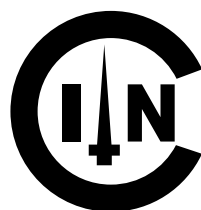


# Guía de práctica clínica

para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo

Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombia  
Para uso de profesionales de la salud 2013 - Versión completa



**Instituto Nacional  
de Cancerología-ESE**  
Colombia  
Por el control del cáncer

2013 Grupo de Infectología  
2013 Grupo de Hematología  
2013 Grupo de Microbiología  
2013 Grupo de Medicina Interna  
Subdirección General de Atención Médica y Docencia

2013 Grupo de investigación Clínica  
Subdirección General de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención.

### **Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.**

Avenida 1 # 9-85, Bogotá, Colombia  
Página web: [www.cancer.gov.co](http://www.cancer.gov.co)  
Fecha de publicación: Diciembre de 2014  
Fecha de revisión: Noviembre de 2013

ISBN: 978-958-58832-1-5

Correos electrónicos: [guias@cancer.gov.co](mailto:guias@cancer.gov.co); [scuervo@cancer.gov.co](mailto:scuervo@cancer.gov.co); [sicuervom@unal.edu.co](mailto:sicuervom@unal.edu.co)

### **Proceso de construcción de la guía: adaptación**

La guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años con neutropenia febril de alto riesgo, publicada en el año 2013, será revisada en el año 2018 o con anterioridad, si la evidencia disponible lo amerita.

### **Declaración de conflictos de interés**

Los miembros de la Subdirección General de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención, la Subdirección General de Atención Médica y Docencia del Instituto Nacional de Cancerología y los participantes en el Consenso Nacional de Expertos no declararon conflictos de interés que pudieran afectar el resultado de las recomendaciones del presente documento.

### **Derechos de autor y propiedad intelectual**

El Instituto Nacional de Cancerología ha velado por la validez y transparencia de la información contenida en este documento; se espera que cualquier persona o institución que intente aplicar las recomendaciones considere el contexto específico, las circunstancias clínicas individuales de los pacientes y demás elementos en un juicio crítico para el entorno particular. Este documento ha sido desarrollado siguiendo un proceso de adaptación de guías de práctica clínica. Una parte de la información contenida ha sido modificada, traducida o adaptada de las fuentes originales, respetando los reconocimientos de autoría y procurando la mayor fidelidad. El presente documento no se podrá reproducir sin permiso escrito del Instituto Nacional de Cancerología.

### **Financiación**

El Instituto Nacional de Cancerología hizo la guía empleando recursos de inversión de la nación. El trabajo producido por el Instituto en relación con la adaptación y el consenso es editorialmente independiente de sus fuentes de financiamiento.

### **Referencia de este documento**

Se sugiere citar este documento así:

Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones de la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en el paciente oncológico mayor de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. Bogotá: INC, 2013.

**Alejandro Gaviria Uribe**  
*Ministro de Salud y Protección Social*

**Raúl Hernando Murillo Moreno**  
*Director general*  
*Instituto Nacional de Cancerología ESE*

**Carolina Wiesner Ceballos**  
*Subdirectora General de Investigación, Vigilancia Epidemiológica y Prevención*  
*Instituto Nacional de Cancerología ESE*

**Jesús Antonio Acosta Peñalosa**  
*Subdirector General de Atención Médica y Docencia*  
*Instituto Nacional de Cancerología ESE*

**Juan José Pérez Acevedo**  
*Subdirector General Administrativo y Financiero*  
*Instituto Nacional de Cancerología ESE*

## Grupo elaborador

Sonia Isabel Cuervo Maldonado<sup>1,2,3</sup>  
Carlos Daniel Bermúdez<sup>3,4</sup>  
Leonardo Enciso<sup>2,3,4</sup>  
Julio César Gómez Rincón<sup>1,3</sup>  
Surella Acosta<sup>5</sup>  
Juan Sebastián Castillo<sup>3,6</sup>  
Ricardo Sánchez<sup>2,3,6</sup>  
Mónica Ballesteros<sup>6</sup>  
Giancarlo Buitrago<sup>6</sup>  
Óscar Gamboa<sup>3,6</sup>  
Daniel Anzola<sup>6</sup>  
Jorge Augusto Díaz<sup>3,7</sup>  
Pilar Rivas Pinedo<sup>2,3</sup>  
Ruth Quevedo<sup>8</sup>  
Claudia Patricia Arroyo<sup>9</sup>

## Comité de revisores nacionales

Jorge Alberto Cortés Luna<sup>2</sup>  
Sandra Milena Gualtero Trujillo<sup>10</sup>  
Claudia Pilar Botero<sup>11</sup>  
Freddy Orlando Guevara Pulido<sup>2</sup>  
Diego Andrés Bonilla<sup>2</sup>  
Édgar Augusto Bernal García<sup>12</sup>

## Comité de revisores internacionales

Carlos A. Díaz Granados<sup>13</sup>  
Ricardo M. Rabagliati Borie<sup>14</sup>

- 
1. Grupo de Infectología. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.
  2. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia.
  3. Grupo de Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas (GREICAH).
  4. Grupo de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.
  5. Grupo de Medicina Interna. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.
  6. Grupo de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.
  7. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia.
  8. Grupo de Laboratorio Clínico. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.
  9. Grupo de Microbiología Hospital Universitario de San Ignacio.
  10. Grupo de Infectología. Fundación Clínica Shaio.
  11. Infectología. Clínica de La Presentación. SES Hospital de Caldas (Manizales).
  12. Infectología. Clínica Carlos Ardila Lülle de Bucaramanga. Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Bucaramanga.
  13. Médico internista – infectólogo. Emory University School of Medicine, Atlanta.
  14. Hospital Clínico Universidad Católica. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

## Participantes en los Consensos de Expertos

Experto	Ciudad
Sandra Gualtero	Bogotá
Édgar Augusto Bernal	Bucaramanga
Carmen Rosales	Bogotá
Patricia Reyes	Bogotá
Andrés Mauricio Acevedo	Bogotá
Guillermo Quintero	Bogotá
Myriam Rodríguez	Bogotá
Benjamín Ospino	Bogotá
Juan Felipe Combariza	Medellín
Ernesto Martínez Buitrago	Cali
Carlos Hernando Gómez	Bogotá
Claudia Ibáñez	Bogotá
Fabio Sierra Matamoros	Bogotá
Omaira Roldán	Bogotá
Angélica Knudson	Bogotá
Jorge Alberto Cortés	Bogotá
Rodrigo Pardo Turriago	Bogotá

## Contenido

8	Lista de siglas
10	Introducción
14	Definiciones
16	Justificación para la elaboración de esta guía de práctica clínica
18	Resumen
20	Recomendaciones
21	¿Qué pruebas específicas y qué cultivos se deben realizar para el diagnóstico de las infecciones bacterianas?
25	¿Qué pruebas específicas y qué cultivos se deben realizar para el diagnóstico de las infecciones micóticas?
36	¿Cuándo utilizar profilaxis antibiótica, y con cuál antibiótico
41	¿Con cuál antibiótico se debe iniciar el tratamiento antibiótico empírico?
53	¿Por cuánto tiempo se debería administrar el tratamiento antibiótico empírico?
54	¿Cuándo utilizar profilaxis antifúngica, y con cuál antimicótico?
61	¿Cuál estrategia utilizar entre tratamiento antifúngico empírico vs. anticipado?
67	¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento antifúngico empírico vs. anticipado en el medio colombiano?
68	Metodología para la elaboración de la guía
74	Reporte de consenso
79	Referencias

## Anexos

95	Anexo 1. Declaración de conflictos de interés de la guía
96	Anexo 2. Calificación de los desenlaces de interés para la guía
97	Anexo 3. Búsqueda de guías de práctica clínica
99	Anexo 4. Calidad de las guías de práctica clínica
100	Anexo 5. Matriz de recomendaciones de las guías evaluadas
101	Anexo 6. Búsqueda de estudios primarios
104	Anexo 7. Toma de la muestra para hemocultivo
107	Anexo 8.1. Criterios IFICG-MSG/EORTC
109	Anexo 8.2. Investigación de infección micótica de senos paranasales en pacientes MH
109	Anexo 8.3. Factores de riesgo para el desarrollo de IMI
109	Anexo 8.4. Diagnóstico microbiológico convencional de las IMI
110	Anexo 8.5. Recomendaciones para el uso de pruebas de sensibilidad antimicótica
110	Anexo 8.6. Detección de antígenos circulantes mediante la detección de Galactomanano (GM) de Aspergillus
113	Anexo 8.7. Utilidad de las pruebas de Ácidos Nucleicos para el Diagnóstico de Aspergilosis
114	Anexo 8.8. Uso del 1,3-β -D-Glucano (BG) para el diagnóstico de IMI
115	Anexo 9. Anfotericina B deoxicolato
115	Anexo 10. Listado de participantes consenso nacional de expertos

## Lista de siglas

AB	Anfotericina B
ABCD	Anfotericina B dispersión coloidal
Acs	Anticuerpos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Ags	Antígenos
AI	Aspergilosis invasora
AMB	Anfotericina B aerolizada
API	Aspergilosis pulmonar invasora
BG	1-3 $\beta$ D glucano
BLEE	Beta lactamasas de espectro extendido
CAS	Caspofungina
CI	Candidiasis invasora
CIM	Concentración inhibitoria mínima
DIV	Dispositivo intravascular
ECIL	European Cancer Infection Leucemia
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDA	Federal Drug Administration
FCZ	Fluconazol
GDG	Grupo desarrollador de la guía
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell'Adulto
GM	Galactomanano
GPC	Guía de Práctica Clínica
Hyper CVAD	Ciclo impar (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Dexametasona, Metotrexate y Citarabina Intratecal). Ciclo par (Metotrexate, Citarabina más Intratecales)
IACS	Infecciones asociadas al cuidado de la salud
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFI	Infección fúngica invasora
IFIGC	Invasive Fungal Infection Cooperative Group



IL	Interleucina
IMI	Infección micótica invasora
INC	Instituto Nacional de Cancerología
ITS	Infección del torrente sanguíneo
ITZ	Itraconazol
KOH	Hidróxido de potasio
LA	Leucemia aguda
LBA	Lavado broncoalveolar
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MA	Manano
MASCC	The National Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score
MG	Media geométrica
MH	Malignidades hematológicas
MSG	Mycoses Study Group
PCR	Proteína C reactiva
QPAP	Quimioprofilaxis antifúngica primaria
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
RCP	Reacción en cadena de la polimerasa
SAMR	Staphylococcus aureus meticilinorresistente
SCN	Staphylococci coagulasa negativos
SEIFEM	Surveillance of Antifungal Combination Therapy In Hematologic Italian Centers: Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia
SMD	Síndrome mielodisplásico
TAC	Tomografía axial computarizada
TACAR	Tomografía axial computarizada de alta resolución
TAFA	Terapia antifúngica anticipada
TAFE	Terapia antifúngica empírica
TCMH	Trasplante de células hematopoyéticas
TMP/SMX	Trimetoprim/sulfametoazol
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VCZ	Voriconazol
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

## Introducción

Esta guía brinda un grupo de recomendaciones generales sobre el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo.

### Neoplasias hematológicas y neutropenia febril de alto riesgo

La intensificación del tratamiento con quimioterapia durante los últimos años ha derivado en el logro de mayores tasas de remisión completa; sobre todo, en los pacientes con leucemia aguda. Tales estrategias se acompañan de un incremento en la gravedad y la duración de la neutropenia. En el caso de los pacientes con leucemia mieloide aguda, la mortalidad relacionada con la fase de inducción está cerca del 20% y llega hasta el 40% en pacientes mayores de 60 años tratados con una combinación de citarabina más daunorubicina (1).

La supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda es similar a la de los pacientes con leucemia mieloide aguda (2,3). El objetivo de intensificar el tratamiento es permitir que un mayor porcentaje de pacientes logre la remisión completa y el restablecimiento de una hematopoyesis normal; esta última es una condición para lograr supervivencia a largo plazo. La evolución de las combinaciones de tratamiento ha derivado en el uso de esquemas mieloablativos en pacientes adultos y esquemas fundamentados en mayores dosis acumulativas de esteroides, anti-metabolitos y alcaloides de la vinca. El análisis de diferentes esquemas de tratamiento en adultos muestra que es posible lograr la remisión completa en más del 90% de los casos (4). Uno de los esquemas de tratamiento con mayor actividad es el régimen Hyper-CVAD, el cual demostró tasas de remisión completa del 91%, con una mortalidad relacionada con el tratamiento del 6% y una tasa del 3% de resistencia al tratamiento. La causa principal de muerte durante el ciclo de inducción es la complicación infecciosa; en particular, la infección micótica invasora (IMI) seguida de las infecciones bacterianas. El tiempo promedio de recuperación de los neutrófilos fue de entre 18 y 22 días en las fases, independientemente de si incluían dosis altas de metotrexate y citarabina; el 45% de los pacientes suelen presentar fiebre de origen desconocido. La mediana de la supervivencia de los pacientes tratados con este esquema se acerca a los 36 meses, y el tiempo de la remisión completa del 52%, a 5 años para el grupo de pacientes catalogado como de bajo riesgo en un modelo pronóstico (5,6).

En el contexto del Instituto Nacional de Cancerología (INC), a lo largo de un solo año se atendieron 122778 consultas y se diagnosticaron 5958 casos nuevos de cáncer; de los cuales el 11% (660) correspondían a tumores hematolinfoides, y el porcentaje restante, a tumores sólidos; el 60% fueron mujeres; el 11% corresponde a menores de 17 años y el rango de edad de las personas atendidas está entre los cero años y más de 75 (7). A la fecha de la publicación de la presente guía no hay información publicada sobre el impacto de la neutropenia febril posquimioterapia en la mortalidad y la morbilidad de este grupo de pacientes.

## Neutropenia febril y el riesgo de infección

La inmunosupresión en los pacientes con neutropenia predispone a la infección, debido al compromiso del neutrófilo. El neutrófilo hace parte de las células efectoras de la inmunidad innata, cuyas funciones principales son la fagocitosis y la destrucción de microorganismos durante la fase inicial de la infección. En el paciente inmunosuprimido por cáncer y por la quimioterapia, la alteración en la cantidad y en la función del neutrófilo, así como el compromiso de las células epiteliales (ya sea por la quimioterapia o por dispositivos médicos invasores relacionados con el cuidado de la salud en estos pacientes), y que, a su vez, son las barreras anatómicas naturales entre los microorganismos y los tejidos del hospedero, representan el principal compromiso del sistema inmunitario innato (8).

A través del tiempo las condiciones infecciosas relacionadas con la neutropenia febril posquimioterapia se han ido modificando, y, por lo tanto, se hacen necesarias aproximaciones dinámicas según la aparición de nuevos hechos; por ejemplo, la neutropenia febril tenía una gran tasa de mortalidad durante los años sesenta del siglo XX, debido a la elevada incidencia de septicemias por Gram negativos, por lo cual desde entonces se la ha considerado como una urgencia oncológica que debe ser tratada con antibióticos administrados por vía intravenosa en un ámbito intrahospitalario. Sin embargo, hoy se sabe que no todos los episodios de neutropenia febril tienen las mismas características, que no todas tienen identificación de la causa de la fiebre y que hasta en el 50% de los casos la fiebre se clasifica como de origen desconocido. De ahí la importancia de establecer y validar modelos predictivos sobre la presentación y el pronóstico de las neutropenias febriles (9,10).

Más de 80% de los pacientes con malignidades hematológicas (MH) presentan neutropenia febril durante la quimioterapia de inducción y pueden presentar más de un episodio de neutropenia febril durante los siguientes ciclos de quimioterapia (6). En la mayoría de los episodios de neutropenia febril posquimioterapia no se puede documentar un foco infeccioso por clínica ni por el laboratorio; sólo en el 20%-30% de los episodios se identifica un foco clínico infeccioso de origen gastrointestinal, pulmonar o en la piel. Aproximadamente entre el 20% y el 25% de los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo pueden presentar infección del torrente sanguíneo (11,12).

La epidemiología de las infecciones del torrente sanguíneo ha sufrido cambios importantes a lo largo de los últimos 60 años. Durante los años cincuenta del siglo XX el *Staphylococcus aureus* era el responsable de la mayor parte de las infecciones en pacientes neutropénicos. En los años sesenta y setenta del mismo siglo la mayor parte de las infecciones se debían, predominantemente, a bacilos Gram negativos; en especial, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. coli* (13), los cuales se asociaban a elevada mortalidad (>50%) si no eran tratados dentro de las primeras 48 horas. Estos hallazgos llevaron al uso de la terapia empírica, lo cual ha causado una considerable disminución en la tasa de mortalidad de los pacientes neutropénicos con cáncer (14).

Durante los años 1980 se presentó un nuevo cambio en el tipo de bacterias que causan infección a los pacientes con neutropenia, lo cual se explica por el uso de dispositivo intravascular (DIV), lo que permitía la colonización y la invasión vascular por los cocos Gram positivos. En los años noventa del siglo XX se observó un aumento de infecciones graves por *Streptococcus* del grupo *viridans* en pacientes neutropénicos con leucemia aguda y trasplante de médula o tratamiento poliquimioterápico (13). En la mayoría de centros oncológicos en el mundo aproximadamente el 70% de los aislamientos en sangre eran cocos Gram positivos (14). Sin embargo, aunque los gérmenes Gram positivos causaban bacteriemia más a menudo que los Gram negativos, se encontró predominan-

cia de estos últimos en la mayoría de los otros sitios de infección. Adicionalmente, se duplicó la frecuencia de infecciones polimicrobianas desde 1970, encontrándose responsables del 23%-31% de las infecciones bacterianas (15).

A lo largo de los últimos años se han incrementado nuevamente las infecciones por gérmenes Gram negativos. Existen reportes de la aparición de este fenómeno tanto en las instituciones donde se emplea ciprofloxacina a manera de profilaxis como en las que no se la utiliza (15). Igualmente, el riesgo de presentar IMI depende del recuento absoluto de neutrófilos, y es una causa que se debe considerar en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo y uso de antibióticos de amplio espectro (16).

Diversos grupos interdisciplinarios en el mundo, que tratan pacientes con cáncer han desarrollado guías de atención para la población de pacientes con cáncer y neutropenia posquimioterapia, y algunas han incluido selectivamente la población de pacientes con leucemia aguda (17). Así mismo, se ha reconocido de forma progresiva el impacto de la infección fúngica invasora (IFI) como etiología de la neutropenia febril en pacientes con tumores hematológicos (17). El estudio SEIFEM-2004, realizado en una cohorte de 11802 pacientes con neoplasias hematológicas (y de quienes 4185 eran pacientes con leucemia aguda, 3457, pacientes de linfoma no Hodgkin y 1616, pacientes de mieloma múltiple), mostró que se presentaron 538 episodios de infección fúngica invasora probable o demostrada (4,6%) en un periodo de 4 años, de los cuales el 69% se presentó en pacientes con leucemia mieloide aguda. De los 538 episodios, 346 fueron causados por micelios; el *Aspergillus* fue el agente etiológico más común. Así mismo, se presentaron 192 casos de infección por levaduras; de estos, 175 fueron casos de candidemia. La tasa de mortalidad global fue del 2% (209/11802) y la mortalidad atribuible a IMI fue del 39% (209/538). Esta mortalidad varió de acuerdo con el agente etiológico implicado: llegó a ser del 64% para infecciones por zigomicetos y del 40% para infecciones por *Aspergillus*. La tasa de mortalidad atribuible a la candidemia fue del 33% (17).

Los puntos fundamentales en el tratamiento de los pacientes con IMI empiezan con un alto índice de sospecha basado en las características del huésped, tales como el diagnóstico del tipo de malignidad hematológica, la duración del periodo de neutropenia y el tratamiento concomitante con esteroides o inmunosupresores, sumados a los hallazgos clínicos, radiológicos y microbiológicos. La disponibilidad de nuevas herramientas diagnósticas, como la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR), la medición de los niveles séricos de galactomanano y los niveles de (1-3)- $\beta$ -D glucano, ha permitido plantear estrategias de tratamiento dirigidas, con el objetivo final de disminuir el uso empírico de antifúngico en los pacientes, sin afectar la supervivencia (18,19).

La información sobre el comportamiento microbiológico de los pacientes con malignidades hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia en Colombia es muy poca, motivo por el cual, y buscando correlacionar las características microbiológicas locales con las recomendaciones que se presentan en esta guía, a continuación se relata la experiencia microbiológica que se tiene al respecto en el INC.

## Microbiología de la neutropenia febril en el INC

### Infecciones bacterianas

En el país no existe información sistematizada sobre el comportamiento microbiológico, la frecuencia, la distribución ni los perfiles de susceptibilidad de los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia. Por ello, se presenta a continuación un estudio de

la información publicada en revistas científicas nacionales, así como la no publicada, sobre la sensibilidad de microorganismos identificados en infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) en el INC (20,21).

Teniendo en cuenta el sesgo de la información se podría afirmar que en el INC, institución la cual representa una IPS (institución prestadora de servicios) de tercer nivel, con más de 170 camas para brindar atención integral del cáncer, la neutropenia febril posquimioterapia muestra ciertas tendencias que se deben conocer: a) En los datos epidemiológicos de las IACS la neutropenia febril posquimioterapia aporta entre el 25% y el 30% de los casos; b) La IACS más común en neutropenia febril posquimioterapia es la infección del torrente sanguíneo; c) La frecuencia de los microorganismos identificados está a favor de los Gram negativos, el más común de los cuales es *E. coli*, seguida de *K. pneumoniae*. Este predominio de los Gram negativos sobre los Gram positivos se corresponde con lo que informa la literatura mundial según la microbiología de otros centros oncológicos en el mundo entero; d) Para 2010 el 25% de los *Staphylococcus aureus* fueron meticilinoresistentes, y llama la atención el porcentaje de BLEE (beta lactamasa de espectro extendido) en *E. coli* y *K. pneumoniae* (8% y 34%, respectivamente); e) Aunque *Pseudomonas aeruginosa* se identifica en menos del 10% de los pacientes para 2010, el 50% de dichos aislamientos son multiresistentes, incluyendo la resistencia de carbapenémicos<sup>1</sup>; f) Si bien durante la última década en el INC no se ha utilizado profilaxis con quinolonas, se encuentra que la resistencia a ciprofloxacina en *E. coli* es del 8%, y en *K. pneumoniae*, del 31%.

Los microorganismos identificados más a menudo durante los episodios de neutropenia febril posquimioterapia en pacientes con MH se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Microbiología de los episodios de neutropenia febril en el INC<sup>1</sup>**

Cocos Gram positivos	Bacilos Gram negativos
<i>Staphylococcus coagulans</i> negativos <i>Staphylococcus aureus</i> (25% meticilinoresistentes) <i>Enterococcus spp.</i> (<2% vancomicinaresistente) <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. viridans</i> y <i>S.</i> <i>pyogenes</i> (<2% de cada uno)	<i>Escherichia coli</i> (8% BLEE) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (34% BLEE) <i>Enterobacter spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<10% de todos los bacilos Gram negativos, 50% multiresistentes) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.

