011;171:1502-1503.
 60. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, et al. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:388-392.
 61. Gaytán-Martínez J, Ávila-Morán M, Mata-Marín JA, Mateos-García E, et al. Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia. *Gac Méd Méx* 2011;147:325-332.
 62. Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc* 2011;86:686-701.
 63. Consenso de manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005;22:79-113.
 64. Lo N, Cullen M. Antibiotic prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia: time to reconsider. *Hematol Oncol* 2006;24:120-125.
 65. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy. By American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Oncol Pract* 2012;1-35.
 66. Sammut SJ, Mazhar D. Management of febrile neutropenia in an acute oncology service. *Q J Med* 2012;105:327-336.
 67. Karaman S, Vural S, Yildimiark Y, Emecen M, et al. Comparison of piperacillin tazobactam and cefoperazone sulbactam monotherapy in treatment of febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:579-583.
 68. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176-189.
 69. Neuburger S, Maschmeyer G. Update on management of infections in cancer and stem cell transplant patients. *Ann Hematol* 2006;85:345-356.
 70. Freifeld AG, Bowe J, Sepkowitz KA, Boeck HMJ, et al. Executive summary: 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* 2011;52:427-431.
 71. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-64.
 72. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immune-compromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816-819.
 73. Feldman S, Gigliotti F, Shenep JL, Roberson PK, Lott L. Risk of *Haemophilus influenzae* type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1990;161:926-931.
 74. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine form the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:13-15.

75. Dignani MC, Solomkin JC, Anaissie EJ. *Candida*. In: Clinical Mycology. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003;195-239.
76. Chahoud J, Kanafani ZA, Kanj SS. Management of candidaemia and invasive candidiasis in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:29-35.
77. Vázquez-González D, Perusquía-Ortiz AM, Hundeiker M, Bonifaz A. Opportunistic yeast infections: candidiasis, cryptococcosis, trichosporonosis and geotrichosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:381-394.
78. Sims CR, Jaijakul S, Mohr J, Rodriguez J, et al. Correlation of clinical outcomes with β -glucan levels in patients with invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 2012;50:2104-2106.
79. Perusquía-Ortiz AM, Vázquez-González D, Bonifaz A. Opportunistic filamentous mycoses: aspergillosis, mucormycosis, phaeohiphomycosis and hyalohiphomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:611-621.
80. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5:609-622.
81. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-653.
82. Bassetti M, Mikulska M, Viscoli C. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care* 2010;14:244-248.
83. Walz JM, Memtsoudis SG, Heard SO. Prevention of central venous catheter bloodstream infections. *J Intensive Care Med* 2010;25:131-138.
84. Colombo AL, Cortés JA, Zurita J, Guzmán-Blanco M, et al. Recommendations for the diagnosis of candidemia in Latin America. *Rev Iberoam Micol* 2013.
85. Cercenado E, Cantón R. Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2003. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap3a.htm>
86. Bonifaz A. *Micología médica básica*. 4ª ed. México: McGraw-Hill, 2012.
87. Jarque S, Andreu R, Salavert M, Gómez D, et al. Valor de la detección del antígeno galactomanano de *Aspergillus* en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos. *Rev Iberoam Micol* 2003;20:116-118.
88. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2001;392-421.
89. Karthaus M, Cornely OA. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2005;84:207-216.
90. Ullmann AJ, Cornely OA. Antifungal prophylaxis for invasive mycoses in high risk patients. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:571-576.
91. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, et al. ESMO guidelines working group. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010;21:252-256.
92. Peterson L, Ostermann J, Rieger H, Ostermann H, Rieger CT. Posaconazole prophylaxis- impact on incidence of invasive fungal disease and antifungal treatment in haematological patients. *Mycoses* 2013.
93. Heng SC, Slavin MA, Al-Badriyeh D, Kirsas S, et al. Pharmacoeconomic evaluation of fluconazole, posaconazole and voriconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia undergoing first consolidation chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1669-1678.
94. Scott LJ. Micafungin: a review of its use in the prophylaxis and treatment of invasive *Candida* infections. *Drugs* 2012;72:2141-2165.
95. Döring M, Hartmann U, Erbacher A, Lang P, et al. Caspofungin as antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis* 2012;12:151.
96. Bonifaz A, Vázquez-González D, Peralta A. Interacciones medicamentosas de los nuevos antifúngicos orales. Disponible en: <http://antoniorondonlugo.com/blog/wp-content/uploads/2010/05/148-INTERACCIONES-MEDICAMENTOSAS-DE-LOS-NUEVOS-AGENTES-ANTIF%C3%9ANGICOS-ORALES.pdf>
97. Zwitserloot AM, Mavinkurve-Groothuis AMC, Galama JM, Verweij PE, et al. Importance of neutropenia for development of invasive infections at various phases of treatment for hemato-oncological diseases in children. *Scan J Infect Dis* 2012;44:355-362.
98. Lee HS, Park JY, Shin SH, Kim SB, et al. Herpes viridae viral infections after chemotherapy without antiviral prophylaxis in patients with malignant lymphoma. Incidence and risk factors. *Am J Clin Oncol* 2012;35:146-150.
99. Jansen RR, Biemond BJ, Schinkel J, Koekkoek SM, et al. Febrile neutropenia: significance of elaborated screening for respiratory viruses, and the comparison of different sampling methods, in neutropenic patients with hematological malignancies. *Virology* 2013;10:2-5.
100. Marcó del Pont J, Casanueva E, Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril: actualización 2008-2009. *Arch Argent Pediatr* 2010;108:47-70.
101. Malik PS, Broor S, Bakhsh IS. H1N1 infection in children with hematological malignancies. *Indian Pediatr* 2011;48:971-973.
102. Weissingner F, Auner HW, Bert ZH, Buchheidt D, et al. Predictive factors for poor prognosis febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 2012;24:376-380.

103. Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kasprikova N, Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection* 2011;39:411-417.
104. Lema MM. Neutropenia febril. 2ª versión. *Clínica SOMA* 2011;1:1-15.
105. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *NCCN Clinical Practice Guides in Oncology (Version 1)* 2013:1-133.
106. Paul M, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Yahav D. Infections in hematological cancer patients: the contribution of systematic reviews and meta-analyses. *Acta Haematol* 2011;125:80-90.
107. Salwender HJ, Ullmann AJ, Waldschmidt DT, Wolf HH. Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. Guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2012;91:1161-1174.
108. Ching-Yun H, Hsin-Hui H, Chen-Yuan L, Lo-Woei C, et al. Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation after spontaneous remission in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2584-2586.
109. Dieterich DT, Spivak JL. Hematologic disorders associated with hepatitis C virus infection and their management. *Clin Infect Dis* 2003;37:533-541.
110. Hartmann JT, Meisinger I, Kröber SM, Weisel K, et al. Progressive bicytopenia due to persistent parvovirus B19 infection after immunochemotherapy with fludarabine/cyclophosphamide and rituximab for relapsed B cell lymphoma. *Haematologica* 2006;91:49.
111. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson, et al. Granulocyte colony stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: Systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011;11:404-414.
112. Jolis L, Carabantes F, Pernas S, Cantos B, et al. Incidence of chemotherapy-induced neutropenia and current practice of prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients in Spain: a prospective, observational study. *Eur J Cancer Care* 2013;4:513-521.
113. Bociek RG, Armitage JO. Hematopoietic growth factors. *CA Cancer J Clin* 1996;46:165-184.
114. Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002;62:1-15.
115. Kouroukis CT, Chia S, Verma D, Robson C, et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Current Oncol* 2009;15:9-23.
116. Lyman GH. A comparison of international guidelines for the prevention of chemotherapy induced neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2011;18:1-10.
117. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, et al. Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205.
118. Kansara R, Kumar R, Seftel M. Is primary prophylaxis with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) indicated in the treatment of lymphoma? *Transfus Apher Sci* 2013;49:51-55.
119. Saab YB, Sharaf L, Zeidan I, Bizri A. Filgrastim use: evaluation in cancer and critically ill non-cancer patients. *Cancer Therapy* 2003;1:191-196.
120. Giebel S, Thomas X, Hallbook H, Geissler K, et al. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: a joint analysis of five randomized trials on behalf of the EWALL. *Eur J Cancer* 2012;48:360-367.
121. Gridelli C, Aapro MS, Barni S, Beretta GD, et al. Role of colony stimulating factors (CSFs) in solid tumours: results of an expert panel. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63:53-64.
122. Holmes FA, O'Shaughnessy J, Vukelja S, Jones SE, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:727-731.
123. Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14:29-35.
124. Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol* 1996;14:2590-2611.
125. Capotorto AM, Pavesi L, Pedrazzoli P, Da Prada GA, et al. Randomized, controlled, multicenter phase III trial of standard-dose fluorouracil epirubicin-cyclophosphamide (FEC), compared with time-intensive FEC (FEC-G) and mitoxantrone methotrexate-mitomycin C (MMM-G) in metastatic breast carcinoma. *J Chemother* 2003;15:184-191.
126. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, et al. Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164-170.
127. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, Sambrook RJ, et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial-Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 2000;18:395-404.
128. Gridelli C, Gallo C, Di Maio M, Barletta E, et al. A randomized clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The Distal 01 Study. *Br J Cancer* 2004;91:1996-2004.

129. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360.
130. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-2597.
131. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin *versus* observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-727.
132. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-2048.
133. Leichman L. Neoadjuvant chemotherapy for disseminated colorectal cancer: changing the paradigm. *J Clin Oncol* 2006;24:3817-3818.
134. Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, Kilgore LC, Straughn JM. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma—a cost-effectiveness analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1019-1024.
135. Foss SD, Kaye SB, Mead GM, Cullen M, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. *J Clin Oncol* 1998;16:716-724.
136. Almenar-Cubells D, Bosch Roig C, Jiménez-Orozco E, Álvarez R, et al. Effectiveness of daily *versus* non-daily granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumours undergoing chemotherapy: a multivariate analysis of data from current practice. *Eur J Cancer Care* 2013;22:400-412.
137. Naeim A, Henk HJ, Becker L, Chia V, et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). *BMC Cancer* 2013;13:11.
138. Cancer Care Ontario. The role of Colony-Stimulating Factor (CSF) in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for the treatment of cancer toxicity. Practice Guideline Report 12-2, version 2.2003.
139. Sobrevilla-Calvo P, Castañeda-Soto N, Bustamante-Olivera E, Molina-Pérez A, Revilla Beltri J. Evaluación de la seguridad y eficacia de filgrastim en el manejo de la neutropenia febril postquimioterapia o radioterapia, en pacientes oncohematológicos: reporte de experiencia clínica. *GAMO* 2009;8:69-74.
140. NCCN Guidelines. Myeloid growth factors, version 1.2013.
141. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. 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* 2007;25:3158-3167.
142. Gascón P, Aapro M, Ludwig H, Rosencher N, et al. Background and methodology of MONITOR GCSF, a pharmacoepidemiological study of the multi-level determinants, predictors, and clinical outcomes of febrile neutropenia prophylaxis with biosimilar granulocyte-colony stimulating factor filgrastim. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;77:184-197.
143. Butt T. Central venous catheter-related blood stream infections in cancer patients. *JCPSP* 2004;14:549-552.
144. Volkow-Fernández P. Manual del manejo ambulatorio de la terapia intravenosa para el enfermo con cáncer. 1ª ed. México: Limusa, 2011.
145. Rupp SM, Apfelbaum JL, Bitt C, Caplan RA, et al. American Society of Anesthesiologists TaskForce on Central Venous Access. Practice guidelines for central venous access: A report by the American Society of Anesthesiologists TaskForce on Central Venous access. *Anesthesiology* 2012;116:539-563.
146. Barbetakis N, Asteriou C, Kleontas A, Tsilikas C. Totally implantable central venous access ports. Analysis of 700 cases. *J Surg Oncol* 2011;104:654-656.
147. Wolf HH, Leithäuser M, Maschmeyer G, Salwender H, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008;87:863-876.
148. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
149. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Basic infection control for prevention plan for outpatient oncology settings 2011. Disponible en: www.cdc.gov/HAI/settings/outpatient/basic-infection-control-prevention-plan-2011/central-venous-catheters.html
150. Leather HL, Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:483-520.
151. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-1238.
152. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin N Am* 2011;25:101-116.
153. Chawla R. Infections after bone marrow transplantation. Consultado el 27 junio de 2013. Disponible en: <http://medicine.medscape.com/article/1013470-overview>
154. Dettenkofer M, Ebner W, Bertz H, Babikir R, et al. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2003;31:795-801.