## Infecciones micóticas

En el INC los aislamientos de hongos corresponden al 5% de todos los aislamientos microbiológicos, de los cuales *Candida spp.* representa el 95%, y los mohos (particularmente, *Aspergillus spp.*) representan un 5% (véase nota a pie de página 1). Los datos que se presentan a continuación también corresponden a diferentes estudios realizados en el INC. En una cohorte retrospectiva, llevada a cabo durante el periodo 1999-2009, de un total de 206 episodios de fungemias, 164 (79,1%) fueron por especies de *Candida*, y 42 (20,9%), por fungemias *no-Candida*. La tasa de mortalidad asociada a la candidemia fue de 2,4/100 personas/día; la mortalidad global fue del 52,4%. La frecuencia de

1. Quevedo R., Rodríguez, E. Comunicación verbal del laboratorio de microbiología en el Instituto Nacional de Cancerología (2010).

aislamiento fue: *C. tropicalis*: 42%; *C. albicans*: 38%; *C. parapsilosis*: 8%; *C. krusei*: 4%, y *Candida spp.*: 8%. El perfil de resistencia global fue del 37,8% para itraconazol, del 11,59% para fluconazol, y del 3,66% para voriconazol, y con una sensibilidad disminuida en el 1,83% de los aislamientos para anfotericina B. No se encontró asociación entre mortalidad y la especie de *Candida* aislada ( $p=0,250$ ) (22).

En una cohorte retrospectiva, en 206 episodios de fungemias, 42 fueron asociados a especies diferentes de *Candida*; la tasa de mortalidad fue de 4,02/100 personas/día, con una mortalidad global del 59,5%. La especie de levadura no *Candida* más común fue *Cryptococcus neoformans* (33%), seguida de *Fusarium solani* (19%) *Aspergillus sp.* (14%), *Trichosporon beigelii* (10%), *Rhodotorula rubra* (10%) y otras levaduras (14%). En general, se identificó una sensibilidad disminuida: Itraconazol (73,81%) y fluconazol (50%). La actividad farmacológica más alta fue para Anfotericina B (MG 0,119  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) y voriconazol (MG 0,156  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). En relación con la especie, Anfotericina B (MG 0,024  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) presentó la mejor actividad farmacológica frente a *C. neoformans* (23,24).

Finalmente, en un estudio preliminar para determinar la utilidad clínica del uso de herramientas serológicas que permitan un diagnóstico precoz de la IMI, se evaluó el valor diagnóstico del galactomanano (GM) de *Aspergillus* y el manano (MA) de *Candida* en pacientes neutropénicos con MH. El estudio fue observacional, descriptivo de serie de casos y con seguimiento a 30 días, hecho a 36 pacientes neutropénicos febriles y con alto riesgo de IMI. Se determinaron los títulos antigénicos seriados de GM, y, de acuerdo con los criterios EORTC/MSG, 23 de los pacientes fueron calificados como “sin sospecha”; 11, como “posibles”, y 2, como “probables”.

Respecto a los títulos séricos de GM, de los 11 pacientes con diagnóstico de “posibles”, 7 presentaron títulos de GM  $>0,550$  ng/ml, resultado que se interpretó como positivo, y en quienes al comparar los títulos positivos con las funciones de supervivencia se halló un pronóstico menos favorable. En el mismo estudio, al medir títulos antigénicos seriados de MA, y de acuerdo con los criterios de EORTC/MSG, se encontró a 20 pacientes sin sospecha, a 10, como probables, y a 6 más, como posibles, para CI. Hubo 9 pacientes de quienes se consideraron como probables y como posibles que presentaron títulos antigénicos positivos de MA. Al comparar a quienes tuvieron títulos positivos de MA con las funciones de supervivencia se encontró una asociación directa a la tasa de mortalidad (25,26).

## Definiciones

### Fiebre

Se define como la temperatura oral de 38°C sostenida durante una hora o una sola toma de  $\geq 38,3^\circ\text{C}$ . La temperatura axilar no se recomienda, pues no representa la temperatura del core corporal. La temperatura rectal y el tacto rectal están contraindicados en pacientes neutropénicos, para prevenir la colonización por organismos del intestino alrededor de la mucosa anal y de los tejidos blandos.

### Neutropenia

Se define como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $<500$  neutrófilos/ $\mu\text{l}$ , o  $<1000$  neutrófilos/ $\mu\text{l}$  que en las 48 horas posteriores a la medición tiendan a esrar por debajo

de 500 neutrófilos/ $\mu$ l; según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifica la neutropenia como leve si está entre 1000 neutrófilos / $\mu$ l y 500 neutrófilos/ $\mu$ l; como moderada, entre 499 neutrófilos / $\mu$ l y 100 neutrófilos / $\mu$ l; y como grave o profunda, cuando el RAN es <99 neutrófilos/ $\mu$ l.

**Neutropenia funcional:** Se refiere a la de pacientes en quienes la neoplasia hematológica (por ejemplo, leucemia mieloide) produce un defecto cualitativo de los neutrófilos circulantes, verbigracia, por la alteración de la fagocitosis, y, por lo tanto, de la muerte de los patógenos. Estos pacientes también deben ser considerados como de alto riesgo para presentar infección, pese a tener un recuento absoluto de neutrófilos normal (27).

**Neutropenia febril de alto riesgo posquimioterapia:** Es aquella neutropenia grave, o profunda, con RAN <100/  $\mu$ l, y de la cual se prevé que será de larga duración; esto es, >7 días de duración (14) o con signos de alarma como hipotensión, neumonía, dolor abdominal de inicio reciente o cambios neurológicos y comorbilidades médicas significativas que incluyen cáncer no controlado, EPOC, pobre estado funcional o edad avanzada.

**Pacientes con alto riesgo para neutropenia febril:** trasplante alogénico de médula ósea, leucemia linfocítica y mieloide agudas en inducción, tratamiento con alantuzumab, enfermedad injerto contra hospedero con altas dosis de esteroides, neutropenia profunda mayor de siete días y con neutropenia funcional (27).

La neutropenia febril posquimioterapia se clasifica en bajo y alto riesgo; el puntaje MASCC es una manera objetiva de clasificar el riesgo de infección y es el puntaje desarrollado por Multinational Association for Supportive Care in Cancer, conocido en la literatura como el puntaje MASCC. Según los criterios que reúna el paciente (los cuales incluyen edad, historia clínica, procedencia ambulatoria o de hospitalización, signos clínicos agudos, comorbilidades y severidad de la fiebre y de la neutropenia), y que son evaluados como carga de la enfermedad, se asigna un puntaje; si la suma de los puntajes de los criterios positivos es <21, se considera a la persona como a un paciente con neutropenia febril de alto riesgo. Este puntaje, además, define si el paciente procede de la comunidad, cuál paciente se debe hospitalizar y si se debe hacer uso inmediato de antibióticos por vía endovenosa (9) (Tabla 2).



**Tabla 2. Puntaje de riesgo de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer Risk-Index Score (MASCC-Score)**

Característica	Puntaje
Carga de la neutropenia febril asintomática o con síntomas leves <sup>a</sup>	5
Tensión arterial >90 mm Hg	5
Sin antecedente de EPOC <sup>b</sup>	4
Tumor sólido o neoplasia hematológica sin antecedente de infección micótica <sup>c</sup>	4
Deshidratación que no necesita reposición de líquidos endovenosos	3
Carga de la neutropenia febril con síntomas moderados <sup>a</sup>	3
Estado del paciente ambulatorio	3
Edad <60 años	2

Nota: el puntaje máximo es 29. Tomado de Freifeld et al., 2010 (27).

<sup>a</sup> Carga de la neutropenia febril se refiere a la situación clínica general del paciente, influenciada por el episodio de neutropenia febril. Debe ser evaluada en la siguiente escala: no hay síntomas, o síntomas leves (puntuación de 5); síntomas graves o moribundo (puntuación de 0); síntomas moderados (puntuación de 3). Las puntuaciones de 3 y de 5 no son acumulativas.

<sup>b</sup> Enfermedad pulmonar obstructiva crónica significa bronquitis crónica, enfisema pulmonar, disminución del volumen espiratorio forzado, la necesidad de terapia de oxígeno o esteroides, o bien, la de broncodilatadores que requieren tratamiento en la presentación del episodio de neutropenia febril.

<sup>c</sup> El antecedente de infección micótica significa infección por hongos demostrada o tratada empíricamente por sospecha de infección micótica.

En resumen, se puede afirmar que son pacientes de alto riesgo para desarrollar complicaciones durante el período de neutropenia febril aquellos con:

- Neutropenia profunda con RAN <100/ $\mu$ L cuya duración se prevé >7 días.
- Presencia de síntomas de alarma o comorbilidad médica que incluye, pero no se limita a:
  - Inestabilidad hemodinámica.
  - Mucositis oral o gastrointestinal que interfiera con la salivación o cause diarrea grave.
  - Síntomas gastrointestinales que incluyen dolor abdominal, náusea, vómito o diarrea.
  - Cambios en el estado mental o neurológico de inicio reciente.
  - Infección de dispositivos intravasculares; especialmente, infección del túnel.
  - Nuevos infiltrados pulmonares o hipoxemia o EPOC de base.
  - Evidencia de insuficiencia hepática, definida como aumento en 5 veces de las aminotransferasas; o insuficiencia renal, definida como una depuración de creatinina <30 mL/min.

## Justificación para la elaboración de esta guía de práctica clínica

Las infecciones en pacientes con cáncer son una causa habitual de morbilidad y de mortalidad. Este incremento del riesgo de infección es consecuencia tanto de la enfermedad como del tratamiento; la neutropenia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en pacientes con cáncer que reciben tratamiento con quimioterapia (28). El beneficio del tratamiento antibiótico empírico ha sido demostrado en diversos ensayos clínicos, y ello ha derivado en una disminución de la mortalidad (28). Se hace necesario, por tanto, revisar la evidencia disponible, para así poder hacer recomendaciones que incluyan información publicada de forma reciente y ajustada a las necesidades, los recursos y las limitaciones del contexto colombiano.

Mediante la construcción de las recomendaciones para el medio colombiano se espera que la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones infecciosas bacterianas y micóticas en los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo posquimioterapia reafirmen el abordaje integral de los pacientes, y, a la vez, que se tenga un impacto positivo sobre el uso más racional y costo-efectivo de las herramientas del laboratorio y de los antimicrobianos. Así mismo, es una excelente oportunidad para



sentar las bases de la creación de un sistema de vigilancia activa de la neutropenia febril en el país.

El INC, como ente asesor en temas oncológicos del Ministerio de la Protección Social, encargó a un grupo elaborador multidisciplinario el desarrollo de una guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la neutropenia febril en pacientes mayores de 15 años con cáncer hematológico.

La guía proporciona recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, el análisis de costo-efectividad y métodos participativos; además, aplicó la metodología de consenso formal cuando la evidencia encontrada no fue suficiente o aplicable al escenario colombiano.

Sobre la delimitación del tipo de pacientes sobre el cual se pueden aplicar las recomendaciones de la literatura científica, y definido como el paciente oncológico mayor de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo, a continuación se presentan las 8 preguntas que se desarrollan en esta guía:

1. ¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico de infecciones bacterianas?
2. ¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico de infecciones micóticas?
3. ¿Cuál es la mejor estrategia para la profilaxis antibiótica?
4. ¿Cuál es la mejor estrategia para el tratamiento antibiótico empírico?
5. ¿Cuál es la mejor estrategia para modificar el tratamiento antibiótico sin resolución de la fiebre después de 72 horas del inicio del tratamiento antibiótico?
6. ¿Cuál es la mejor estrategia para la profilaxis antimicótica en pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años con neutropenia febril de alto riesgo?
7. ¿Cuál es la mejor estrategia para el tratamiento antimicótico (empírico vs. anticipado) en pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años?
8. ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento antimicótico (empírico vs. anticipado) en pacientes con neutropenia febril y antibiótico empírico?

## Resumen

En los pacientes con cáncer y en tratamiento con quimioterapia la neutropenia febril (NF) es una complicación esperada. Aunque la NF posquimioterapia se puede presentar en pacientes con malignidades tanto sólidas como hematológicas, su gravedad es mayor en los pacientes con malignidades hematológicas (MH), quienes pueden cursar con NF grave, definida por la intensidad y la duración de esta; además, la gravedad puede ser influenciada por el ciclo de la quimioterapia en la cual se presenta.

El tratamiento actual de las neoplasias hematológicas —leucemias agudas en fase de inducción y pacientes con trasplante alogénico de células madre— busca mejorar la supervivencia aplicando esquemas de quimioterapia intensificada, la cual produce una neutropenia más profunda y más duradera que favorece el desarrollo de infecciones bacterianas y micóticas invasoras. Las infecciones son una causa habitual de morbilidad y de mortalidad en pacientes con cáncer. Este incremento del riesgo de infección es consecuencia tanto de la enfermedad como del tratamiento, y la neutropenia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en pacientes con cáncer que reciben tratamiento con quimioterapia. El beneficio del tratamiento antimicrobiano empírico ha sido demostrado en diversos ensayos clínicos, y ello ha derivado en una disminución de la mortalidad.

Con la definición de neutropenia febril por los menos la mitad de los pacientes neutropénicos que llegan a presentar fiebre tienen una infección establecida u oculta, y por lo menos una quinta parte de los pacientes con recuentos de  $<100$  cél/mm<sup>3</sup> tienen bacteriemia. La intensidad y la duración de la neutropenia son los principales factores de riesgo reconocible para infecciones bacterianas y fúngicas. Las pruebas diagnósticas disponibles en la actualidad no son lo suficientemente rápidas, sensibles ni específicas para identificar o excluir una causa infecciosa del episodio febril. La mayoría de los episodios de fiebre en pacientes neutropénicos (50%-70%) se quedan sin explicación etiológica, a pesar de una investigación exhaustiva.

Los lugares más usuales de infección varían según las series consultadas; sin embargo, la tendencia es: orofaringe (25%), tracto respiratorio inferior (25%), catéteres intravasculares y piel (15%), región perianal (10%), tracto urinario (5%-10%), nariz y senos paranasales (5%) y tracto gastrointestinal (5%).

La antibióticoterapia empírica debe ser administrada con rapidez a todos los pacientes neutropénicos desde el inicio del evento, pues el progreso de la infección en pacientes neutropénicos puede ser rápido, y, además, porque tales pacientes con infecciones bacterianas tempranas no pueden distinguirse de los pacientes no infectados. La antibióticoterapia empírica se debe ajustar a la epidemiología de la microbiología local.

El objetivo de esta guía es generar recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de infecciones bacterianas y fúngicas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo.

Métodos: para la elaboración de la presente guía se emplearon los procedimientos de adaptación descritos por la colaboración ADAPTE y la Guía metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano.

Los lectores interesados en revisar la metodología ADAPTE utilizada para el desarrollo de la presente guía pueden consultar en el portal de Internet [www.cancer.gov.co](http://www.cancer.gov.co); adicionalmente, se realizó un consenso de expertos y se hizo una búsqueda de información de primarios para dar respuesta a las preguntas 3, 4, 5 y 7. Además de lo anterior, te-

niendo en cuenta que se seleccionaron tres guías para adaptar, y que cada una de ellas utiliza niveles de evidencia y grados de recomendación diferentes, se construyó un sistema de calificación que se resume en la Tabla 3.

**Tabla 3. Niveles de evidencia y grados de recomendación**

Instituto Nacional de Cancerología (INC)	
Nivel de evidencia	
I	Evidencia de al menos un ensayo clínico con asignación aleatoria de buena calidad.
II	Evidencia de al menos un ensayo clínico sin asignación aleatoria bien diseñado; un estudio analítico de cohortes o casos y controles (preferiblemente, más de un centro); estudio de series de tiempo múltiples o resultados importantes de experimentos no controlados.
III	Evidencia procedente de la opinión de autores en el tema, basada en la experiencia; estudios descriptivos o reportes de comités de expertos.
Grado de recomendación	
A	Fuerte evidencia de eficacia y de beneficio clínico, o no utilidad y ausencia de seguridad (eventos adversos), que genera una fuerte recomendación o la desaprobación en la práctica clínica.  (Por ejemplo, al menos un ensayo controlado de asignación aleatoria como parte de un cuerpo de literatura de buena calidad general, y la coherencia frente a la recomendación específica). El contexto de implementación debe ser apropiado a la recomendación.
B	Evidencia moderada de eficacia y de beneficio clínico, o no utilidad y ausencia de seguridad (eventos adversos), que genera una recomendación o la desaprobación en la práctica clínica, con moderada incertidumbre.  (Por ejemplo, disponibilidad de estudios clínicos sin asignación aleatoria sobre la recomendación específica).
C	Evidencia insuficiente sobre la eficacia y el beneficio clínico, que no sobrepasa los potenciales eventos adversos. Indica la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables. También incluye recomendaciones que se estimen extremadamente inapropiadas en el contexto del país.

El grado de fortaleza de cada recomendación en el texto fue recalificado por el grupo desarrollador de acuerdo con criterios de pertinencia, balance riesgo-beneficio de la recomendación e implementación.

Población a la cual se aplica. Hombres y mujeres mayores de 15 años con cáncer en tratamiento con quimioterapia que desarrollen neutropenia febril catalogada como de alto riesgo y requieran tratamiento intrahospitalario. Los aspectos que cubre esta guía son:

- a. Tratamiento antibiótico inicial de la neutropenia febril.
- b. Modificaciones del tratamiento inicial de la neutropenia febril.
  - 1. Adición de glicopéptido.
  - 2. Adición de aminoglucósido.
  - 3. Cambio de antibiótico.
  - 4. Suspensión del antibiótico.
- c. Profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos posquimioterapia.
- d. Diagnóstico y tratamiento de la infección fúngica invasora.
- e. Profilaxis con antifúngicos.
- f. Costo-efectividad del tratamiento antifúngico (empírico vs. anticipado).

*Usuarios potenciales:* las recomendaciones que se exponen en la presente guía están dirigidas a profesionales de la salud (médicos generales, especialistas en medicina interna, especialistas en medicina familiar, medicina de urgencias, especialistas en hematología y oncología, profesionales en enfermería generales y enfermeras oncólogas) vinculados con el proceso de atención a pacientes con cáncer hematológico que desarrollan neutropenia febril; también, a los miembros del personal de laboratorio y de medios diagnósticos que realicen o interpreten exámenes paraclínicos en el proceso de diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer hematológico y neutropenia, y a las administradoras de planes de beneficio: EPS (empresas prestadoras de servicios de salud), IPS (instituciones prestadoras de salud) y ARS (administradoras del régimen subsidiado).

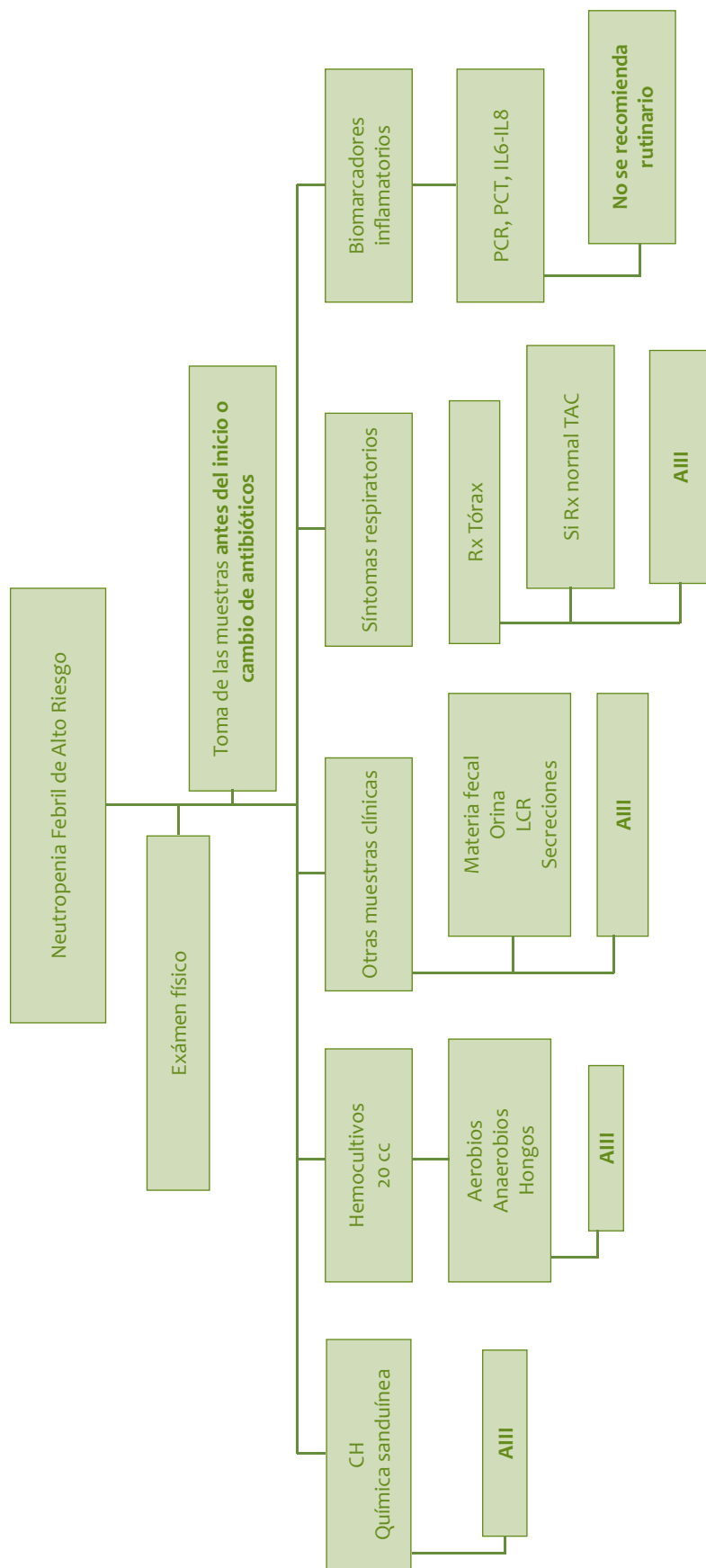
## Recomendaciones

Para la aplicación de las recomendaciones de esta guía se tendrán en cuenta exclusivamente los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo, tal y como se define en los párrafos expuestos arriba; para pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo se recomienda consultar otros documentos de referencia (27).

¿Qué pruebas específicas y qué cultivos se deben realizar para el diagnóstico de las infecciones bacterianas?

Recomendaciones (Figura 1)

Figura 1. Diagnóstico de las infecciones bacterianas



CH: Cuadro hemático; LCR: líquido cefalorraquídeo; Rx: Radiografía; TAC: Tomografía axial computerizada; PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina

Los estudios básicos de laboratorio incluyen el cuadro hemático, el recuento diferencial de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas; los estudios de química sanguínea incluyen: transaminasas, bilirrubinas, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina (A III).

Para la búsqueda de agentes infecciosos se requiere la toma de al menos dos hemocultivos antes de iniciar terapia antibiótica, siguiendo las indicaciones del manual para la toma de muestras (Anexo 7), aún si corresponde hacerlo en el servicio de urgencias; dichos hemocultivos se pueden tomar de dos luces diferentes del dispositivo intravascular (DIV) central; de dos venas periféricas diferentes, en caso de que el paciente no tenga DIV central, o de uno de una luz del DIV y uno periférico (A III).

Otras muestras clínicas (materia fecal, orina, líquido cefalorraquídeo, secreciones de la piel y de los tejidos blandos, y secreciones respiratorias) se deben enviar para cultivo, dependiendo de los hallazgos clínicos individuales de los pacientes (A III).

La radiografía de tórax solo se debe realizar en aquellos pacientes que tienen síntomas respiratorios (A III). Si la radiografía de tórax es normal, pero el paciente tiene síntomas respiratorios, se recomienda la realización de TACAR.

El uso de marcadores séricos de la inflamación como la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina, la IL-6 y la IL-8 ha mostrado resultados no concluyentes en pacientes con neutropenia y cáncer. Los datos actuales son insuficientes a la hora de recomendar el uso rutinario de estas pruebas para guiar las decisiones sobre el uso de antimicrobianos.

### *Resumen de la evidencia*

A pesar del desarrollo tecnológico en el laboratorio clínico y en la imaginología a lo largo de las dos últimas décadas, la literatura consultada no muestra información diferente de la disponible en la guía de la IDSA 2010 (27), en relación con la disponibilidad de nuevas herramientas en el laboratorio clínico que permitan guiar el inicio o el cambio del tratamiento antimicrobiano, en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo.

En general, el abordaje de un paciente con neutropenia de alto riesgo sigue las recomendaciones del método clínico en las cuales la correcta elaboración de la historia clínica y la realización de un exhaustivo examen físico pueden guiar la búsqueda en el laboratorio.

En los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo los síntomas y los signos inflamatorios pueden estar atenuados o ausentes (29). La triada de la inflamación (que incluye calor, rubor y tumefacción) puede no encontrarse presente; además, los infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax pueden no ser evidentes, y otros hallazgos en los estudios citoquímicos de líquidos corporales estériles pueden presentar una elevación leve de los polimorfonucleares; luego, en algunas ocasiones la fiebre es el único síntoma o signo que puede presentarse en estos pacientes, como el signo y síntoma de alarma capaz de sugerir un proceso infeccioso.

### *Evaluación clínica del paciente*

La elaboración de la historia clínica debe hacer énfasis en la información relacionada con: el estadio de la neoplasia hematológica al momento del diagnóstico de la neutropenia febril; el ciclo de quimioterapia; el esquema de administración; el primer día del úl-

timo ciclo de quimioterapia; los antecedentes de otros episodios de neutropenia febril; los hallazgos microbiológicos en los episodios previos de neutropenia; la utilización de antibióticos previos; la duración del tratamiento; los diagnósticos de patología infecciosa que se hayan identificado de manera previa, y el antecedente de transfusiones, reacciones de hipersensibilidad a medicamentos o a las transfusiones, el uso de profilaxis antimicrobiana y las alergias a antimicrobianos. También es muy importante identificar otras comorbilidades que pueden ser relevantes para el uso de antimicrobianos y de otros medicamentos.

Como se anotó arriba, y aunque en el examen físico pueden faltar los signos de inflamación, el examen físico debe ser completo y siempre se deben explorar: el estado de conciencia; la piel; las mucosas oral, nasal, genital y perianal; los sitios de inserción de dispositivos intravasculares (DIV); el bolsillo de los DIV implantados; los sitios de toma de las muestras de biopsia de médula; los lechos ungueales de pies y manos; además, por supuesto, la auscultación pulmonar y la palpación abdominal son fundamentales para guiar la búsqueda por el laboratorio (27).

### Pruebas de laboratorio

Los estudios básicos de laboratorio incluyen el cuadro hemático, el recuento diferencial de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas, además de los niveles de transaminasas, bilirrubinas, nitrógeno ureico y creatinina (A III).

En la búsqueda de agentes infecciosos se requiere la toma de por lo menos dos hemocultivos de dos luces diferentes del DIV central, o de dos venas periféricas distintas en caso de que el paciente no tenga DIV central (A III), aun si corresponde hacerlo en el servicio de urgencias. (Anexo 7).

- El volumen de los hemocultivos se debe limitar a menos del 1% del volumen de sangre total en pacientes con peso menor que 40 kg (B III). El volumen de sangre total es de, aproximadamente, 70 mL/kg de peso; es decir, para un adulto de 70 kg el volumen de sangre total es de, aproximadamente, 5 L. Para los pacientes con una volemia esperada de 5 L se deben extraer, aproximadamente, 20 cc de sangre, para dividir en una botella con medio líquido para hemocultivo para aerobios, anaerobios y hongos.
- La toma de 2 hemocultivos detecta del 80%-90% de los patógenos en sangre, mientras que con 3 o más hemocultivos se detecta hasta el 96% de los patógenos.
- Cuando el paciente tiene DIV, y aunque tenga dos luces de acceso siempre se debe tomar un hemocultivo a través de una luz del catéter y otro periférico. Esta recomendación es muy importante en caso de que el paciente curse con diagnóstico de infección del torrente sanguíneo asociado a DIV. Si los dos hemocultivos se han tomado de dos de las luces del DIV, el diagnóstico de infección del torrente sanguíneo por DIV no se podría construir.
- Si la fiebre persiste por 48-72 horas después de iniciar tratamiento antibiótico empírico se deben tomar 2 nuevos hemocultivos con las mismas indicaciones descritas arriba, así como al realizar cualquier cambio de antimicrobianos.
- Si la fiebre persiste no se recomienda tomar hemocultivos todos los días.
- En caso de defervescencia, si la fiebre reaparece o cuando haya cambio de antibiótico se deberán tomar dos nuevos hemocultivos.
- Otras muestras se deben enviar para cultivo, dependiendo de los hallazgos clínicos individuales de los pacientes (A III).
- Materia fecal: en caso de diarrea se deben buscar bacterias enteropatógenas a través del coprocultivo. Como las infecciones por *Clostridium difficile* puede ser una causa importante de diarrea en estos pacientes, se recomienda la búsqueda de la toxina. Por otra parte, la búsqueda de parásitos intestinales no es indispensable, pues su prevalencia es muy baja. Está indicada la búsqueda de parásitos en pacientes que vivan en pobres condiciones de higiene.

No es raro que en los laboratorios clínicos se haga diagnóstico de enfermedad diarreica aguda amebiana, debido a que los macrófagos en pacientes con neutropenia absoluta se confunden con trofozoítos de amebas, por lo cual es conveniente que en dichos pacientes se realicen otros métodos de diagnóstico que permitan disminuir el reporte de falsos positivos para amebas en el medio colombiano, de acuerdo con la experiencia del INC y en concordancia con el escaso reporte de parásitos en otros países en vía de desarrollo (30).

- Orina: solo si hay síntomas y signos de infección urinaria, si hay presencia de catéteres urinarios o si el parcial de orina es anormal. En el paciente neutropénico febril con catéter urinario, aun en ausencia de síntomas, pero con parcial de orina anormal o bacteriuria en el urocultivo, hay indicación de tratamiento antibiótico, el cual se debe ajustar al hallazgo microbiológico. Teniendo en cuenta que los hallazgos en el fisicoquímico y en el sedimento urinario del parcial de orina en el paciente inmunocompetente, tienen baja sensibilidad, y que, además, en el paciente neutropénico la piuria puede estar ausente, se recomienda la realización de un Gram de orina sin centrifugar (31); en caso de que dicho hallazgo sea positivo se debe realizar urocultivo.
- Líquido cefalorraquídeo: si se sospecha meningitis. En caso de trombocitopenia se deben transfundir plaquetas previamente a la realización de la punción lumbar.
- Piel: si se identifican lesiones en la piel, tomar muestra por aspiración o biopsia, para estudios directos, citología, histología y cultivos correspondientes.
- Secreciones respiratorias: si hay tos productiva, enviar muestra de esputo espontáneo. En caso de infiltrados de etiología no clara se debe considerar la realización de lavado broncoalveolar (LBA).
- La radiografía de tórax solo se debe realizar en aquellos pacientes que tienen síntomas respiratorios (AIII). Si la radiografía de tórax es normal, pero el paciente tiene síntomas respiratorios, se recomienda la realización de TACAR.

### Marcadores séricos de inflamación

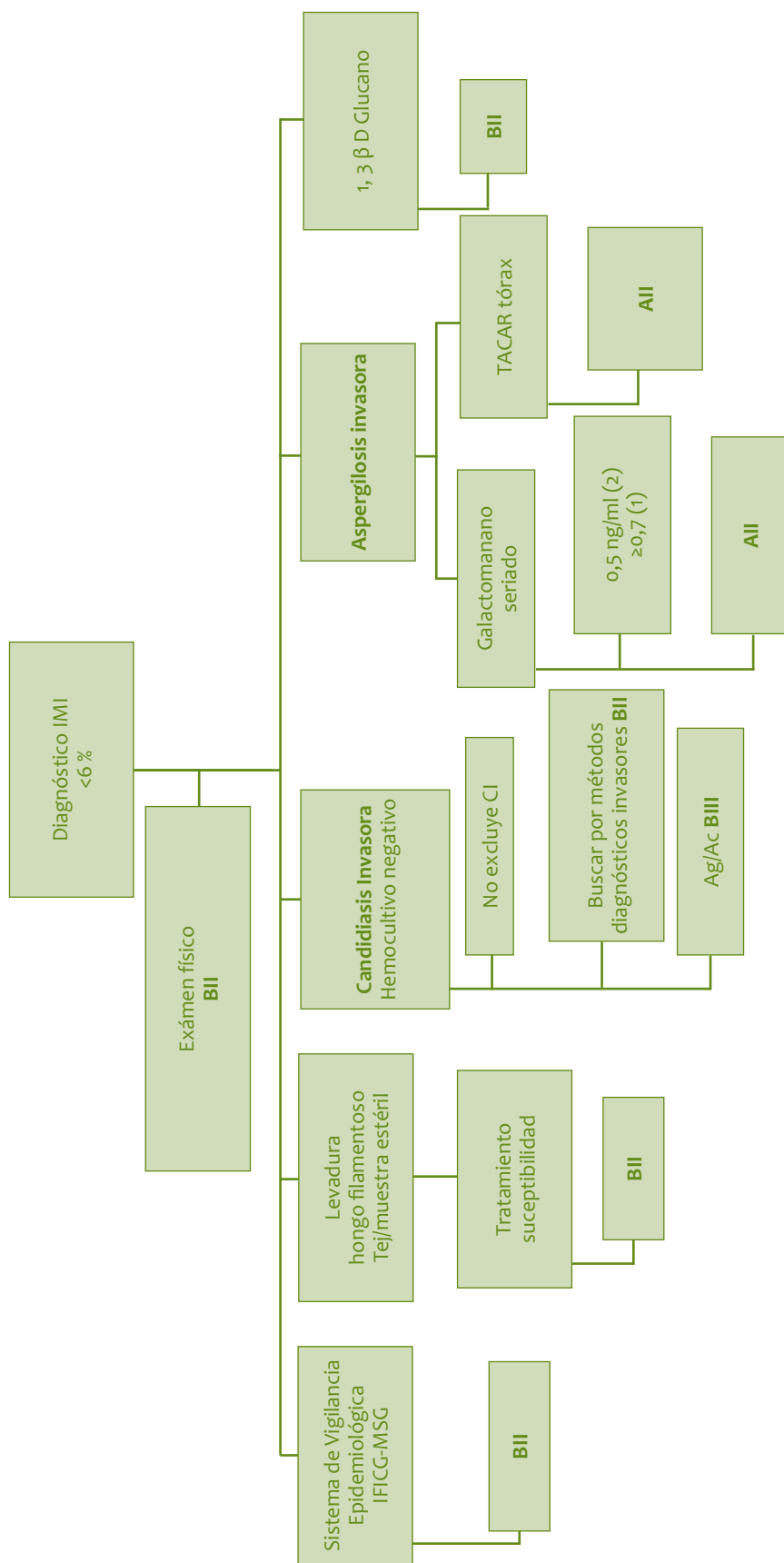
El uso de marcadores séricos de la inflamación, como la PCR, la procalcitonina, la IL-6 y la IL-8, ha mostrado resultados no concluyentes en pacientes con neutropenia y cáncer. Los datos actuales son insuficientes para recomendar el uso rutinario de estas pruebas como guía de las decisiones para el uso de antimicrobianos (27,32-34).

El grupo elaborador recomienda estar pendiente de la publicación de los resultados de estudios dirigidos a la población específica de pacientes con neutropenia febril de alto riesgo, con el fin de evaluar la utilidad de los marcadores de inflamación en relación con la toma de decisiones terapéuticas.



¿Qué pruebas específicas y qué cultivos se deben realizar para el diagnóstico de las infecciones micóticas?  
Recomendaciones (Figura 2)

Figura 2. Diagnóstico de las infecciones micóticas



CI: Candidiasis invasora; TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución; Sistemas de vigilancia epidemiológica: IFIC-MSG; Invasive Fungal Infection Cooperative Group-Mycoses Study Group

El seguimiento regular y permanente de la información de los pacientes con IMI y los niveles de certeza del diagnóstico de la infección micótica se debe establecer según los criterios IFICG-MSG (Anexo 8.1) (B II).

### *Manifestaciones clínicas*

En pacientes con características clínicas indicadoras de IMI se recomienda la búsqueda temprana y cuidadosa por el laboratorio de micología, para elaborar el diagnóstico de IMI, así como el empleo temprano de la terapia antifúngica sistémica (B II).

### *Estudios de muestras clínicas*

Si hay sospecha clínica de IMI el aspirado de fluido que incluya lavado broncoalveolar (LBA) o biopsia (en los pacientes que pueden tolerar el procedimiento indicado) se debe obtener del sitio sospechoso de infección para citología, histología, hidróxido de potasio (KOH) y blanco de calcoflúor, junto al cultivo para hongos, independientemente del resultado de los hemocultivos.

El hallazgo microscópico o el crecimiento de una levadura o de un hongo filamentosos en el tejido o en el líquido normalmente estéril, incluyendo hemocultivos, justifica el inicio de la terapia antifúngica sistémica (B II).

Se recomienda la identificación de todo hongo filamentosos aislado. El significado clínico del uso de las pruebas de susceptibilidad antifúngica para los hongos filamentosos no se ha establecido, por lo cual el uso de estas pruebas solo se recomienda en aquellos casos de IMI con sospecha de resistencia antifúngica (B II).

### *Recomendación del uso de pruebas indirectas para el diagnóstico de la candidiasis invasora (CI)*

Un hemocultivo negativo nunca excluye una IMI por *Candida*; sobre todo, si el paciente está sometido a profilaxis antimicótica. La sospecha clínica debería estimular la búsqueda de la CI mediante procedimientos diagnósticos invasores (B II).

La combinación en la detección de antígenos/anticuerpos es útil para el diagnóstico de candidiasis hepatoesplénica (B III).

### *Puntos de corte recomendados para la interpretación clínica de la prueba de galactomanano (GM) en adultos*

El punto de corte de detección en suero recomendado por el fabricante de la prueba es de 0,5 ng/ml (Platelia® *Aspergillus*).

El punto de corte de detección en LBA recomendado por el fabricante de la prueba es de 1,0 ng/ml (Platelia® *Aspergillus*) (C III).

El punto de corte de detección en LCR recomendado por el fabricante de la prueba es de 0,5 ng/ml (Platelia® *Aspergillus*) (C III).

No existe suficiente experiencia en la detección de GM en el líquido pleural, el esputo o la orina para hacer una recomendación (C III).

### *Recomendaciones como estrategia diagnóstica del uso de galactomanano en adultos*

El uso del GM como recurso para el diagnóstico precoz de aspergilosis invasora (AI), mediante el monitoreo sérico y de manera seriada, es un acercamiento diagnóstico factible en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia, que se encuentren sometidos a TCH o que reciban quimioterapia intensiva (A II). Se puede utilizar también plasma (C III).

El monitoreo de GM en paciente hospitalizado se recomienda cada tercer o cuarto día (A II).

La persistencia de la antigenemia durante el curso de un tratamiento antimicótico tiene un pobre pronóstico y requiere una reevaluación del manejo del paciente (B II).

El uso de la detección sérica de GM es una estrategia diagnóstica apropiada para el diagnóstico precoz de AI, en combinación con la TACAR y una evaluación clínica y microbiológica. Una única muestra con un índice de GM=0,7 ng/ml o dos muestras consecutivas con un índice =0,5 ng/ml deberían ser consideradas para el diagnóstico y el inicio de terapia antifúngica (A II) (35).

Actualmente la validación técnica y clínica y el rendimiento diagnóstico de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), para su uso en el diagnóstico de *Aspergillus* en sangre y otros fluidos corporales, no permite una recomendación en cuanto a su empleo clínico.

### *Recomendaciones para diagnóstico de criptococosis*

Se recomienda el uso de la detección del antígeno sérico para diagnosticar criptococosis diseminada<sup>2</sup>(B II).

La detección del antígeno en LCR es útil para el diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus neoformans* (B II).

La detección del antígeno sérico es útil para diagnosticar criptococosis pulmonar (C III).

La medición de títulos antigénicos basales es de utilidad para el pronóstico de la criptococosis (C III).

El estudio de la cinética antigénica en suero o en LCR (determinación de títulos antigénicos) ayuda a evaluar la respuesta al tratamiento (C III).

\* Estudios realizados en pacientes VIH positivos.

### *Recomendaciones para el uso de 1-3 $\beta$ D glucano (BG)*

El ensayo de BG en plasma para el diagnóstico de IMI es recomendado en pacientes con MH de alto riesgo (neutropenia prolongada luego de quimioterapia de inducción/consolidación para leucemia aguda y TCH) (B II).

### *Recomendaciones para el uso del diagnóstico radiológico*

Los hallazgos clínicos compatibles con aspergilosis pulmonar invasora (API), con o sin soporte de pruebas microbiológicas, e independientemente de los hallazgos de la radiografía de tórax simple, justifican TAC de tórax de urgencia, dada su utilidad para mostrar el signo de halo predictor de API (A II).

Cuando se sospecha una API se debe realizar una TAC de alta resolución, con cortes de 1 mm e intervalos regulares de 1 cm, o a través de lesiones sospechosas descubiertas previamente por TAC (A II).

En pacientes con sospecha clínica de API y anormalidades en la TAC (el signo de halo, el signo de aire creciente o cavitación) compatible con IMI se debe iniciar terapia antifúngica (A II).

En pacientes con evidencia clínica o microbiológica de IMI no concluyente y hallazgos por TAC inicialmente, que sean negativos o con nódulos cambiantes, no progresivos o inespecíficos, se debe repetir la TAC dentro de los 7 días siguientes, a la TAC en la cual se documentan los cambios mencionados, con el fin de evaluar si existen diferencias (A II).

Cuando se sospeche sinusitis se debería realizar inmediatamente TAC axial y coronal de los senos paranasales y de las estructuras circundantes (B II) (Anexo 8.2).

Se deben seguir las indicaciones de TAC de senos paranasales para la investigación de IMI (Anexo 8.2).

## **Resumen de la evidencia**

### *Epidemiología*

Ya que la incidencia y los niveles de riesgo para IMI en pacientes con malignidades hematológicas (MH) varían, se deberá confirmar el diagnóstico infeccioso cuantas veces sea posible. Cada unidad dedicada al manejo de este tipo de pacientes debe mantener vigilancia epidemiológica activa, con registros exactos de las fechas del diagnóstico y el tipo de la infección micótica, para permitir tanto la definición exacta del riesgo como los cambios de los patógenos, y, si es posible, los perfiles de susceptibilidad antifúngica, a través del tiempo.

Como los pacientes que reciben quimioterapia para leucemia aguda y los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas (TCH) tienen un alto riesgo de infección micótica, todas las unidades que brindan servicios oncohematológicos deben tener acceso inmediato a tomografía axial computarizada (TAC) y a métodos de diagnóstico micológico rápidos y eficaces (35).

El conocimiento de la epidemiología de las IMI es útil en la medida en que permite evaluar los factores de riesgo para su manifestación clínica, e identificar quiénes son los pacientes que pueden desarrollar este tipo de complicación infecciosa. Los factores de riesgo relacionados con la presentación de IMI se describen más adelante (Anexo 8.3) (35).

En tres de los más grandes estudios clínicos aleatorizados acerca de tratamiento anti-biótico empírico las IMI fueron confirmadas en menos del 6% de los pacientes, y las especies micóticas mayormente implicadas fueron *Candida sp.* y *Aspergillus spp.* (36). En el estudio de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), sobre CI, la tasa de mortalidad asociada fue del 39% (37), mientras que la tasa de mortalidad asociada a la aspergilosis invasora (AI) fue del 49,3%, durante la quimioterapia, y del 86,7% en pacientes con TCH (38). Estos datos pueden ser variables en el tiempo y según los diferentes centros que ofrecen servicios de oncohematología.

Chamilos et al. informaron que la frecuencia de IMI confirmada por necropsia durante los períodos 1989-1993, 1994-1998 y 1999-2003, fue del 67%, del 34% y del 26%, respectivamente; aunque en dicho estudio se observó una disminución en la frecuencia de las IMI en el tiempo, solo 314 (31%) de las 1017 necropsias fueron diagnosticadas en vida del paciente (39). Además, con el mismo estudio se pudo observar un aumento en la prevalencia de los hongos miceliales (especialmente, de zigomicetos), mientras que en el género *Candida* se identificaron más especies no *albicans*.

En los pacientes con MH se ha demostrado un cambio de CI a AI, y dentro de las CI hay un cambio de *C. albicans* a especies no *albicans*. Por consiguiente, la vigilancia epidemiológica activa sobre la recolección prospectiva y continua de la información para conocer la incidencia de las IMI debe ser obligatoria en los centros que ofrecen servicios oncohematológicos, pues ello permite el conocimiento del riesgo de desarrollar IMI, su mejor alternativa de diagnóstico y su posible relación con el esquema de quimioterapia empleado (35).

### Diagnóstico clínico

El diagnóstico de las IMI en el paciente neutropénico febril de alto riesgo ofrece dificultades diagnósticas importantes, debido a su condición de base y a las posibles complicaciones relacionadas, como la trombocitopenia, lo cual dificulta realizar procedimientos invasivos que permitan confirmar el diagnóstico de la infección micótica. En la Tabla 4 se presentan los principales hallazgos clínicos que pueden sugerir una infección micótica.

El diagnóstico de la infección micótica se torna más difícil, si se considera que muchas de las herramientas diagnósticas con las cuales se cuenta en el laboratorio tienen baja sensibilidad y especificidad para la detección de los agentes etiológicos responsables, y por ello es importante disponer de métodos diagnósticos no invasores que permitan un diagnóstico rápido y con un alto nivel de certeza (40).