155. Mendes ET, Dulley F, Basso M. Health care-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. *Int J Infectious Diseases* 2012;16:424-428.
156. Liu CY, Lai YC, Huang LJ, Yang YW, et al. Impact of bloodstream infections on outcome and the influence of prophylactic oral antibiotic regimens in allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1231-1239.
157. Marena C, Zecca M, Carenini ML, Bruschi A, et al. Incidence of, and risk factors for, nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, with impact on procedure-related mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:510-517.
158. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1995;332:217-23.
159. Wingard JR. Treatment of neutropenic fever syndromes in adults with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients (high-risk patients). Consultado en agosto de 2013. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adults-with-hematologic-malignancies-and-hematopoietic-cell-transplant-recipients-high-risk-patients>
160. Koya J, Nannya Y, Ichikawa M, Kurokawa M. The clinical role of procalcitonin in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2012;47:1326-1331.
161. Hambach L, Eder M, Dammann E, Schrauder A, et al. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002;87:643-651.
162. Blijlevens NM, Donnelly JP, Meis JF, De Keizer MH, De Pauw BE. Procalcitonin does not discriminate infection from inflammation after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:889-892.
163. Ortega M, Rovira M, Filella X, Almela M, et al. Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2004;126:372-376.
164. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977-987.
165. Villasís-Keever A, Mosqueda JL. Infecciones en trasplante de médula ósea. *Rev Invest Clin* 2005;57:381-386.
166. Ljungman P, Reusser P, de la Camara R, Einsele H, et al. Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation* 2004;33:1075-1081.
167. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, Chakrabarti S, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2009;44:471-482.
168. Razonable RR, Paya CV. Herpes virus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Herpes* 2003;10:60-65.
169. Chakrabarti S, Mackinnon S, Chopra R, Kottaridis PD, et al. High incidence of cytomegalovirus infection after non-myeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune reconstitution. *Blood* 2002;99:4357-4363.
170. Holmberg LA, Boeckh M, Hooper H, Leisenring W, et al. Increased incidence of cytomegalovirus disease after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 1999;94:4029-4035.
171. Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following non-myeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood* 2002;99:1978-1985.
172. Nguyen Q, Champlin R, Giralt S, Rolston K, et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999;28:618-623.
173. Fraser GA, Walker II. Canadian Blood and Marrow Transplant Group. Cytomegalovirus prophylaxis and treatment after hematopoietic stem cell transplantation in Canada: Guideline recommendations. *Biol Blood and Marrow Transplantation* 2004;10:287-297.
174. Montero M. Infección invasora por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos en enfermos con trasplante de órgano sólido. *Rev Iberoam de Micol* 2002;19:9-12.
175. Kumar R, Naithani R, Mishra P, Mahapatra M, et al. Allogeneic hematopoietic SCT performed in non-HEPA filter rooms: initial experience from a single center in India. *Bone Marrow Transplantation* 2009;43:115-119.