**Tabla 4. Características clínicas sugestivas de IMI**

**Cualquier episodio nuevo de fiebre durante neutropenia grave o inmunosupresión**

Fiebre persistente en el paciente con tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro.  
Signos y síntomas de una infección nueva, progresiva y resistente de la vía respiratoria inferior; por ejemplo, dolor pleurítico, frote pleural.  
Signos y síntomas de infección progresiva de vía respiratoria superior.  
Edema periorbitario.  
Edema y sensibilidad maxilares.  
Necrosis o perforación del paladar o de la mucosa nasal.  
Signos y síntomas de irritación neurológica focal o meníngea.  
Cambios mentales inexplicables, acompañados de fiebre.  
Lesiones de la piel: nódulos, pápulas o úlceras necróticas.  
Signos intraoculares de IMI.  
Como hallazgo de laboratorio importante: linfopenia grave y prolongada en enfermedad injerto contra hospedero crónica e inmunosupresión.

Fuente: Adaptado de Prentice et al., 2008 (35).

### *Diagnóstico de laboratorio*

La fiabilidad del diagnóstico depende de la comprensión de los factores de riesgo, de los porcentajes de incidencia, de la interpretación de los signos de las diferentes presentaciones clínicas y del uso oportuno de las diferentes herramientas radiológicas y de laboratorio (41).

El diagnóstico microbiológico convencional siempre se basa en el aislamiento y la identificación del agente etiológico responsable; para ello se emplean los medios de cultivo idóneos, y en los casos pertinentes, se determina su perfil de susceptibilidad a los diferentes antimicóticos. Es fundamental la adecuada recolección del espécimen clínico, así como su correcta manipulación, conservación y transporte al laboratorio. Dichos especímenes clínicos deben ser representativos del foco de infección, estar correctamente identificados y ser tomados en contenedores estériles y bajo condiciones asépticas, evitando la contaminación accidental o con flora comensal; en lo posible, además, se los debe tomar antes del inicio de cualquier tratamiento antimicótico (41).

En algunas ocasiones se hace indispensable contar con el volumen necesario de muestra para asegurar la recuperación de ciertos hongos, porque es preciso concentrar las muestras o sembrar un mayor volumen de estas. No hay evidencia sobre cuál es la mejor técnica de toma y transporte de muestras; los aspectos aquí presentados corresponden a los métodos de diagnóstico aceptados en la actualidad (41). Información más detallada sobre el diagnóstico microbiológico de la IMI se presenta en el Anexo 8.4.

### *Pruebas de susceptibilidad antifúngica*

En la actualidad se ha generado un interés particular en las pruebas de susceptibilidad in vitro para las diferentes especies de hongos causantes de IMI, ya que su uso permite establecer la actividad farmacológica y las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de los fármacos de elección para una terapia dirigida. Se han desarrollado varios métodos comerciales y algunas técnicas de difusión en agar, las cuales muestran una gran correlación con los procedimientos de referencia y son más prácticos para los laboratorios clínicos, al haberse demostrado su fiabilidad en diferentes estudios (41).

Desde la aparición de nuevas moléculas antifúngicas la detección de la resistencia es fundamental a la hora de elegir una alternativa terapéutica (42-47), y se han hecho avances en la determinación de los puntos de corte para interpretar los resultados. Sin embargo, aunque los puntos de corte solo son aplicables para ciertos antifúngicos en infecciones por algunas especies de *Candida* y de *Cryptococcus*, para el caso de aislamientos de otras especies de levaduras o de hongos filamentosos se recomienda no tratar con fármacos antimicóticos que sean inactivos in vitro (41).

En el Anexo 8.5 se describen las recomendaciones pertinentes a realizar las pruebas de susceptibilidad antifúngica para cepas que proceden de infecciones invasoras o de enfermos con algún tipo de inmunosupresión; particularmente, en el caso de infecciones por *Candida*. Estas recomendaciones se sustentan en opiniones de expertos, en conferencias de consenso y en algunos estudios descriptivos, y se basan en el concepto de la vigilancia epidemiológica y en estudios que demuestran que los microorganismos resistentes a los antifúngicos se aíslan más a menudo en pacientes inmunosuprimidos a quienes se ha sometido a tratamientos antimicóticos en varias ocasiones.

### *Diagnóstico alternativo al cultivo y a la histopatología de las IMI*

En vista de que las técnicas convencionales para un diagnóstico micológico son poco sensibles y detectan el proceso infeccioso solo cuando ya se encuentra muy avanzado (lo cual influye directamente en la respuesta al tratamiento antimicótico) se han desarrollado técnicas para la detección de diferentes componentes fúngicos y de ácidos nucleicos.

Los procedimientos moleculares e inmunológicos permiten hacer un diagnóstico presuntivo y rápido de la interacción del sistema inmune del hospedero con el hongo. Las técnicas serológicas permiten la detección tanto de componentes fúngicos del agente etiológico implicado como de antígenos fúngicos y de la respuesta de anticuerpos que se produce durante el desarrollo de la infección micótica.

A lo largo de los últimos años se han desarrollado varios métodos inmunológicos (detección de antígenos y anticuerpos), así como el uso de la detección de componentes fúngicos estructurales o metabólicos, como el (1-3)- $\beta$ -D-glucano (BG), el D-arabinitol o el ADN, todos los cuales han sido objeto de múltiples estudios clínicos. Los resultados de sensibilidad y de especificidad de cada una de estas pruebas por separado han mostrado no ser muy diferentes de los del cultivo, y presentan importantes limitaciones para su uso de rutina (41).

### *Diagnóstico de infecciones invasoras por *Candida* spp. (48-54)*

El crecimiento de levaduras a partir de hemocultivos o de biopsias de sitios normalmente estériles definen una IMI probada, siempre asociada a un alto porcentaje de diseminación tisular y mortalidad, por lo cual es necesario identificar la especie implicada y llevar a cabo las correspondientes pruebas de susceptibilidad antimicótica. El inicio de una terapia antifúngica no tiene que esperar los resultados de estas pruebas; sin embargo, se lo puede modificar de acuerdo con los resultados de susceptibilidad y a la evolución clínica del paciente.

Los hemocultivos no pueden detectar a todos los pacientes con CI, pero existe una alta correlación entre los hemocultivos positivos, independientemente de si las muestras

de sangre se toman de vena periférica o a través de DIV central con los hallazgos en necropsia de CI (41).

La incidencia de CI ha venido incrementándose durante la últimas décadas, hasta ocupar el cuarto lugar de frecuencia entre las infecciones de torrente sanguíneo (ITS); por otra parte, más del 50% de dichas infecciones se deben a especies no albicans, entre las cuales se incluyen *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*.

En un estudio colombiano a pacientes con diagnóstico de una MH (24), donde se determinó la actividad antimicótica in vitro de diferentes fármacos antifúngicos de 164 aislamientos obtenidos a partir de hemocultivos durante el periodo 1999-2009, se estableció una frecuencia de aislamiento de: *C. tropicalis* (42%), *C. albicans* (38%), *C. parapsilosis* (8%), *C. krusei* (4%) y *Candida spp.* (8%). En el mismo estudio el perfil de resistencia global para *Candida* fue del 37,80% para Itraconazol (ITZ); del 11,59%, para Fluconazol (FCZ), y del 3,66%, para voriconazol (VCZ), además de una sensibilidad disminuida del 1,83% para anfotericina B (AB). En general, la media geométrica (MG) para el antifúngico más activo fue AB (MG 0,033 µg/ml), seguido de Caspofungina (CAS) (MG 0,075 µg/ml), VCZ (MG 0,087 µg/ml) y FCZ (MG 3,088 µg/ml), y el menos activo fue ITZ (MG 0,537 µg/ml). En relación con la especie específica, *C. tropicalis* y *C. albicans* presentaron los espectros de sensibilidad disminuida más altos frente al ITZ (72,47%) y (56,45%), FCZ (17,39%) y (11,29%), VCZ (13,04%) y (4,84%) y AB (1,54%) y (1,45%), respectivamente; *Candida spp.* presentó sensibilidad disminuida a la CAS (15,38%).

### Diagnóstico indirecto de la CI (19-22,48-52)

Entre las pruebas indirectas más estudiadas y prometedoras para el diagnóstico de CI se encuentran la detección mediante ELISA del antígeno (Ag) de Manano (MN) y de anticuerpos (Acs) frente a este antígeno de *Candida*, y que están disponibles de manera comercial (Platelia *Candida* Ag® y Platelia *Candida* Ab/Ac/Ak®; Bio-Rad) (41).

Entre las ventajas de la prueba ELISA se cuentan el hecho de que constituye una prueba rápida, y que, generalmente, su resultado precede en tiempo al resultado del cultivo; además, puede detectar *C. albicans* y las especies non-albicans más comunes (*C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*). Además, se ha determinado que la presencia de anticuerpos antimanano se asocia a un mayor riesgo de CI en pacientes con MH, que se adelanta a la aparición de manifestaciones clínicas, e, igualmente, puede adelantarse al diagnóstico por imagen de la candidiasis hepatoesplénica hasta en 16 días (54).

Recientemente se ha evaluado la utilidad de estas técnicas en sujetos neutropénicos, a raíz de lo cual se ha comprobado que en dichos pacientes un resultado negativo permitiría excluir una CI, debido a su elevado valor predictivo negativo (VPN), del 95%. Así mismo, se ha determinado que la presencia de anticuerpos anti-MN se asocia a un mayor riesgo de CI en pacientes neutropénicos, y que se estos se adelantan a la aparición de manifestaciones clínicas (41).

La sensibilidad (S) para el Ag y Acs contra *Candida* es del 60%, mientras que la especificidad (E) alcanza el 96% para el Ag y el 90% para el Acs, respectivamente. Cuando las pruebas se hacen combinadas la S para el Ag aumenta al 89% y la E es del 88%.

En un estudio preliminar colombiano (55), en 80 pacientes con MH y alto riesgo de IMI, y mediante el cual se buscaba establecer el valor combinado de los títulos de Ag Mn y Acs Anti-Mn como herramienta diagnóstica, se logró determinar una S del 89,3%



(IC%95: 71,8%-97,7%), una E del 75,0% (IC%95: 61,1%-86,0%), un VPP del 65,8% (IC95%: 48,6%-80,4%) y un VPN del 92,9% (IC%95: 80,5%-98,5%).

Los anteriores resultados coinciden con los hallazgos de un estudio publicado recientemente, en pacientes con neutropenia febril, y que mostró una sensibilidad del 73% y una especificidad del 80% utilizando Ags y Acs contra manano, con valor predictivo negativo del 95%, que podría ser útil para excluir CI (48). Sin embargo, en una revisión reciente adelantada por la Tercera Conferencia Europea de Infecciones en Pacientes con Leucemia se hallaron importantes defectos metodológicos en dichos estudios, evidencia de una sensibilidad y una especificidad muy bajas de tales pruebas en este grupo de pacientes. La utilidad de las mencionadas pruebas inmunológicas que detectan Ags y Acs contra manano parece estar dirigida a pacientes con candidiasis hepatoesplénica en quienes las pruebas fueron positivas en más del 85% de estos pacientes (56).

### *Diagnóstico de infecciones invasoras por *Aspergillus* sp. (57)*

De las enfermedades causadas por las especies de *Aspergillus*, la AI es la principal y la más difícil de diagnosticar; la rapidez en el diagnóstico es fundamental, pues permite un porcentaje de supervivencia más alto y posibilita el inicio de un tratamiento antimicótico específico (58).

La demostración microscópica de hifas de hongos filamentosos (con el daño tisular respectivo) de especímenes clínicos obtenidos mediante técnicas asépticas en un área normalmente estéril, con características clínicas y radiológicas anormales y que sean coherentes con el proceso infeccioso determinan una verdadera IMI (41). La identificación de hifas septadas, de disposición dicótoma, sugiere, con mayor probabilidad, que se trata de una especie de *Aspergillus*.

Estudios colombianos (24) en pacientes con MH y aislamientos a partir de hemocultivos de hongos diferentes de *Candida spp.*, y de 42 aislamientos obtenidos durante el periodo 1999-2009 el 14% fueron por *Aspergillus sp.*, y donde de las especies causantes de una AI las identificadas más a menudo fueron *A. fumigatus* y *A. flavus*, que presentaron una susceptibilidad disminuida al ITZ del 100%; a la AB, del 16,76%; a la CAS, del 16,67%, y al VCZ, del 33,33%. En el mismo estudio se determinó que la actividad farmacológica fue diferente según la especie identificada, y que los fármacos con mayor actividad para hongos miceliales, en su orden, son: AB (MG: 0,601 mg/dl), CAS (MG: 0,194 mg/dl) y VCZ (MG: 0,314 mg/dl).

### *Diagnóstico indirecto de la AI (59-61)*

Con el fin de mejorar el diagnóstico precoz de la AI y poder instaurar un tratamiento antifúngico dirigido que permita disminuir la mortalidad asociada, se han desarrollado técnicas microbiológicas alternativas al cultivo, basadas en la detección de antígenos como el galactomanano (GM) (Anexo 8.6), de ácidos nucleicos de *Aspergillus* (Anexo 8.7) o de componentes de la pared celular, como el 1-3  $\beta$ -D Glucano (BG) (Anexo 8.8).

Algunos de estos biomarcadores, como el GM, se han validado en estudios con pacientes inmunosuprimidos con riesgo de IMI, con la ventaja adicional de que la metodología y el material necesarios para la realización de estas pruebas están al alcance de la mayoría de los laboratorios clínicos (41).

La detección de metabolitos, de componentes celulares como el BG o de los ácidos nucleicos es más compleja de realizar, y aún se encuentran en el terreno de la investigación clínica, si bien los resultados preliminares son muy prometedores.

### *Detección de antígenos circulantes de galactomanano (35,36,62)*

El tamizaje de rutina con GM por la técnica de ELISA en muestras de sangre en los pacientes de alto riesgo de IMI ayuda al diagnóstico precoz de la AI, si los resultados son interpretados en el contexto de otras pruebas (por ejemplo, hallazgos clínicos, TAC y resultados de GM en LBA).

En Colombia en medio de un estudio preliminar de serie de casos, en 36 pacientes neutropénicos y MH, se determinaron los títulos Ag de GM con seguimiento a 30 días después de la cuantificación del Ag de GM. De acuerdo con los criterios IFICG-MSG, a 13 pacientes se los clasificó como sospecha de IMI; otros 7 presentaron títulos  $>0,550$  ng/ml, y dichos resultados se interpretaron como positivos para infección por AI. Cuando se comparó el grupo de pacientes que obtuvieron resultados positivos con la función de supervivencia se encontró un pronóstico menos favorable en este grupo de pacientes (26).

### *Detección de ácidos nucleicos de Aspergillus (60)*

Se han desarrollado numerosas técnicas para la detección de ADN de *Aspergillus* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Estas técnicas son muy sensibles (detectan entre 1 y 10 fg de ADN fúngico) y se pueden adaptar tanto a la detección de secuencias de ADN específicas de *Aspergillus* (RCP específica) como de secuencias de ADN comunes entre hongos (RCP panfúngica), en la mayoría de las muestras clínicas (Anexo 8.7). Sin embargo, su aplicación en la parte clínica aún no tiene una recomendación para su empleo en ese ámbito.

### *Diagnóstico de infecciones invasoras por otros hongos (35,41,62)*

La incidencia y los factores de riesgo asociados a la presencia de otras especies micóticas consideradas más raras o “emergentes” es más difícil de determinar. La IMI por especies de levaduras como *Saccharomyces*, *Trichosporon spp.*, *Malassezia spp.*, *Geotrichum candidum*, *Hansenula anomala*, *Rhodotorula spp.* y *Picchia spp.* puede ocurrir en cualquier paciente inmunosuprimido con riesgo de IMI; *Cryptococcus neoformans* se diagnostica poco en el paciente con MH, aunque en la experiencia del INC esta fue la primera causa de fungemias *no Candida* (24).

Se han reportado casos de IMI y de alta mortalidad asociados a hongos filamentosos de tipo hialino, como *Fusarium spp.* y *Scedosporium prolificans*. Adicionalmente, la baja prevalencia de riesgo de una infección invasora por hongos filamentosos del orden de los mucorales (*Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Rhizomucor*) hace que no se establezcan consideraciones especiales en los pacientes con MH. La incidencia de hongos dimórficos patógenos primarios es inusual fuera de su área endémica.

En Colombia, a diferencia de los reportes internacionales, la frecuencia de fungemia *no Candida* fue mayor que la reportada en la literatura, con espectros de actividad an-

tifúngica diferentes, aun cuando la relevancia clínica de este tipo de fungemias sea aún incierta en el contexto clínico del país (24). De un total de 206 casos de fungemias en pacientes con MH durante el periodo 1999-2009, 42 fueron por especies *no Candida*; la especie más frecuente fue *C. neoformans* (33%), seguida de *F. solani* (19%) *Aspergillus sp.* (14%), *T. beigeli* (10%), *R. rubra* (10%) y otras levaduras (14%). En general, los aislamientos identificados presentaron una sensibilidad disminuida al ITZ (73,81%) y FCZ (50%), y la actividad farmacológica más alta fue para AB (MG 0,119 µg/ml) y VCZ (MG 0,156 µg/ml). En relación con la especie, AB (MG 0,024 µg/ml) presentó la mejor actividad farmacológica frente a *C. neoformans*.

### *Diagnóstico de criptococosis (63,64)*

En la actualidad las pruebas diagnósticas disponibles para *Cryptococcus* se basan en la prueba de látex por aglutinación y el ELISA. Los falsos positivos para la prueba de látex van del 0% al 0,4% y son habituales con el factor reumatoideo y la infección por otros hongos como *Trichosporon sp.* La sensibilidad y la especificidad del látex es del 93% al 100% y del 93% al 98%, respectivamente; mientras, para la prueba de Elisa la sensibilidad es del 85% al 99%, y la especificada es del 97%, respectivamente.

### *Diagnóstico de infecciones invasoras mediante el uso de 1,3-β-D-Glucano (BG) (63,65,66)*

El BG es una prueba de tamizaje que permite identificar a los pacientes en riesgo de una IMI, como la AI y la CI. Los datos disponibles sugieren que la prueba es de utilidad diagnóstica solo en pacientes adultos con riesgo de infección micótica y mediante el monitoreo bisemanal (Anexo 8.8). Los resultados de las pruebas de BG son un complemento junto con los criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio para el diagnóstico de IMI.

## **Recomendaciones para diagnóstico radiológico**

### *Diagnóstico imagenológico de Aspergillus (57)*

En 1980 Klein y Gamsu publicaron una revisión sobre las manifestaciones radiológicas de la aspergilosis, y llamaron la atención sobre la pobre especificidad de los hallazgos y sobre el hecho de que la fiebre, los infiltrados radiológicamente visibles y la pobre respuesta a los antibióticos son la forma de presentación más común (67).

El advenimiento de las imágenes por TAC permitió apreciar mejor las lesiones asociadas a las aspergilosis pulmonar invasora (API) y su evolución en el tiempo. En dos reportes publicados en 1985 y 1987 el grupo de Kuhlman identificó los patrones tomográficos más usuales, como el signo del halo y el signo del aire creciente. Estos hallazgos requieren una adecuada interpretación, ajustada a las características del paciente, dado que pueden estar presentes en otras patologías y no hacen el diagnóstico per se. El signo del halo se define como una imagen nodular densa en más del 50% rodeada de atenuación en vidrio esmerilado en más de 180°. Caillot et al. describen que en el día cero todos los pacientes presentan signo del halo, pero solo el 68% lo presentan al tercer día; el 22%, al séptimo, y el 19%, al decimocuarto; mientras, el signo del aire creciente se presenta en un 8% al tercer día; el 28%, al séptimo, y el 63%, al decimocuarto.

Adicionalmente a lo anterior, los autores describen que durante los primeros 7 días de tratamiento el volumen de los infiltrados se incrementa hasta 4 veces y se mantiene estable por la próxima semana; por ello, no se propone control tomográfico antes del día 7 de la evolución. En el 90% de los pacientes la lesión más observada es el macronódulo, seguida del signo del halo. La combinación entre signo del halo y aparición del aire creciente tiene una sensibilidad del 80% para el diagnóstico de AI en pacientes con riesgo; sin embargo, estudios prospectivos muestran que la sensibilidad varía entre el 60% y el 98%. Dadas estas características, algunos autores postulan la toma semanal de TAC de alta resolución para diagnóstico temprano y la instauración de tratamiento antifúngico anticipado (68-71).

## ¿Cuándo utilizar profilaxis antibiótica, y con cuál antibiótico?

### Recomendación

El panel de expertos nacionales estuvo de acuerdo en la recomendación de no efectuar profilaxis antibiótica con quinolonas. Dicho argumento se sustenta en los datos locales y nacionales de resistencia de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a las quinolonas. Durante 2010, en el INC, la resistencia de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a la ciprofloxacina fue del 20% y el 31%, respectivamente (véase nota a pie de página 1).

Para 2009 los datos de la epidemiología general de Bogotá en servicios UCI/No UCI de resistencia a ciprofloxacina de *E. coli* corresponden al 28,3%/22,5%, respectivamente, y para *K. pneumoniae*, al 17,7%/14,3% (72). Información de varias ciudades del país (incluidos datos de Bogotá), tales como Medellín, Cali, Bucaramanga, Barranquilla, Pereira e Ibagué (73), muestra a *E. coli* con el 25% de resistencia a ciprofloxacina, tanto en servicios no UCI como en la UCI; ello, comparado con otro estudio realizado entre 2003 y 2005, en UCI de las mismas ciudades, excepto por Ibagué, y en el cual la resistencia de *E. coli* a la ciprofloxacina fue del 31% (74).

Por otra parte, dos experiencias clínicas de un grupo de hematólogos de Bogotá, en cohortes pequeñas de pacientes (uno con LMA y otro con TCMH), en quienes se utilizó levofloxacina como profilaxis antibiótica durante la fase de quimioterapia de condicionamiento, se observó una disminución en los días de hospitalización, en la presentación de fiebre, en el número de días de uso de antibióticos y de antimicóticos y en la mortalidad; sin embargo, no se informa respecto al impacto sobre la resistencia antibiótica en dichos centros hospitalarios, ni si tales desenlaces tuvieron significancia estadística (75).

En conclusión, para el medio colombiano, con una resistencia a la ciprofloxacina mayor que el 10%, no se recomienda el uso de fluoroquinolonas para profilaxis en pacientes con neutropenia de alto riesgo (C I). (Ver reporte de consenso)

### Resumen de la evidencia

#### *Evidencias a favor del uso de profilaxis con quinolonas en otras partes del mundo*

Desde los años ochenta del siglo XX se ha planteado la pregunta sobre la utilidad del uso de antibióticos para prevenir los episodios de neutropenia febril en pacientes con ma-

lignidades hematológicas (28,76,77). A lo largo de los últimos años se han realizado estudios clínicos con fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfametozaxol y otros antibióticos orales no absorbibles, con el fin de evitar la aparición de eventos de neutropenia febril.

Si bien la mayoría de los estudios que utilizan profilaxis antibiótica con fluoroquinolonas han demostrado fuerte evidencia de la utilidad de este procedimiento en la reducción de episodios febriles, de infecciones documentadas y de infecciones del torrente sanguíneo por Gram positivos y Gram negativos, los resultados de dichos estudios no han sido convincentes, por cuanto el tamaño de sus muestras es muy pequeño y tienen falencias metodológicas; por tanto, sus resultados carecen de validez para determinar factores relacionados con mortalidad (78,79).

Por lo anterior y por la posibilidad de presionar la aparición de la resistencia bacteriana o la selección de hongos, la mencionada propuesta de utilizar profilaxis antibiótica no fue acogida por varias sociedades científicas a escala internacional, como en los casos de IDSA 2002 (28), Chile (80), Japón (81) y Alemania (82), entre otras.

En 2005 el grupo de expertos de European Conference on Infection Leucemia (ECIL), sobre la búsqueda sistemática de la literatura, y con cuatro desenlaces por considerar ( los cuales, a su vez, son: a) Disminución del 33% en la tasa de episodios febriles; b) Disminución del 50% en la tasa de infecciones microbiológicamente documentadas; c) Disminución del 30% del riesgo relativo en la tasa de infecciones por Gram negativos y reducción del riesgo relativo de alrededor del 50% en las infecciones por Gram positivos, y d) Reducción para mortalidad por todas las causas con un riesgo relativo de 0,67 (IC 95% 0,46-0,98), pero no para la mortalidad relacionada con infección), y con el análisis de 19 estudios clínicos aleatorizados y 4 metaanálisis, propone el uso de fluoroquinolonas para la prevención de infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos de alto riesgo; esto es, para el subgrupo de pacientes con leucemia aguda durante la quimioterapia de inducción o con trasplante de células madre hematopoyéticas (76) (Tabla 5).

**Tabla 5. Recomendaciones para profilaxis con fluoroquinolonas para la prevención de infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos con leucemia aguda o trasplante de células madre hematopoyéticas (ECIL)**

¿La profilaxis con fluoroquinolonas previene las infecciones bacterianas en pacientes con leucemia aguda?	Sí. Levofloxacin 500 mg por día (A I). Ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas (A I). Ofloxacina 200 a 400 mg cada 12 horas (B I). Norfloxacina 400 mg cada 12 horas (B I).
¿Cuándo se debe empezar la profilaxis con fluoroquinolonas, y por cuánto tiempo se debe emplear?	Se debe empezar con la quimioterapia y continuarla hasta la resolución de la neutropenia o el inicio de tratamiento antibacteriano para neutropenia febril (A II).

**Comentarios ECIL:** la ciprofloxacina, la norfloxacina y la ofloxacina son las fluoroquinolonas más utilizadas para la profilaxis en ensayos clínicos aleatorizados. La levofloxacina se ha utilizado en dos de los ensayos aleatorios más grandes disponibles en la actualidad. Sobre los resultados obtenidos en estos ensayos, la ciprofloxacina o la levofloxacina son los fármacos de primera elección. Un ensayo aleatorizado demostró que la ciprofloxacina es superior a la norfloxacina (83).

La ofloxacina y la levofloxacina tienen una menor actividad in vitro frente a *Pseudomonas spp.* que la ciprofloxacina (84). Además, la ofloxacina se ha utilizado más rara vez

que la ciprofloxacina en los ensayos clínicos. Como se muestra en la Tabla 5 la dosis de levofloxacina fue de 500 mg, administrados una vez al día en los 2 ensayos clínicos recientes. Por el contrario, en los ensayos clínicos se han utilizado dosis diarias diferentes de ciprofloxacina (500-1500 mg/d), de ofloxacina (400-800 mg/d) y de norfloxacina (400-800 mg/d). La dosis de ciprofloxacina recomendada es la que se ha utilizado en la mayoría de los estudios.

Si la profilaxis con fluoroquinolona se utiliza para prevenir las infecciones en pacientes neutropénicos se recomienda: 1) Controlar la aparición de bacterias resistentes a fluoroquinolonas (A III) mediante medidas de barrera, y aplicando y cumpliendo los aislamientos, el lavado y la higienización de las manos, haciendo vigilancia activa de bacterias multirresistentes y panresistentes y fomentando la política del uso prudente de antimicrobianos; 2) Usar para el tratamiento empírico antibióticos activos contra *Pseudomonas spp.* (A III).

### La emergencia de la resistencia

Una de las principales preocupaciones de la profilaxis con fluoroquinolonas es la aparición de bacterias resistentes, tales como *E. coli* y *Pseudomonas spp.* resistentes a estos antibióticos y a los beta lactámicos, y de *S. aureus* resistente a la meticilina (85-89).

El porcentaje reportado de aparición de resistencia difiere de un estudio a otro en función del tipo de pacientes incluidos. En el metaanálisis de Gafter-Gvili et al. la incidencia de las infecciones causadas por bacterias resistentes a fluoroquinolonas fue del 5% en pacientes tratados con fluoroquinolonas, cifra menor que en los pacientes tratados con TMP-SMX (78). En el metaanálisis de Engels et al. (79) la incidencia combinada de infecciones por Gram negativos resistentes a las quinolonas fue del 3,0% (basado en 13 ensayos), y la de Gram positivos resistentes a las quinolonas fue del 9,4% (basado en 8 ensayos). Esta tendencia se confirmó en el estudio GIMEMA (90), con una prevalencia de infecciones por Gram positivos y Gram negativos resistentes a levofloxacina, del 9% y el 3%, respectivamente.

La información de varios estudios de profilaxis en pacientes con neoplasias, sugiere que la resistencia, de los principales microorganismos identificados en este grupo de pacientes, a las fluoroquinolonas es cada vez mayor, lo cual refleja la presión ejercida por estos antibióticos sobre la flora endógena. Este fenómeno de resistencia bacteriana es mayor cuando se compara con la diseminación de cepas resistentes a fluoroquinolonas en la población en general. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la resistencia a las fluoroquinolonas es un fenómeno reversible y multiclonal (91,92).

Adicionalmente, el patrón de la resistencia a las fluoroquinolonas no parece afectar los resultados clínicos, tales como la morbilidad/mortalidad relacionada con la infección, como se muestra en el estudio GIMEMA (90). Aunque hubo una alta incidencia de bacterias resistentes a las quinolonas, no se produjeron muertes en pacientes con bacteriemia monomicrobiana.

En los pacientes neutropénicos con cáncer no hay evidencia de que el uso de la profilaxis con fluoroquinolonas se asocie a un cambio en el tipo de infecciones en estos pacientes. Dos metaanálisis publicados en 2005 (78,93) sugieren que la profilaxis con fluoroquinolonas no se asocia a un incremento del riesgo estadísticamente significativo de las infecciones por hongos. Por último, las fluoroquinolonas no se usan comúnmente como regímenes antibióticos empíricos en pacientes con neutropenia de alto riesgo (28).



Con base en los datos enunciados, no parece que el riesgo de la resistencia contraponga el impacto favorable de la profilaxis de las fluoroquinolonas sobre la mortalidad, las infecciones microbiológicamente documentadas (incluyendo tanto Gram negativos como Gram positivos), el número de episodios febriles y los costos. Sin embargo, si se aprueba la profilaxis con fluoroquinolonas parece prudente examinar de cerca la aparición de resistencia bacteriana.

### Comentarios de IDSA 2010 (27)

En la Tabla 6 se resumen las recomendaciones de IDSA sobre el uso de fluoroquinolonas como profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos de alto riesgo. En el metaanálisis de Gafter-Gvili se demostró una reducción en el riesgo relativo del 48% por todas las causas de mortalidad, y del 62% en la mortalidad relacionada con infección.

**Tabla 6. Recomendaciones de uso de profilaxis con fluoroquinolonas IDSA 2010 (27)**

¿Se debe considerar la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes de alto riesgo?	Sí (B I). Levofloxacina y ciprofloxacina.
Recomendación de estrategia sistemática de vigilancia activa para el desarrollo de resistencia entre los bacilos Gram negativos.	(A II).
No se recomienda la adición de un antibiótico contra Gram positivos.	(A I).

Como se puede observar cuando se compara la recomendación para el uso de profilaxis con fluoroquinolona entre el grupo de expertos europeo (ECIL) y el de Norteamérica, ambos coinciden en que en nivel de evidencia para los dos grupos proviene de estudios de alta calidad; sin embargo, difieren en cuanto al grado de la recomendación. El grupo europeo establece una recomendación fuerte para el uso de dicha opción, en contraste con el grupo de Norteamérica, el cual hace una recomendación de uso moderado con base en las tasas locales de resistencia a las quinolonas. Ambos grupos concuerdan en proponer un sistema de vigilancia activa de la resistencia bacteriana en los centros oncológicos donde se aplique tal estrategia terapéutica.

### Recomendaciones para la prevención de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (28)

En la revisión sistemática de la literatura sobre la profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes inmunosuprimidos sin infección por VIH, realizada por Green et al., el trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMZ) fue sumamente efectivo para prevenir las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* y mostró una reducción del 91% en la incidencia de infecciones por *Pneumocystis jirovecii* RR 0,09 (IC 95%: 0,02-0,32). El NNT para prevenir una infección de NPC en dichos estudios fue de 15 pacientes (IC 95%: 13-20 pacientes). La mortalidad por todas las causas no se redujo significativamente con la profilaxis, RR 0,8 (IC 95%: 0,27-2,37), pero como hubo menos infecciones de NPC la mortalidad relacionada con NPC se redujo en el 83%, RR 0,17 (IC 95%: 0,03-0,94). La prevalencia de efectos adversos graves, al igual que todos los efectos, fue reversible con la interrupción del tratamiento (94).

La profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol se recomienda para todos los pacientes con alto riesgo para neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, independientemente de la presencia de neutropenia (A I).

La dosis de TMP-SMX de 80/400 mg/día ha demostrado beneficio en la supervivencia, pero también, un mayor riesgo de sobreinfección bacteriana y por *Candida* (27); por tal motivo se recomienda la dosis de 160/800 mg/día 3 veces por semana, con el fin de disminuir las sobreinfecciones bacteriana y micóticas (95).

## Resumen de la evidencia

Los estudios de profilaxis con TMP-SMX fueron revisados por la IDSA en la versión de 1997 (96). En la mayoría de dichos estudios las tasas de infección en pacientes tratados con TMP-SMX fueron significativamente más bajas que en el grupo control; en especial, entre pacientes con leucemia aguda en quimioterapia de reinducción y neutropenia posquimioterapia por más de dos semanas. Aunque las reacciones adversas fueron muy pocas, sí se documentó un incremento en la resistencia bacteriana; sin embargo, ante la ausencia de impacto en la mortalidad, ni los estudios clínicos ni los expertos recomiendan su uso como profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos.

Por otro lado, Hughes (1987) demuestra la alta efectividad de la profilaxis con TMP-SMX para la prevención de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes neutropénicos y no neutropénicos; por tal razón, en pacientes con alto riesgo para desarrollar neumonitis por *Pneumocystis jirovecii*, como los pacientes con leucemia, se recomienda el uso de TMP-SFX (97). En la revisión sistemática de Green las condiciones donde las tasas de ataque en los pacientes que no recibieron profilaxis están por encima de 3% incluyen las que se presentan a continuación (94).

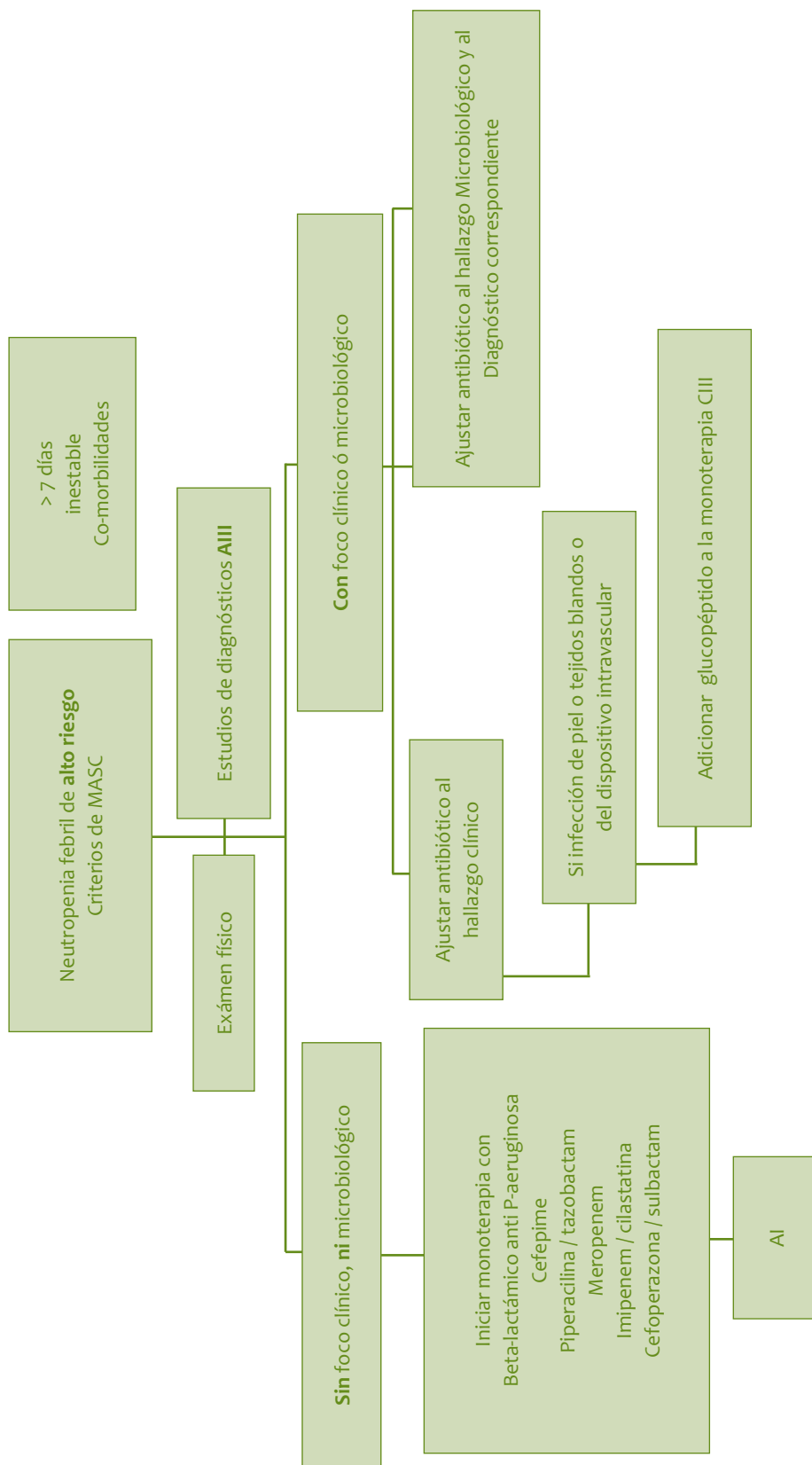
## Factores de riesgo para infecciones por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con cáncer (98)

- Tratamiento prolongado con corticosteroides (equivalentes a 20 mg de prednisolona por más de tres semanas).
- Quimioterapia intensa; particularmente, en neoplasias hematológicas o irradiación del mediastino.
- Linfopenia.
- Receptores de trasplante de órgano sólido durante los seis primeros meses después del trasplante.
- Trasplante alogénico de células hematopoyéticas durante los seis primeros meses después del trasplante, o que continúen con inmunosupresión.
- Leucemia linfoide aguda.



## ¿Con cuál antibiótico se debe iniciar el tratamiento antibiótico empírico? Recomendaciones (Figura 3)

Figura 3. Tratamiento antibiótico empírico inicial



\*El consenso de expertos no estuvo ni a favor ni en contra de su uso. Se recomendó documentar la experiencia del INC.

Para el tratamiento antibiótico empírico de la neutropenia febril, la monoterapia con cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem/cilastatina o meropenem es tan efectiva como la combinación de betalactámicos con aminoglucósidos o con gluco péptidos (A I).

### Comentario del consenso de expertos

Como cefoperazona/sulbactam es un betalactámico con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, y como hay tres estudios internacionales que utilizan tal antibiótico como una alternativa para el tratamiento de la neutropenia febril, se hizo la pregunta a los expertos nacionales sobre su uso para esta indicación. No hubo acuerdo para recomendar o desestimular el uso de cefoperazona/sulbactam como monoterapia para el tratamiento antibiótico empírico de la neutropenia febril. Es decir, en la presente guía no se emite recomendación a favor o en contra del uso de cefoperazona/sulbactam como una alternativa de primera línea para el tratamiento empírico de la neutropenia febril de alto riesgo. Es necesario realizar estudios prospectivos que permitan aclarar esta duda terapéutica. (Ver reporte de consenso)

Las recomendaciones sobre la utilidad de la asociación de betalactámico anti-*Pseudomonas* más aminoglucósidos en el tratamiento antibiótico empírico inicial de la neutropenia febril de alto riesgo se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 7. Resumen de las recomendaciones sobre la necesidad de la combinación de aminoglucósidos con betalactámicos en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo**

Recomendación combinación amonoglucósido	Recomendación
La monoterapia es tan eficaz como la combinación de betalactámico más aminoglucósido como terapia empírica de la neutropenia febril.	(A I).
La combinación de betalactámico más aminoglucósido es más nefrotóxica y ototóxica que la monoterapia.	(A I).
En caso de requerir el uso de aminoglucósido se recomienda la dosis única diaria, dado que tan eficaz como las dosis diarias múltiples y menos nefrotóxica.	(A I).
En pacientes con fiebre persistente no se recomienda la adición empírica de aminoglucósido al tratamiento antibiótico inicial.	(C III).
Se recomienda el uso de la combinación betalactámico más aminoglucósido en pacientes con sospecha de infección por Gram negativos resistentes.	(C III).
No se recomienda la adición de aminoglucósido al tratamiento inicial en caso de infección documentada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	(C III).
Se recomienda el uso de la combinación de betalactámico más aminoglucósido en pacientes con sepsis severa o choque séptico.	(C III).
No se recomienda el uso de la combinación de betalactámico más aminoglucósido en pacientes con neumonía.	(C III).
No se recomienda el uso de la combinación de betalactámico más aminoglucósido para prevenir la aparición de resistencia durante el tratamiento.	(B I).

a Se debe considerar el uso previo de antimicrobianos y la epidemiología local.

Según lo anteriormente expuesto, la asociación de un aminoglucósido y un betalactámico anti-*Pseudomonas aeruginosa* para el tratamiento antibiótico empírico inicial o para pacientes con fiebre persistente no es una práctica recomendada en el medio colombiano, debido a que ofrece riesgos importantes de nefrotoxicidad y ototoxicidad, sin beneficios relacionados con disminución de la mortalidad. Para el tratamiento de infecciones documentadas por *P. aeruginosa*, bacilos Gram negativos resistentes, y de pacientes con sepsis, choque séptico o diagnóstico de neumonía, el uso de la combinación del beta lactámico con el aminoglucósido tiene un grado de recomendación de expertos que se basa en el metaanálisis de Paul et al., quienes demostraron que no hay diferencias significativas entre estas situaciones clínicas.

Las recomendaciones sobre la utilidad de la asociación de betalactámico *anti-Pseudomonas* más antibióticos con cubrimiento para cocos Gram positivos (glucopéptidos) en el tratamiento antibiótico empírico inicial de la neutropenia febril de alto riesgo se resumen en la Tabla 8.

**Tabla 8. Resumen de las recomendaciones sobre el uso empírico de antibióticos anti Gram positivos en pacientes neutropénicos febriles con cáncer y leucemia aguda**

Recomendación combinación glucopéptido	Calidad de la evidencia y nivel de la recomendación
No se recomienda el uso de glucopéptido al inicio de la fiebre.	(A I)
No se recomienda el uso de glucopéptido en fiebre persistente.	(A I)
Se recomienda en caso de sepsis grave y choque séptico.	(C III)
Se recomienda en casos de infecciones de la piel y los tejidos blandos, incluyendo infecciones relacionadas con el catéter.	(C III)

Acorde con la epidemiología local, si se identifican cocos Gram positivos resistentes (*S. aureus* meticilino resistente, *S. pneumoniae* resistente a penicilina) en más del 10% de los casos de neutropenia febril con identificación microbiológica, se puede considerar el uso de glucopéptido de manera empírica. En caso de SAMR se podría considerar la adición temprana de vancomicina, linezolid o daptomicina. En caso de *Enterococcus* vancomicina resistente (EVR) se podría considerar la adición temprana de linezolid. Estas recomendaciones no cuentan aún con evidencia científica que las respalde (CIII).

No se recomienda la asociación de un antibiótico glucopéptido y un betalactámico anti-*Pseudomonas aeruginosa* para el tratamiento antibiótico empírico inicial ni para pacientes con fiebre persistente. Otras situaciones clínicas y microbiológicas a las cuales se asocia glucopéptido por consenso de expertos tienen pobre nivel de evidencia y bajo grado de recomendación, y se discuten más adelante en el texto.

### Resumen de la evidencia

La meta inicial del tratamiento antibiótico empírico en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo es prevenir la morbilidad y la mortalidad derivadas de infecciones producidas por bacterias, sin necesariamente tener que considerar otros hallazgos al examen clínico.

Cuando además de la neutropenia febril se encuentra uno o más órganos comprometidos, o cuando se dispone de un hallazgo de microbiología inicial y se puede construir un diagnóstico clínico o de laboratorio, adicional al de la neutropenia febril, este puede servir como guía para la selección del antibiótico. Sin embargo, es importante recordar que solo en el 25% de los pacientes con neutropenia febril se documenta foco clínico, y que cerca de la cuarta parte de los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo (recuento absoluto de neutrófilos <100) tiene infección del torrente sanguíneo (ITS) (28).

La frecuencia de la microbiología identificada en la ITS corresponde al 57% por Gram positivos; al 34%, por Gram negativos, y al 9%, por los anaerobios. La mortalidad en infecciones por bacilos Gram negativos puede variar entre el 5% y el 18%. Igualmente, es necesario tener en cuenta que si bien *P. aeruginosa* representa menos del 5% de las causas microbiológicas de la fiebre en el paciente neutropénico, la alta tasa de mortalidad (99,100) en infecciones por *P. aeruginosa* es la base que define la selección inicial del antibiótico empírico en estos pacientes, independientemente de si los resultados de los hemocultivos son negativos para dicha bacteria.

Según lo anterior, la selección del antibiótico empírico inicial debe ser activo contra *P. aeruginosa*. Entre los antibióticos disponibles para el tratamiento empírico de infecciones causadas por *P. aeruginosa* se cuenta con el grupo de los betalactámicos: Cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem/cilastatina y meropenem.

Sobre la utilidad de tales antibióticos en el tratamiento empírico de la neutropenia febril de alto riesgo hay bastante literatura disponible, y en ella se afirma que los antibióticos beta-lactámicos con actividad anti-*Pseudomonas aeruginosa* son igualmente efectivos cuando se los compara entre sí, por lo cual el uso de la monoterapia con cualquiera de dichos antibióticos tiene recomendación (A I) (101-105). Así mismo, la revisión de la literatura ha comprobado en diferentes metaanálisis que la monoterapia con cualquiera de tales betalactámicos es tan efectiva como la terapia combinada con aminoglucósidos o con glicopéptidos.