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto debe enviarse por correo electrónico a la atención del Editor: gruiz1@clinicaruiz.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, adscripciones, dirección para envío de correspondencia al editor
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.
Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.
4. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración enseguida de las referencias bibliográficas.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo del texto.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
8. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. Abstract. Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. Texto. Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) Introducción. Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) Material y método. Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente

modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) Resultados. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) Discusión. Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) Referencias. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Si se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial. La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:
Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
11. Transmisión de los derechos de autor. Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Revista de Hematología se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: gruiz1@clinicaruiz.com

Author requirements

Manuscripts should be made following recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (N Engl J Med 1997;336:309-15) and adjusted to the following guidelines:

1. The document printed in letter size (21 × 27 cm) sheets must be delivered, using double-spacing, along with its with corresponding computer disk data and indicating the article's title on the label, leading author's name and computer program with version. (e.g., Estrogen and climaterium. Guillermo Martínez. Word 6.0).
Sections are ordered in the following form: page title, structured abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.
3. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.
The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author's address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors identification should be done superscript Arabic numbers.
4. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.
5. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined. In the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.
6. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.
7. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.
8. Type of articles: the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research, editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.
9. Summary. The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results and conclusions. Following this structure, purposes, basic proceedings, methodology, main outcomes (hard data and statistical significance), and most relevant conclusions. At the end of the summary there will be 3 to 10 keywords or sentences. Following this, an abstract written in English will be provided.
10. Abstract. This is the right translation of the summary to English.
11. Text. Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.
 - a) Introduction. Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making a extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.

- b) Materials and methods. Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated in the experiments (patients or laboratory animals, including controls) Identify methods, devices (name and address of the manufacture in parentheses) and detailed procedures for others to reproduce the results. Briefly explain formerly published methods which are not widely known, describe new or substantially modified methods manifesting the reasons why you used them and assessing their limitations. Identify every single medication and chemical product used, with generic name, dose and route of administration.
 - c) Results. Present them following in a logical sequence. Do not repeat data from tables or figures within the text; just emphasize or summarize the pertinent observations.
 - d) Discussion. Emphasize new and important aspects of the study. Do not repeat details in the data or other information previously mentioned in other sections. Explain the meaning of the results and their limitations, including their consequences for future research. Establish the connection of the conclusions with the study objectives and refrain from making general statements and making conclusions without support. Suggest a new hypothesis when it is justified.
 - e) References. Number the references consecutively following the appearance order in the text (identify the references within the text with superscript numbers without parentheses). When the text needs punctuation, the reference will be annotated after the pertinent signs. To refer the name of a journal use abbreviations listed every year in the January number of the Index Medicus. The term "personal communication" should not be used. On the other hand it is allowed to use the expression "in press" when it refers to an already accepted text by some journal, but when the information comes from texts sent to a journal which has not accepted it yet, it should be referred to as "non-published observations". All authors should be mentioned when there are six or less, when there are more, add the words and cols. (in the case of national authors) or et al. (if foreigners). If the cited article is located in a supplement add suppl X between the volume and the initial page.
In the case of a journal, bibliographic citations will be ordered in this way:
Torres BG, García RE, Robles DG et al. Late complications of diabetes mellitus of pancreatic origin. Rev Gastroenterol Mex 1992; 57:226-229
In the case of books or monographs, reference will be:
Hernández RF. Anatomy manual. 2nd edition. Mexico: Méndez Cervantes, 1991; 120-129.
In the case of a book chapter, indicate the author(s) in the chapter, the name of the chapter, city of the publishing house, the book's editor year and pages.
12. Transfer-of-copyright. Along with the manuscript, deliver a letter signed by all the authors, with the following paragraph: "The undersigned author(s) transfer all copyrights to the journal, which will be the holder of all submitted material for publication". This transfer will be valid only in the case that the journal publishes the paper. No material can be reproduced without the journal's authorization.
 13. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

Hematologia reserves the right to make changes or include modifications in the study in order of better understanding of such, without modifying its content. Articles and all mailing relating with this publication should be addressed to the following e-mail: gruiz1@clinicaruiz.com