Buscando sustentar que la combinación de betalactámicos con aminoglucósidos o con glucopéptidos es tan efectiva como la monoterapia con Cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem/cilastatina o meropenem, esta pregunta se divide en la revisión de la literatura de la siguiente forma:

### *¿Cuál es la utilidad de la asociación de betalactámico anti-*Pseudomonas* más aminoglucósidos en el tratamiento antibiótico empírico inicial de la neutropenia febril de alto riesgo? (106-111)*

**Comentario:** La evidencia disponible muestra que la monoterapia es al menos tan eficaz como la combinación de betalactámicos más aminoglucósidos, en cuanto a los desenlaces que se describen a continuación.

No hubo diferencia significativa entre monoterapia y terapia combinada para todas las causas de muerte; el riesgo relativo de muerte fue de 0,85 (IC 95% 0,72-1,02), según lo cual la monoterapia favorece la supervivencia global; los odds ratio agrupados de fracaso clínico con monoterapia vs. la combinación fue de 0,88 (IC 95% 0,78-0,99), y ello favorece a la monoterapia, en cuanto a la respuesta clínica global, que, a su vez, se define como una resolución de la fiebre o de la infección, sin modificación del régimen antibiótico inicial, la respuesta clínica cuando se documenta infección por Gram negativos y la mortalidad relacionada con la infección. Los antibióticos evaluados como monoterapia

en estos ensayos fueron: ceftazidima, cefepime, imipenem/cilastatina, meropenem y piperacilina/ tazobactam. Las ventajas y las desventajas locales y de cada uno de los antibióticos pueden influir en la selección de la monoterapia específica.

La ceftazidima puede ser inadecuada en los entornos con alta prevalencia de microorganismos con producción de beta lactamasas de espectro extendido, y es menos activa frente a microorganismos Gram positivos (107,108). Imipenem/cilastatina se ha asociado a aumento en las tasas de colitis pseudomembranosa (105); piperacilina/tazobactam se asocia a falsos positivos del galactomanano (112), y cefepime se asoció a una mayor mortalidad por todas las causas cuando se lo comparó, en ensayos aleatorios sumados en un metaanálisis, con otras monoterapias (113). El resultado de éste meta-análisis produjo controversia y arrojó dudas sobre la seguridad del cefepime en tal grupo de pacientes; sin embargo, los autores no brindan una explicación biológicamente plausible que explique este aparente alto riesgo de mortalidad, y se han generado nuevas preguntas sobre los datos incluidos en su estudio. Los estudios previos prospectivos y aleatorizados en pacientes con neutropenia febril no encontraron asociación entre el uso de cefepime y la mortalidad (114,115).

La FDA hizo una segunda mirada del metaanálisis, con la inclusión de otros pacientes a quienes no se analizó en el estudio de Yavah, y no encontró incremento estadísticamente significativo de la mortalidad a 30 días (RR 1,20; IC 95%: 0,82-1,76) (116). Por lo anterior, el panel de IDSA 2010 considera que cefepime se puede utilizar como antibiótico anti-*Pseudomonas* para el tratamiento antibiótico empírico de pacientes con neutropenia febril de alto riesgo (27). A pesar de la información referida por la FDA sobre la seguridad del uso de cefepime en el mencionado grupo de pacientes, la controversia sigue vigente, debido a que estudios más recientes siguen mostrando el aumento de la mortalidad cuando se utiliza cefepime (117).

*Situaciones especiales:* Considerando que la resistencia a los bacilos Gram negativos es un fenómeno que se observa mundialmente, y que en Colombia se han documentado infecciones por bacilos Gram negativos multi y panresistentes, así como la descripción de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa que pueden favorecer el fracaso terapéutico con los antibióticos disponibles y aquí recomendados, posiblemente es necesario utilizar colistina o polimiximas en tales casos (27). Por esta razón es fundamental contar con el recurso del laboratorio clínico para la realización del antibiograma, y con la posibilidad de remitir dichas muestras para estudios de biología molecular en algunas situaciones específicas.

En conclusión, seleccionar adecuadamente el betalactámico con actividad contra *P. aeruginosa* para utilizar como monoterapia en el tratamiento empírico inicial de pacientes con neutropenia febril de alto riesgo es algo que se debe hacer según la epidemiología local, los patrones de resistencia a los antibióticos, el antecedente individual del paciente en cuanto al uso reciente de betalactámicos y el uso de la mejor evidencia disponible.

*¿Cuáles es la utilidad de la asociación de betalactámico anti-*Pseudomonas* más antibióticos con cubrimiento para cocos Gram positivos (glucopéptidos) en el tratamiento antibiótico empírico inicial de la neutropenia febril de alto riesgo? (118)*

Las infecciones por Gram positivos, incluso las causadas por estafilococos resistentes a la meticilina, son comunes en los pacientes neutropénicos febriles. Si bien son pocos

los datos empíricos que apoyan la adición de un antibiótico glucopéptido al tratamiento empírico de amplio espectro, los mencionados antimicrobianos se utilizan a menudo en muchos centros de cáncer.

La aparición de infecciones debidas a enterococos resistentes a glucopéptidos y de estafilococos intermedios a la vancomicina ha generado una serie de recomendaciones para el uso restringido de antibióticos glucopéptidos. Además, la identificación de *Staphylococci* coagulasa negativos (SCN) como la causa microbiológica más habitual en las ITS, las cuales muy rara vez causan manifestaciones de infección grave (118), hace que el uso de glucopéptidos para el tratamiento antibiótico empírico inicial no sea urgente. Así mismo, en este grupo de pacientes la identificación en un solo hemocultivo de SCN puede corresponder más a contaminación en la toma de la muestra que a una verdadera infección, y por ello siempre es necesaria la toma de dos hemocultivos, como se describe en la sección de diagnóstico para bacterias.

Comentario: A pesar de la frecuencia de infecciones por Gram positivos en pacientes neutropénicos con cáncer, ni los estudios individuales ni los dos metaanálisis realizados sobre dichos estudios soportan el uso de glucopéptido empírico en el tratamiento inicial o en adición al tratamiento antibiótico empírico cuando la fiebre es persistente.

En el meta-análisis de Vardakas et al. la adición inicial de un antibiótico glucopéptido no redujo la mortalidad por cualquier causa, ya fuera en población general del estudio (OR 0,67, IC 95% 0,42-1,05) o en el análisis de subgrupos, incluyendo 6 ensayos en los que 405 pacientes recibieron el mismo régimen de antibióticos de amplio espectro en ambos brazos de tratamiento (OR 1,05, IC 95% 0,52-2,00) (119). El meta-análisis de Paul et al. confirmó tales resultados (RR 0,96, IC 95% 0,58-1,26) (120). Vardakas et al. confirmaron que la adición de un glucopéptido no tuvo mayor impacto sobre la infección persistente (OR 1,18, 95% CI 0,71-1,98).

El uso de glucopéptidos se asoció a un aumento de eventos adversos; sobre todo, la nefrotoxicidad y las erupciones cutáneas. La mayoría de los estudios muestran una tendencia al aumento en la frecuencia de eventos adversos en pacientes tratados con glucopéptidos. Esta tendencia fue confirmada en el metaanálisis de Vardakas et al. (OR 4,98, 95% CI 2,91-8,55) y Paul et al. (RR 2,33; 95% CI 1,43-3,80). La nefrotoxicidad ocurrió más a menudo en pacientes tratados con un glucopéptido (Vardakas et al.: OR 2,10; 95% CI 1,12-3,95; Paul et al.: RR 1,43, 95% CI 1,06-1,94) (119,120).

En estudios realizados a pacientes que se mantenían febriles después de 72-96 horas de estar recibiendo carbapenem y aleatorizados para recibir teicoplanina o placebo, el número de pacientes que no tuvo fiebre 3 días después de la aleatorización fue del 45% en el grupo de teicoplanina y del 47% en el grupo placebo. La mortalidad fue similar en ambos grupos (11% en el de teicoplanina vs. 7% en el de placebo). Tomando los resultados de dichos estudios se indica claramente que la adición de un glucopéptido no tiene impacto sobre la mortalidad ni la morbilidad. Ello fue confirmado por el metaanálisis de Paul et al. (RR de falla de tratamiento 0,61; 95% IC 0,18-2,09) (120).

Además de lo anterior, el uso generalizado de glucopéptidos ha demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia por enterococo resistente a la vancomicina. Por lo tanto, la ausencia de un beneficio significativo y el riesgo de aparición de resistencia a glucopéptidos son argumentos importantes a favor del uso restringido de glucopéptidos en estos pacientes. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de oxazolidinonas y estreptograminas en pacientes neutropénicos con cáncer (118).

Situaciones específicas: En centros oncológicos donde las bacterias Gram positivas resistentes a beta lactámicos (por ejemplo, *S. aureus* o *Streptococcus* resistente a la peni-

cilina) identificadas microbiológicamente en los episodios de neutropenia febril >10% es razonable incluir un glucopéptido en el régimen antibiótico empírico. El mismo razonamiento aplica para pacientes colonizados con microorganismos resistentes. Sin embargo, las bacteriemias por *S. aureus* son raras en pacientes con cáncer neutropénicos: alcanzan el 1%-2% de los episodios febriles en estudios clínicos grandes (121). Datos semejantes se encontraron en el estudio de Cuervo et al. (122), realizado en pacientes con cáncer y bacteriemia por *S. aureus* entre 2001 y 2005: en este se halló que en pacientes con neutropenia febril aproximadamente el 3% de las bacteriemias fueron por SAMR.

En caso de colonización con neumococo resistente a la penicilina las dosis de carbapenémico, cefepime y piperacilina/tazobactam recomendadas para el tratamiento de pacientes neutropénicos deberían alcanzar los niveles séricos por encima de la CIM del microorganismo por períodos prolongados (C III). Si el glucopéptido se usa en el tratamiento empírico inicial se lo debe suspender cuando se descarte infección por bacterias Gram positivas resistentes; esto es, en la mayoría de los casos, entre las 48-72 horas después de haber iniciado el glucopéptido. Los datos de un solo estudio muestran que linezolid puede ser una alternativa al glucopéptido. No hay datos disponibles con estreptograminas.

La sepsis grave y el choque séptico: Ambas se presentan en el 1%-2% de los episodios de neutropenia febril (123,124). Sin embargo, la incidencia de dichas complicaciones podría ser subestimada, debido a que el choque séptico es un criterio de exclusión en la mayoría de los estudios clínicos.

Si bien no hay datos disponibles, se recomienda el uso de un glucopéptido en pacientes con neutropenia febril que presenten sepsis grave o choque séptico. En un análisis de regresión sobre 909 pacientes con cáncer neutropénicos con bacteriemia el riesgo de desenlace fatal aumentó significativamente en pacientes que presentaban hipotensión (CIII) (123).

El síndrome de dificultad respiratoria y el choque se han descrito en pacientes con bacteriemia por *Streptococcus viridans* (123). Las bacteriemias por *Streptococcus viridans* se presentan en el 3%-5% de todos los episodios febriles.

Algunos autores han encontrado susceptibilidad disminuida del *Streptococcus viridans* a la penicilina, por lo que recomiendan el uso de glucopéptido en pacientes neutropénicos febriles con riesgo aumentado de presentar infecciones por este microorganismo (124).

Las complicaciones de choque y dificultad respiratoria se han observado típicamente en pacientes con mucositis graves que han recibido profilaxis con fluoroquinolonas y han sido tratados con ceftazidima como monoterapia (124). Sin embargo, el choque y la dificultad respiratoria han ocurrido muy rara vez en estudios clínicos recientes que utilizaron cefepime, piperacilina/tazobactam o carbapenemes, pues dichos antibióticos exhiben una mejor actividad contra *Streptococcus viridans* que ceftazidima (28,125,126). Por lo tanto, tales observaciones sugieren que el uso de glucopéptidos no está justificado para prevenir las complicaciones asociadas a la infección por *Streptococcus viridans*.

La evidencia clínica de infecciones de piel y de tejidos blandos, incluyendo las infecciones del túnel del catéter, podrían también justificar la adición empírica de glucopéptido, debido a que la mayoría de tales infecciones se deben a *Staphylococci* coagulasa negativos resistentes a meticilina. Sin embargo, no hay datos que soporten esta recomendación (C III).



## ¿Cuándo modificar el tratamiento antibiótico?

Recomendaciones (figs. 4 y 5)

Figura 4. Modificación del tratamiento antibiótico entre los días 2 a 4: Sin identificación de foco clínico, ni microbiológico

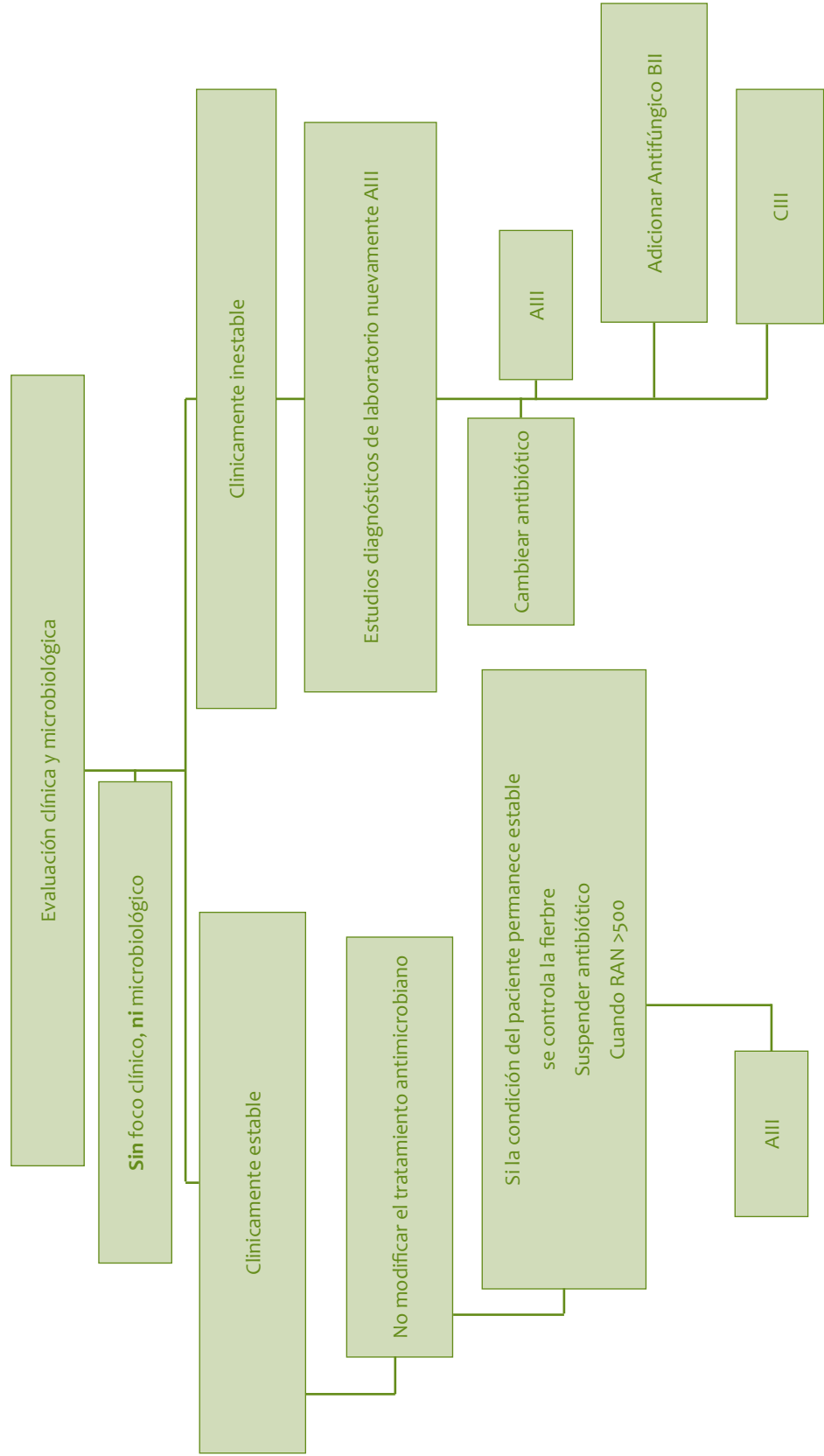
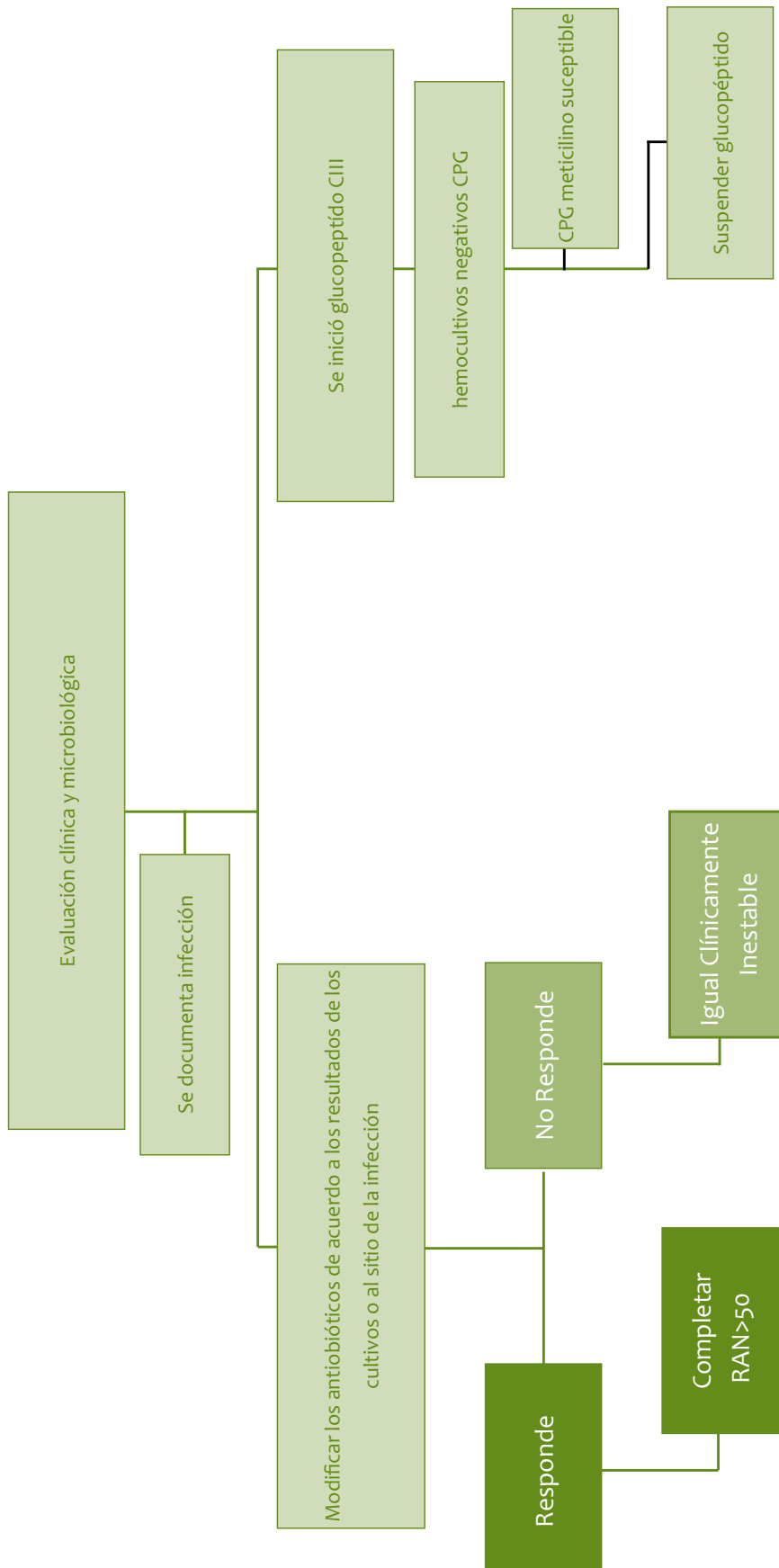




Figura 5. Modificación del tratamiento antibiótico entre los días dos a cuatro: Con foco clínico o microbiológico identificado



A la fecha de realización del consenso nacional no se encontró literatura actualizada diferente de la de IDSA 2002 (28). Por ende, a continuación se presentan los resultados de la opinión de expertos (véase reporte de consenso):

Se recomienda dejar el mismo esquema antibiótico en pacientes con neutropenia febril sin deterioro clínico al tercer día de seguimiento (72 horas) (A III).

Se recomienda cambiar el esquema antibiótico en pacientes con neutropenia febril con deterioro clínico (cambio en características de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sintomatología o estado general insatisfactorio en la valoración clínica) al tercer día de seguimiento (72 horas) (A IIII), y adicionar antimicótico (C III).

No hubo acuerdo respecto a cuál es la conducta terapéutica antimicrobiana más apropiada, ni sobre cuál debe ser su duración, en pacientes con neutropenia febril persistente sin etiología establecida. La mayoría de los expertos estuvo de acuerdo en que el cambio, la continuación o la suspensión de los antimicrobianos dependen del estado clínico del paciente y del RAN, y en que el tratamiento antimicrobiano se debe continuar hasta cuando este último sea  $>500$ .

Para el momento de la redacción de esta guía se obtuvo la información más reciente sobre el tema (27), la cual se complementa con el consenso de expertos nacionales.

### ¿Qué esperar del tratamiento antibiótico empírico inicial? (27)

Una vez se inicie el tratamiento antibiótico empírico se debe hacer una vigilancia estrecha en cuanto a la respuesta clínica, los efectos adversos, la aparición de infecciones secundarias, el resultado de los exámenes de laboratorio de ingreso y la identificación de microorganismos con patrones fenotípicos de resistencia poco usuales.

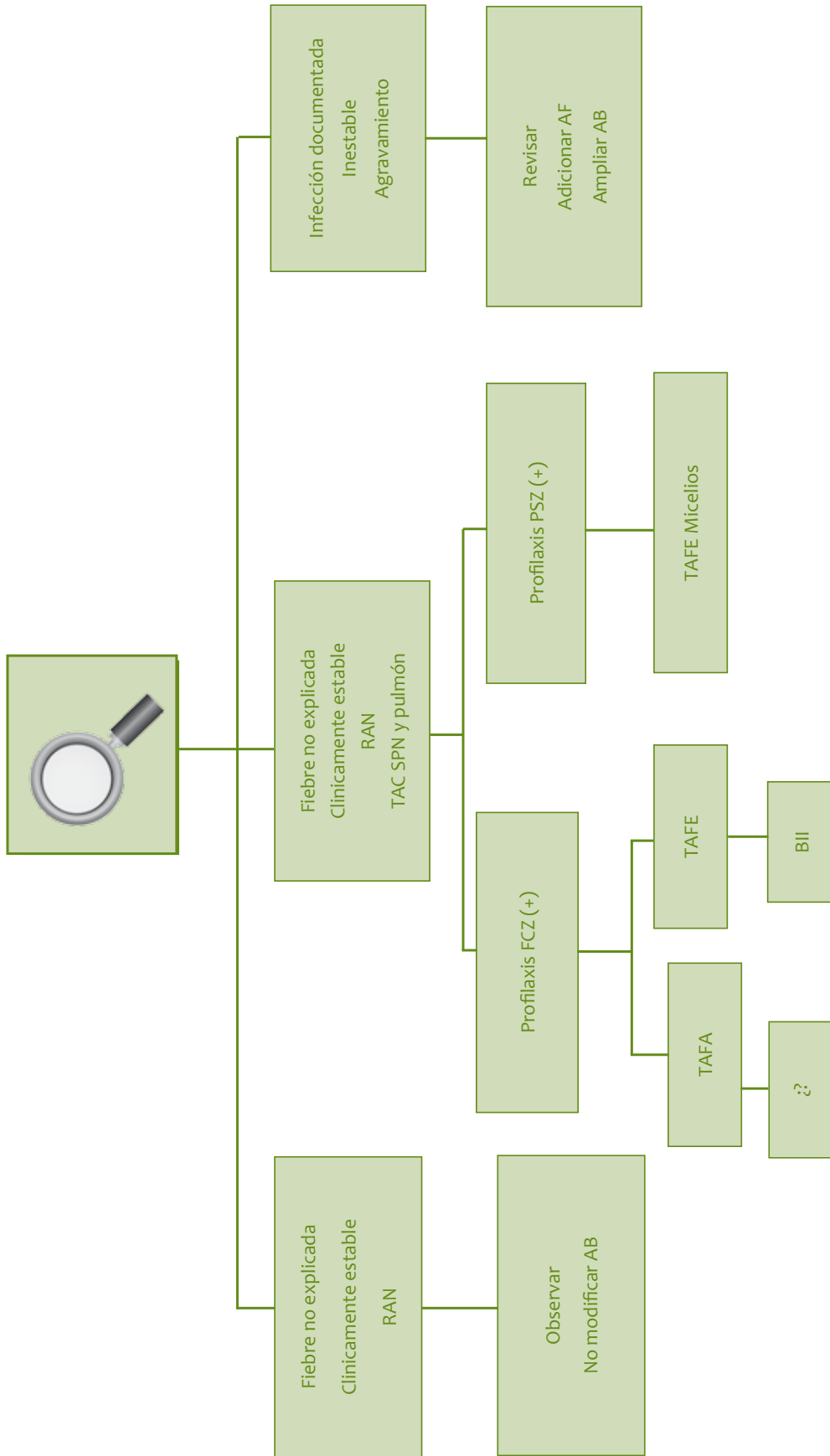
Tal vigilancia estrecha se basa en la parte clínica y en los resultados de laboratorio. En la parte clínica es necesario realizar diariamente un examen físico completo y hacer énfasis en la revisión sistemática de nuevos síntomas. En la parte del apoyo diagnóstico se debe evaluar la necesidad, según los hallazgos clínicos, de enviar nuevas muestras clínicas a estudio, y revisar, también a diario, los resultados de los laboratorios clínicos tomados inicialmente, así como considerar la utilidad de la toma de nuevas imágenes diagnósticas.

En general, se puede afirmar que la mediana del tiempo de desaparición de la fiebre en estos pacientes es de cinco días (27,28), por lo cual es muy importante no apresurar la modificación del tratamiento antibiótico inicial, siempre y cuando el paciente se halle hemodinámicamente estable. Es decir, la modificación del tratamiento antibiótico inicial se debe basar en los cambios clínicos que presente el paciente y en los hallazgos del laboratorio clínico o de las imágenes.

- Si el paciente se encuentra clínicamente estable y no hay hallazgos nuevos al examen físico, ni en los exámenes de laboratorio ni en las imágenes, se puede mantener el mismo tratamiento antibiótico inicial hasta que el RAN sea  $\geq 500$  cél/mm<sup>3</sup>, y, por lo tanto, no se requiera la adición de otro antibiótico.
- Si el tratamiento inicial incluyó la combinación con vancomicina (choque, infección de la piel y de los tejidos blandos, o infección del túnel, si tiene catéter implantado) y los hemocultivos son negativos para cocos Gram positivos, se debe suspender la vancomicina (127) y continuar con monoterapia hasta que el RAN sea  $\geq 500$  cél/mm<sup>3</sup>. Tampoco se requiere la adición de otro antibiótico. En caso de infecciones de la piel y de los tejidos blandos por SAMR se recomienda el tratamiento con vancomicina.

### ¿Qué hacer si la fiebre persiste después del quinto día de tener antibiótico empírico? (100,128) (Figura 6)

Figura 6. Fiebre mayor a cinco días de duración



TAFE: Tratamiento AntiFúngico Empírico; TAFa: Tratamiento AntiFúngico Anticipado; FCZ: Fluconazol; PSC: Posaconazol; AF:Antifúngico; AB: Antibiótico

Como el seguimiento y la vigilancia clínica se hacen a diario, si la fiebre persiste o ocurre entre el tercer y el quinto días de haber iniciado el tratamiento antibiótico empírico y el paciente se encuentra hemodinámicamente estable, se recomienda:

- Tomar dos hemocultivos de nuevo.
- Solicitar otras pruebas diagnósticas, dependiendo de los nuevos hallazgos clínicos.
- Si presenta diarrea, buscar la toxina para *Clostridium difficile* (A III); no obstante, otros estudios, dirigidos a la búsqueda de parásitos o de sangre oculta en las heces, no son de utilidad en el paciente hospitalizado. El tratamiento para colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* en pacientes con dolor abdominal tipo retortijón y diarrea se puede hacer con metronidazol o vancomicina oral (128).
- La realización de TAC abdominal puede ser útil en pacientes con recrudescencia de la neutropenia y dolor abdominal, para confirmar o descartar enterocolitis neutropénica (129-132).
- Considerar la realización de TAC de tórax y de senos paranasales para buscar infecciones micóticas invasoras (véase pregunta de diagnóstico de infecciones micóticas invasoras).
- Se deben tener en cuenta causas no infecciosas de fiebre persistente o recurrente, como fiebre relacionada con medicamentos, tromboflebitis, reabsorción de la sangre debida a hematomas grandes, y la misma enfermedad neoplásica.
- Como se anotó en la pregunta 1, el uso de los biomarcadores inflamatorios no se recomienda, pues los resultados de los estudios que los utilizan han sido contradictorios.
- En la mayoría de los casos la causa de la fiebre persistente o recurrente no se encuentra, y esta se controla cuando el RAN es  $>500$  cél/mm<sup>3</sup>.
- Cuando el paciente se halla hemodinámicamente inestable y no se encuentra un foco claro clínico ni por el laboratorio:
- Se debe verificar que el paciente reciba un antibiótico de amplio espectro y activo contra Gram positivos, Gram negativos y anaerobios. En este caso es posible que se cambie la cefalosporina o el beta lactámico por un inhibidor de beta lactamasa anti-Pseudomonas inicial a un carbapenem.
- Igualmente, se puede considerar la adición empírica de un antimicótico; este se debe elegir de acuerdo con la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad antifúngica registrados por el sistema de vigilancia de IMI, y teniendo en cuenta si el paciente está recibiendo o no profilaxis con fluconazol.

### ¿Qué hacer si se documenta una infección?

La identificación de una infección clínica o microbiológicamente identificada debe guiar el cambio del tratamiento antibiótico inicial. Esta modificación se debe hacer sobre el microorganismo identificado y según los perfiles de susceptibilidad local, en caso de que dicho microorganismo no se pueda cultivar. Cuando es posible disponer del antibiograma el cambio se debe ajustar al resultado del antibiograma y teniendo en cuenta la evolución clínica del paciente.

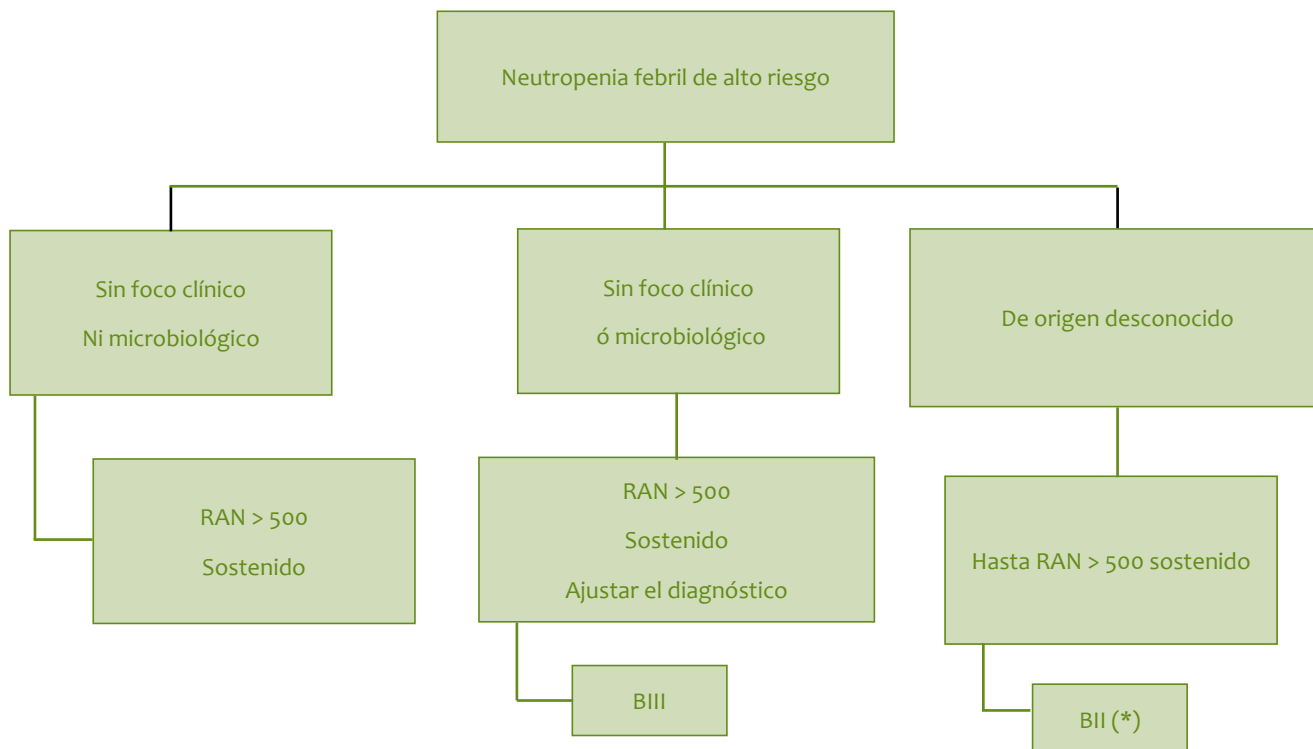
A continuación se presentan algunas recomendaciones según el diagnóstico de la infección.

- Infección del torrente sanguíneo no complicada: la duración del tratamiento antibiótico es de 10-14 días, dependiendo del microorganismo identificado. En general, se recomiendan 10 días de tratamiento para bacilos Gram negativos y 14 días para *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.
- Neumonía: la neumonía en paciente neutropénico deberá seguir los lineamientos de la guía local. Los siguientes hallazgos pueden sugerir los microorganismos que más se deben tener en cuenta, pues la demora en el inicio del antibiótico y en el uso de antibióticos de espectro reducido produce aumento en la mortalidad y prolonga la estancia hospitalaria (133).
  - Si el paciente tiene el antecedente de hospitalización o de haber recibido antibióticos durante los 90 días previos al evento de neutropenia febril que se está tratando se debe considerar la posibilidad de gérmenes multirresistentes.

- Si la neumonía es grave, con manifestación de hipoxemia grave, y el compromiso pulmonar es multilobar, se deben considerar SAMR y virus de la influenza.
- Cuando sea posible, la neumonía debería evaluarse con lavado broncoalveolar y biopsia (133).
- Infecciones de la piel y de los tejidos blandos, o identificación de cocos Gram positivos en sangre: se debe iniciar antibiótico con actividad para estos últimos, con vancomicina o linezolid, hasta obtener los resultados del antibiograma para ajustar el tratamiento. Linezolid puede producir supresión de la médula ósea (específicamente, en el RAN) y de las plaquetas; especialmente, cuando el tratamiento dura más de 14 días (134-136).
- Las úlceras orales o los síntomas de esofagitis pueden sugerir infección por virus Herpes simplex o por *Candida*, por lo que se debe iniciar antiviral o antimicótico. La endoscopia de vías digestivas altas rara vez produce bacteriemia y no tiene contraindicación en los pacientes neutropénicos, pero sí en los trombocitopénicos, por el riesgo de sangrado y de perforación (137,138).
- El dolor abdominal severo localizado en la fosa iliaca derecha debe llevar a descartar diagnóstico de enterocolitis neutropénica, y el tratamiento antibiótico de amplio espectro debe cubrir Gram negativos y anaerobios, por lo cual la utilización de piperacilina/tazobactam o de carbapenem o de cefepime con metronidazol puede ser apropiado. Así mismo, es importante contar con la valoración y el concepto del grupo quirúrgico para identificar la necesidad de resección intestinal cuando la sepsis no se controla mediante el tratamiento antibiótico, o cuando hay isquemia intestinal o sangrado (130). El metaanálisis de enterocolitis neutropénica recomienda el uso temprano de antifúngico con impacto positivo en la reducción de la mortalidad en estos pacientes (139).

## ¿Por cuánto tiempo se debería administrar el tratamiento antibiótico empírico? (Figura 7)

Figura 7. Duración del tratamiento antibiótico



RAN: Recuento absoluto de neutrófilos.

- En la neutropenia febril sin foco clínico ni microbiológico identificado. Por años de experiencia, tradicionalmente, la duración del tratamiento antibiótico empírico en neutropenia febril sin foco identificado se basa en que el RAN sea  $>500$  cél/mm<sup>3</sup>, en por lo menos una cuantificación de neutrófilos, y que dicho aumento sea sostenido. Tal observación ha probado ser efectiva y segura (28). La recomendación se basa en el argumento de que, si bien los antibióticos se deben prescribir para el tratamiento de una probable infección oculta, es la recuperación de los neutrófilos lo que protege de la infección al paciente. Las variables que pueden afectar esta conducta terapéutica incluyen la duración esperada de la neutropenia y la rapidez y la confiabilidad de esa recuperación hematológica. El uso profiláctico de factores estimulantes de granulocitos y el estado funcional de la médula ósea son determinantes de importancia en la recuperación hematológica; también ayudan en la toma de la decisión a la hora de suspender de manera segura los antibióticos.
- En la neutropenia febril con infección clínica o microbiológicamente documentada. La duración del tratamiento antibiótico debe ajustarse al diagnóstico clínico y al microorganismo identificado, independientemente del tiempo durante el cual el RAN sea  $>500$  cél/mm<sup>3</sup>; es decir, puede coincidir con la recuperación de la neutropenia o extenderse aun después de tener más de 500 cél/mm<sup>3</sup> (B III). En la mayoría de las infecciones del torrente sanguíneo, de la piel y de los tejidos blandos, así como en la neumonía, la duración del tratamiento antibiótico es de 10-14 días. En algunos casos el tratamiento antibiótico se debe extender hasta que la fiebre y la neutropenia se resuelvan. Cuando la neutropenia y la fiebre se resuelven es posible disminuir el espectro antibiótico a los microorganismos identificados como causantes del proceso infeccioso. Además, si el paciente acepta y tolera la vía oral es posible que el tratamiento se pueda completar con antibióticos orales.
- Neutropenia con fiebre de origen desconocido. La recomendación es continuar con el tratamiento antibiótico inicial hasta que el RAN sea  $>500$  cél/mm<sup>3</sup> (B II). En todo caso, siempre se debe procurar descartar la infección, cambiar el esquema antibiótico de acuerdo con los hallazgos clínicos o microbiológicos, buscar (a través de la TAC de tórax) IMI o adicionar antimicótico. Un número limitado de estudios ha demostrado que pacientes con neutropenia y supresión persistente de la médula ósea tienen alto riesgo de fiebre recurrente y de sepsis (128,140); por tanto, los pacientes con mielosupresión profunda y persistente sin foco identificado deben permanecer con antibiótico hasta tanto no haya recuperación de la médula ósea. Algunos expertos recomiendan que en los pacientes con fiebre de origen desconocido que permanezcan afebriles por 4-5 días se pueden cambiar los antibióticos empíricos a profilaxis con fluoroquinolona durante el tiempo que dure la neutropenia (141). El cambio de la administración del antibiótico de vía parenteral a vía oral en pacientes que persisten con neutropenia febril, combinado con un seguimiento clínico diario, puede ser una alternativa razonable para pacientes con hospitalización prolongada en espera de la recuperación de la médula ósea. Si bien dichas estrategias se llevan a cabo en algunos centros oncológicos, a la fecha no hay estudios clínicos publicados que respalden la eficacia ni la seguridad de tal conducta terapéutica.

## ¿Cuándo utilizar profilaxis antifúngica, y con cuál antimicótico?

### Recomendaciones

Profilaxis antifúngica primaria (PAFP) en pacientes con neutropenia de alto riesgo posquimioterapia

La profilaxis antifúngica primaria no se recomienda en pacientes con trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TCH), debido al bajo riesgo de IMI en estos pacientes (B II).

La profilaxis antifúngica primaria se recomienda en TCH alogénico y en la fase de quimioterapia intensiva para la leucemia aguda, debido al riesgo significativo de IMI en ambos grupos de pacientes (A I).

La profilaxis para *candidiasis* invasora está recomendada en pacientes con TCMH alogénico y en pacientes con leucemia aguda en la fase de quimioterapia de inducción o de rescate en pacientes, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, caspofungina y micafungina son alternativas aceptables (A I). Se prefiere fluconazol, por su tolerabilidad, su efectividad y su seguridad.

La profilaxis para *aspergilosis* invasora está recomendada durante la fase de quimioterapia intensiva para leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico con posaconazol (B I). Se recomienda hacer estudios en el medio colombiano, para determinar su costo-efectividad.

- La profilaxis contra *Aspergillus* no ha demostrado beneficios en (C III):
- La etapa pretrasplante alogénico o autólogo.
- Neutropenia grave que se anticipe una duración mayor de dos semanas.
- Periodos de neutropenia prolongada previos al TCMH.
- En caso de usar la profilaxis se recomienda un antifúngico con acción contra mohos (CIII), lo cual dependería de la incidencia de cada centro oncológico.

No es posible recomendar la duración exacta de la profilaxis antifúngica primaria para todos los pacientes, debido a la naturaleza multifactorial de la inmunosupresión grave (C III).

La profilaxis antifúngica secundaria se recomienda en IMI previas y totalmente resueltas más un nuevo episodio de neutropenia (generalmente, inducida por quimioterapia) y en grave inmunosupresión (por lo general, postrasplante) (B II).

## Resumen de la evidencia

La aparición de IMI en el paciente con neutropenia febril de alto riesgo es directamente proporcional al tiempo de duración de la neutropenia; por tal motivo, se ha propuesto la estrategia de prevención a través del uso de antifúngicos. Así pues, en estos pacientes los antifúngicos se pueden utilizar como profilaxis antifúngica primaria y como profilaxis antifúngica secundaria.

### *Profilaxis antifúngica primaria (PAFP) en pacientes con neutropenia de alto riesgo posquimioterapia*

Los pacientes con leucemia aguda (LA) o síndrome mielodisplásico (SMD) que se someten a ciclos sucesivos de quimioterapia o a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCH) tienen una alta incidencia de infecciones probadas y probables por mohos y por levaduras. El tratamiento de estas infecciones es a menudo ineficaz, debido a los retrasos en el diagnóstico con altas tasas de mortalidad, y porque los signos y los síntomas de infección son generalmente inespecíficos; además, estas infecciones no se suelen ser identificables por cultivo, o bien no se puede tomar biopsia para confirmar el diagnóstico de IMI (142).

Por todo lo anterior, se ha recomendado el uso de PAFP, aunque las conclusiones científicas sobre su uso, en más de 80 estudios clínicos y en cerca de 9000 pacientes aleatorizados, no son sólidas por varias razones: bajo poder estadístico de los estudios; diseño inadecuado; falta de homogeneidad en la selección de los pacientes y en los desenlaces, y la no aplicación de las nuevas herramientas diagnósticas (143).

El uso de PAFP con fluconazol en pacientes con neutropenia ha modificado la epidemiología de las infecciones invasoras por *Candida*, al favorecer la aparición de *Candida no albicans*, entre las cuales *C. krusei* y *C. glabrata* muestran una susceptibilidad disminuida a fluconazol (144).

Por otra parte, la necesidad de profilaxis para *Aspergillus* en pacientes con neutropenia de alto riesgo varía según la MH y el esquema de quimioterapia (por ejemplo, durante el período de inducción para leucemia aguda o síndrome mielodiplásico y la etapa pretrasplante de TCMH); además, su eficacia puede variar de acuerdo con el antifúngico utilizado (itraconazol, voriconazol o posaconazol). Por ejemplo, los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) durante el periodo de quimioterapia de inducción se benefician de la PAF cuando el porcentaje de base de aspergilosis invasora es de, por lo menos, el 6% (27).

Además de estas observaciones generales, durante la última década han aparecido nuevos antifúngicos, lo que hace necesario restringir su uso, sobre la base de su eficacia, su seguridad, su costo, su grado de toxicidad, sus interacciones medicamentosas y los perfiles de resistencia (143).

El grupo de ECIL hizo una primera revisión de la literatura en 2005 (142) y una actualización posterior en 2009 (143), y con desenlaces similares lo hicieron la Sociedad Británica en 2008 (35) e IDSA en 2010 (27), con el fin de analizar los siguientes desenlaces con el uso de la PAFP: 1) Identificar a pacientes que se benefician de la profilaxis antifúngica; 2) El impacto de la PAFP sobre la mortalidad global atribuible, la incidencia de IMI y el uso del tratamiento antifúngico; 3) Cambios en la resistencia a los antifúngicos o selección de patógenos; 4) Duración de la PAFP; 5) Necesidad de cuantificar los niveles séricos de antifúngicos y de definir el punto de corte.

A continuación se presenta el resumen de la evidencia según el grupo del antifúngico y el grado y el nivel de la recomendación (Tabla 9).



**Tabla 9. Profilaxis antifúngica primaria en pacientes con neutropenia de alto riesgo posquimioterapia**

**Profilaxis antifúngica en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo. Recomendaciones de ECIL-2009 (143)**

**Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas (fase neutropénica)**

Fluconazol 400 mg/día IV o por vía oral AI<sup>2,5</sup>  
 Itraconazol 200 mg IV, seguido por 200 mg, 2 veces al día, de solución oral BI<sup>1,2,3</sup>  
 Posaconazol 200 mg, 3 veces al día (no hay datos)  
 Micafungina 50 mg al día IV CI  
 Polieno<sup>4</sup>IV CI  
 Voriconazol 200 mg cada 12 horas, por vía oral (provisional) AI  
 Anfotericina B liposomal aerolizada, en combinación con fluconazol oral BII

**Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas (fase de enfermedad injerto contra huésped)**

Fluconazol 400 mg/día IV, o por vía oral CI<sup>2</sup>  
 Itraconazol 200 mg IV, seguido por 200 mg, 2 veces al día, de solución oral BI<sup>1,2,3</sup>  
 Posaconazol 200 mg, 3 veces al día AI<sup>2,3</sup>  
 Candinas (datos insuficientes)  
 Polieno<sup>4</sup>IV CI  
 Voriconazol 200 mg cada 12 horas, por vía oral (provisional) AI  
 Anfotericina B liposomal aerolizada en combinación con fluconazol oral (datos insuficientes)

**Leucemia aguda; quimioterapia de inducción**

Fluconazol 50-400 mg/día IV, o por vía oral CI<sup>2,5</sup>  
 Itraconazol solución oral 2,5 mg/kg, 2 veces al día CI<sup>1,2,3</sup>  
 Posaconazol 200 mg, 3 veces al día AI<sup>2,3</sup>  
 Candinas IV (no hay datos)  
 Polieno<sup>4</sup>IV CI  
 Anfotericina B liposomal aerolizada, en combinación con fluconazol oral BI

<sup>1</sup>Puede ser limitada por interacciones medicamentosas o por la tolerabilidad del paciente.

<sup>2</sup>Los azoles no deberían usarse empíricamente en casos de profilaxis previas con azoles.

<sup>3</sup>Se recomienda el monitoreo de sus niveles en la sangre.

<sup>4</sup>Incluye bajas dosis de anfotericina B deoxicolato (IV 0,1 a 0,2 mg/kg/día, 0,5 mg/kg, 3 veces por semana, suspensión oral 1,5-3 gr/día), Anfotericina B liposomal (1-3 mg/kg/día).

<sup>5</sup>Combinado con un método diagnóstico para mohos en los centros oncológicos donde no hay filtros HEPA en los cuartos, o que tienen una alta incidencia basal de mohos.

## Azoles

### Fluconazol

El fluconazol es un agente antifúngico atractivo para la profilaxis, debido a su efecto sistémico, la facilidad de su administración y su favorable perfil de seguridad. Durante la década de 1990 los trabajos de Goodman y Slavin establecieron la tendencia para el uso generalizado de la profilaxis con fluconazol (145,146); a pesar de una reducción significativa en la incidencia de las IMI y en la mortalidad general, tales reducciones solo se han demostrado en los pacientes sometidos a TCH (147,148).

En el metaanálisis de Bow et al. la profilaxis con fluconazol redujo el uso de la terapia parenteral antifúngica (como uso empírico), la incidencia de infecciones superficiales por hongos y de infecciones invasoras por *Candida*, y la mortalidad relacionada por infección micótica (149). Además, la profilaxis con fluconazol disminuye la mortalidad global, pero solo en el subgrupo de pacientes con neutropenia prolongada y en TCMH (149); se recomienda una dosis diaria de 400 mg.

Estudios posteriores han sugerido, pero no comprobado, que la dosis diaria menor de fluconazol (50-200 mg) puede ser suficiente para prevenir la infección micótica durante la quimioterapia de inducción (148). Tales desenlaces se observaron durante la fase neutropénica de los pacientes sometidos a TCH, pero no en la enfermedad injerto contra huésped. Cabe destacar que el fluconazol es ineficaz contra mohos y contra *Candida krusei*, y muestra una actividad dependiente de la dosis contra algunas cepas de *C. glabrata*. Esta deficiencia en el espectro antimicótico favorece la aparición de infecciones intercurrentes.

### *Itraconazol*

- **Cápsulas:** Itraconazol muestra un amplio espectro de actividad, incluyendo las especies de *Aspergillus*. En ensayos aleatorizados con la formulación de cápsula (200-400 mg/día) la incidencia de las IMI no fue significativamente distinta de los respectivos fármacos comparadores (fluconazol 100 mg/d; placebo ± anfotericina B oral) (150,151).
- **Solución oral:** el aumento de la biodisponibilidad oral de la formulación en solución ha sido demostrada en receptores de TCMH autólogo y en pacientes con LA. Los datos sobre la eficacia profiláctica de dicha formulación en pacientes hematológicos se hallan disponibles en cinco estudios prospectivos aleatorizados multicéntricos (152-156). Sin embargo, un solo estudio demostró, de forma convincente, una reducción en el número de infecciones por *Aspergillus* o una mejora en la supervivencia global o libre de hongos. La falta de superioridad puede deberse a defectos en la metodología del ensayo y al reclutamiento de pacientes, incluyendo el uso de un diseño abierto (153), la exclusión de los receptores de TCMH alogénicos y la ausencia de regímenes que se asocian más a menudo a IMI (por ejemplo, dosis altas de citarabina, con o sin fludarabina) (152). Sin embargo, y de acuerdo con un metaanálisis reciente, la solución oral de Itraconazol (por lo menos 400 mg/día) previene, con eficacia probada, infecciones invasoras por hongos (incluyendo la aspergilosis invasora) y reduce la mortalidad de estas infecciones (156).
- **Intravenoso seguido de solución oral:** el uso prolongado de dosis de itraconazol (200 mg por vía intravenosa (IV), seguido 200 mg de solución oral) frente a fluconazol (400 mg por vía oral o intravenosa) se ha evaluado en 2 estudios abiertos en receptores de TCH alogénico mieloablato (157,158). Ambos estudios han demostrado una mayor eficacia del itraconazol para prevenir infecciones invasoras por hongos. Sin embargo, el estudio de Winston et al. se vio obstaculizado por los desequilibrios en las características de los pacientes a favor de Itraconazol (158), mientras que el reporte de Marr et al. (utilizando una alta dosis de 2,5 mg/kg 3 veces al día) mostró una tasa de abandono del 36% en el grupo de Itraconazol, debido a la intolerancia y a su toxicidad (159). Esta última observación es consistente con los resultados de un metaanálisis reciente (160). Además, Marr informó sobre la toxicidad hepática inesperada del Itraconazol cuando se lo utiliza concomitantemente con ciclofosfamida (161). Así, el potencial de riesgo de interacción con otros medicamentos representa otra desventaja. Igualmente, la aplicabilidad de tal estrategia en el medio colombiano podría verse disminuida por la mayor frecuencia de cepas con sensibilidad disminuida o resistentes (162).

### *En caso de utilizar Itraconazol, ¿se deberían medir los niveles séricos?*

Teniendo en cuenta las marcadas variaciones significativas en la biodisponibilidad y de la relación dosis-respuesta, se recomienda el monitoreo terapéutico, para asegurar los niveles plasmáticos adecuados (una concentración de itraconazol de por lo menos 500 ng/ml-1, medidos por cromatografía líquida de alta precisión) en el estado estacionario (*B II*) (163).

### **Anfotericina B deoxicolato (AB) aerolizada**

A diferencia de las infecciones por levaduras, las infecciones por mohos son, primariamente, aéreas. Por lo tanto, la administración en aerosol de altas concentraciones de

AMB en las vías respiratorias representa un enfoque interesante. Desafortunadamente el único estudio aleatorizado en ese campo no halló diferencias entre la incidencia de aspergilosis pulmonar invasora y la mortalidad general en los pacientes que recibieron inhalaciones y quienes no la recibieron. En dicho estudio cerca del 30% de los pacientes abandonaron de forma prematura el tratamiento, por intolerancia (164). Queda pendiente verificar si el uso de una formulación lipídica de AMB o una formulación en polvo aumentan su eficacia y su tolerancia.

Algunos investigadores han examinado el uso de dosis bajas intravenosas de AMB (que van desde 0,5 mg/kg/día hasta <0,1 mg/kg/día), con o sin aerosol intranasal. En el análisis retrospectivo dicho enfoque disminuyó tanto la incidencia de las especies de aspergilosis invasoras como la mortalidad relacionada en receptores de trasplante alogénico de médula ósea. Sin embargo, tales resultados no son concluyentes, debido al uso de controles históricos, y por la presencia de factores confusores ambientales y de pronóstico (165,166) (C II).

### Formulación lipídica de AB

Dos ensayos controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego (Utilizando AB liposomal 1mg/kg/día, o 2 mg / kg, tres veces a la semana) se han realizado en receptores de TCH y en pacientes que reciben quimioterapia (167,168). Sin embargo, dichos estudios no tuvieron el suficiente poder para detectar superioridad de AB liposomal frente al placebo. Así, aunque asociado a una alentadora tendencia hacia una menor incidencia de las IMI, la diferencia no alcanzó significación estadística. Inesperadamente, ni un solo caso de aspergilosis invasora comprobada se observó en las series; ni siquiera, en el grupo control. Un estudio aleatorizado que comparó fluconazol con ABCD (AB dispersión coloidal) se dio por terminado antes de tiempo, debido a graves efectos secundarios relacionados con la infusión en el brazo de ABCD (169) (C I).

### Equinocandinas

Las equinocandinas demuestran actividad frente a *Candida* y especies de *Aspergillus*. Estos agentes producen poca toxicidad y no se metabolizan a través de las enzimas del citocromo P450; por ende, las equinocandinas representan una alternativa segura para fluconazol y el rendimiento de la actividad contra aspergilosis invasora.

La eficacia profiláctica de la micafungina (50 mg) se comparó con la del fluconazol (400 mg) en un estudio doble ciego, multicéntrico, durante la fase neutropénica de TCH (170). El estudio concluyó que la eficacia global de micafungina fue superior a la del fluconazol (incluyendo disminución del uso de la terapia empírica antifúngica, pero no hubo diferencias en la mortalidad total). Desafortunadamente, el estudio incluyó un gran número de trasplantes autólogos y alogénicos de bajo riesgo (70%), y no se dirigió a la prevención de las IMI tardías.

### Posaconazol

Los resultados de 2 grandes estudios sobre el uso de posaconazol profiláctico, en 600 pacientes, se hallan disponibles. El primer estudio fue uno abierto, pero el evaluador ciego comparó posaconazol en suspensión oral (200 mg 3 veces al día) frente a la pro-

filaxis estándar de azoles (itraconazol suspensión oral 200 mg 2 veces, o una solución de fluconazol oral 400 mg una vez al día) durante la quimioterapia de inducción de los pacientes con LMA/SMD. El estudio mostró una reducción significativa en el número de IMI probadas y probables (incluyendo una reducción significativa en el número de casos *Aspergillus*) y demostró un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global y en la supervivencia libre de hongos a favor de posaconazol (171).

El segundo estudio, de tipo doble ciego, doble simulación, comparó posaconazol en solución oral (200 mg 3 veces al día) frente a fluconazol cápsulas de 400 mg una vez al día, en receptores de trasplante alogénico de células madre con enfermedad de injerto, contra huésped aguda o crónica grave que requiere tratamiento inmunosupresor. En el estudio posaconazol demostró no ser inferior a fluconazol durante el período fijo de 112 días que se utilizó para el análisis primario del desenlace final. Además, posaconazol resultó en una reducción significativa del número de IMI probadas y probables (incluyendo infecciones por *Aspergillus*) durante el tratamiento. En el mismo estudio no se observó beneficio de supervivencia (172).

Dada la importancia de dichos resultados, la profilaxis con posaconazol (200 mg, 3 veces al día) durante la quimioterapia de inducción para la LMA/SMD y durante la inmunosupresión intensiva para enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica después de TCMH alogénico está altamente recomendada (A I).

Una desventaja del posaconazol es que actualmente se halla disponible para formulación oral, y su absorción depende de la ingesta de alimentos con alto contenido graso, lo cual hace que la biodisponibilidad sea variable y poco confiable si no se la toma de manera simultánea con estos alimentos (173,174). Igualmente, la interacción medicamentosa con algunos medicamentos de la quimioterapia, como la ciclofosfamida y la vincristina (porque tiene metabolismo hepático) es una preocupación potencial por su uso en este grupo de pacientes.

## Voriconazol

Un estudio doble ciego aleatorizado que comparó voriconazol con fluconazol como profilaxis para TCH alogénico hasta el día 100 postrasplante, usando como medida de control los niveles de galactomanan, observó que cada grupo presentó porcentajes semejantes de IMI y de supervivencia libre de hongos, así como una menor tendencia a presentar aspergilosis en los pacientes que recibían voriconazol; no hubo diferencias en cuanto a la toxicidad (175).

En otro estudio abierto, donde se comparó voriconazol con itraconazol en TCH alogénico, se demostraron más bajas interrupciones del medicamento y menos IMI en el grupo de voriconazol; sin embargo, también se observaron más alteraciones visuales y hepáticas en el grupo de voriconazol y más efectos gastrointestinales con itraconazol (176). Algunas consideraciones que pueden dirigir la elección del antifúngico incluyen: infección previa por *Aspergillus*, riesgo de enfermedad injerto contra huésped (porque es un factor predictor de aspergilosis invasora) y el costo (27).

## Profilaxis combinada

Existe poca evidencia que soporte el uso combinado de antifúngicos para profilaxis. En estudios clínicos donde se ha combinado la anfotericina B con itraconazol no se han

descrito efectos antagónicos, y en otro estudio la mortalidad por IMI fue baja (177). In vitro, la combinación de anfotericina B con fluconazol o itraconazol ha demostrado efectos antagónicos, debido a que los triazoles bloquean la síntesis de ergosterol de la membrana citoplásmica del hongo, que es el blanco de acción de la anfotericina B (178).

### *Duración de la profilaxis antifúngica primaria*

No es posible prescribir la duración exacta de la profilaxis para todos los pacientes, dada la naturaleza multifactorial de la inmunosupresión grave. Por falta de evidencia sólida, no se puede dar ninguna recomendación respecto a la duración óptima de la profilaxis antifúngica. Sin embargo, en pacientes neutropénicos la mayoría de los expertos están de acuerdo en continuar la profilaxis hasta la recuperación del recuento de neutrófilos (RAN > 500 células/mL) (C III). En los receptores de trasplante alogénico, probablemente, la profilaxis debe continuar hasta el día +100 postrasplante (153), o hasta el fin de la inmunosupresión (147); en cualquier caso, lo que ocurra primero (C III). Sin embargo, no es posible determinar la duración de la profilaxis antifúngica en la enfermedad injerto contra huésped.

### *Profilaxis antifúngica secundaria en pacientes con neutropenia de alto riesgo posquimioterapia*

El objetivo de la profilaxis antifúngica secundaria es prevenir la recaída de una IMI previa o de una nueva IMI durante un nuevo período de riesgo, definido como un nuevo evento de neutropenia febril prolongada, generalmente inducido por quimioterapia o por un evento nuevo de inmunosupresión; principalmente, después del trasplante alogénico de células madre.

Según la opinión actual, los pacientes que han tenido una IMI probable o comprobada durante el tratamiento previo intensivo (por ejemplo, la quimioterapia para la leucemia aguda) se benefician de la profilaxis antifúngica sistémica si se van a someter a una terapia más intensiva (por ejemplo, en TCH). La evidencia publicada sobre dicha conducta se basa en dos estudios pequeños, prospectivos de un solo brazo: uno de ellos, con anfotericina B intravenosa convencional en 16 pacientes (179), y otro con voriconazol, en 11 pacientes (180), y en el informe de un registro de casos multicéntrico e internacional sobre la utilización de caspofungina en 31 pacientes (181). El antecedente de IMI fue probado en una minoría y el porcentaje de la recurrencia de IMI fue bajo en los tres informes.

La profilaxis antifúngica secundaria se recomienda en IMI previas (182) y totalmente resueltas más un nuevo episodio de neutropenia (generalmente, inducida por quimioterapia) y en grave inmunosupresión (generalmente, postrasplante) (A II). No se recomienda un medicamento específico. La elección se debe hacer sobre el patógeno causal o la IMI previa y la respuesta al antifúngico durante el episodio (C III).

## **¿Cuál estrategia utilizar entre tratamiento antifúngico empírico vs. anticipado? ¿Cuál antifúngico utilizar?**

### **Recomendaciones**

Persiste la controversia en este tema con la información disponible en la actualidad. El consenso nacional de expertos no logró acuerdo sobre la preferencia de terapia antifún-

gica empírica (TAFE) o terapia antifúngica anticipada (TAFA), como estrategias para la adición de antifúngico en pacientes con neutropenia de alto riesgo en Colombia. (Ver reporte de consenso).

### *Recomendaciones para TAFE*

Para el momento de la redacción de estas recomendaciones, la opinión de los expertos internacionales, sobre la terapia antifúngica empírica también se encuentra dividida, y es así como la recomendación de la IDSA 2010 (27) anota que la TAFE y la investigación de IMI se deben considerar en pacientes con fiebre persistente o recurrente después de cuatro a siete días del uso de antibióticos de amplio espectro, así como en pacientes en quienes se espera que la neutropenia dure más de siete días (A I). Por el contrario, la TAFE, según la Sociedad Británica (35), no se recomienda con el mismo nivel de evidencia (A I). En episodios de neutropenia febril persistente en pacientes con antibacterianos de amplio espectro no existe eficacia probada, lo que puede orientar a no utilizar tal estrategia terapéutica.

Respecto a los pacientes que están recibiendo profilaxis antifúngica no hay datos suficientes para recomendar un antifúngico específico, pero se debe considerar el cambio a un antifúngico de clase diferente para administración endovenosa (B III).

En los pacientes que persisten con fiebre después de cuatro a siete días de tratamiento antibiótico de amplio espectro, pero se encuentran clínicamente estables, que no presentan signos clínicos de IMI en la TAC de tórax o de senos paranasales y a quienes no se les hayan identificado hongos por los métodos diagnósticos micológicos o serológicos convencionales (*Candida*, *Aspergillus*) se puede diferir el uso de los antifúngicos (B II), e iniciarlos cuando alguno de dichos marcadores clínicos o imaginológicos sea positivo para IMI.

Si se administra terapia empírica es deseable reducir al mínimo la toxicidad de esta, ya que la mayoría de pacientes nunca tienen IMI confirmada; por tanto, la opción de terapia empírica oscila entre Anfotericina B liposomal (pero no en dosis iniciales escaladas) y caspofungina, que tiene un nivel más bajo de toxicidad.

Las opciones terapéuticas disponibles para la TAFE en pacientes neutropénicos febriles con fiebre persistente se presentan en la Tabla 10 (BII).

**Tabla 10. Recomendación para el uso empírico de antimicóticos en pacientes neutropénicos con fiebre persistente a pesar de tener antibióticos de amplio espectro**

Antimicótico	Dosis diaria	Gradación de la recomendación
		Grado de la recomendación sobre seguridad y toxicidad
Anfotericina liposomal	3 mg/kg	A*
Caspofungina	50 mg	A <sup>*1</sup>
Anfotericina B dispersión coloidal	4 mg/kg	B <sup>2</sup>
Anfotericina B	5 mg/kg	B <sup>2</sup>
Complejo lipídico	2-3 mg/kg IV	B <sup>1,3,4</sup>
Voriconazol	0,5 a 1 mg/kg	B <sup>2,5,7</sup>
Anfotericina deoxicolato	200 mg IV	B <sup>1,4</sup>
Itraconazol	400 mg IV	C <sup>1,4,6</sup>
Fluconazol	100 mg	B
Micafungina		

\* Un estudio doble ciego con asignación aleatoria comparó Caspofungina 50 mg/m<sup>2</sup> (n=56) con Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/d (n=25) (publicado en forma de resumen), y sugiere un grado provisional BII para niños; por lo tanto, la construcción de un grupo pediátrico especialmente dirigido a tratamiento antifúngico y de tratamiento para niños se debe considerar para la actualización de las guías de ECIL 2011.

<sup>1</sup>No tiene actividad contra mucorales.

<sup>2</sup>Toxicidad relacionada con la infusión (fiebre, escalofríos, hipoxia).

<sup>3</sup>Falló en el 10% del punto de corte de no inferioridad cuando se lo comparó con Anfotericina B liposomal (ante ello, no fue aprobada por la FDA para esta indicación), pero es la primera línea para el tratamiento de aspergilosis es un tratamiento efectivo para candidiasis, y es eficaz para prevenir brotes de IMI.

<sup>4</sup>La actividad de la terapia empírica con azoles para fiebre persistente puede estar limitada en pacientes que reciben profilaxis con un antimicótico de la misma clase.

<sup>5</sup>B en ausencia de nefrotoxicidad. La seguridad y la eficacia en la experiencia internacional, tanto en Norteamérica como en Europa, califican la seguridad y la eficacia de la anfotericina B deoxicolato como D, y, por lo tanto, no se recomienda su uso en presencia de factores de riesgo para toxicidad renal (por ejemplo, compromiso de la función renal de base, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos incluyendo ciclosporina o tacrolimus en receptores de trasplante allogénico de células madre hematopoyéticas, aminoglucósidos, e historia previa de toxicidad). Sin embargo, debido a que en Colombia no hay datos documentados sobre nefrotoxicidad asociada al uso de anfotericina B deoxicolato, y a que la experiencia en el INC es que no se presenta nefrotoxicidad cuando se lo usa de manera empírica o dirigida en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo, el grupo elaborador considera que anfotericina B deoxicolato es una alternativa terapéutica útil en este país, y que se necesita realizar estudios clínicos que ayuden a responder la pregunta sobre si es pertinente el uso de otras presentaciones de la anfotericina B en Colombia.

<sup>6</sup>No tiene actividad contra *Aspergillus* y otros miceliales. No está aprobada por la FDA para esta indicación.

<sup>7</sup>Revisión general de anfotericina B deoxicolato (Anexo 9).

\* En la mayoría de las alternativas de antifúngicos la información sobre su eficacia y su seguridad procede de ensayos clínicos, con excepción de micafungina, respecto a la cual se dispone de estudios observacionales.

Fuente: tomado de Marchetti, et al.,2009 (183).

### Recomendaciones para TAFE

En el grupo de pacientes de alto riesgo el manejo antifúngico anticipado es aceptable como una alternativa a la terapia antifúngica empírica.

La necesidad de la terapia antifúngica sistémica se debe confirmar por TAC y pruebas micológicas de componentes de pared celular (Galactomanano y/o 1-3 D Betaglucano) en la sangre o en el lavado broncoalveolar. Si estos no son confirmatorios, la terapia empírica puede ser innecesaria y se la podría evitar o detener. No es claro si la detección del ADN fúngico por PCR es tan confiable como las pruebas de antígenos fúngicos (B II).

Si los hallazgos en la TAC son sospechosos de infección en los senos paranasales una evaluación por otorrinolaringología es urgente para desbridamiento quirúrgico, y la terapia antifúngica sistémica está indicada según los hallazgos clínicos, microbiológicos e histopatológicos (B II).



## Resumen de la evidencia (27,35,183)

Actualmente muchos regímenes de antifúngicos se pueden recomendar para la terapia empírica en pacientes neutropénicos con cáncer. El inicio de la terapia antifúngica empírica (TAFE) es motivado por la persistencia de la fiebre después de tres a siete días de tratamiento antibiótico de amplio espectro. Este signo, común, pero inespecífico, de la infección por hongos no tiene en cuenta la evolución reciente de nuevos marcadores de laboratorio y de técnicas de imagen no invasoras para el diagnóstico de las infecciones micóticas invasoras.

El momento para iniciar el tratamiento antifúngico y la elección del agente por emplear están influenciados por una multiplicidad de factores, como el perfil de riesgo del paciente (enfermedad de base, primer episodio de fiebre vs. episodio recurrente de la fiebre), la utilización previa o no de profilaxis antifúngica, las manifestaciones clínicas, la documentación de infecciones bacterianas y los resultados de las herramientas de diagnóstico no invasor.

El desarrollo de nuevas estrategias preventivas, destinadas a distinguir a los pacientes que necesitan terapia antifúngica, debe ser investigada. La terapia antifúngica anticipada (TAFA) de las IMI evita el tratamiento innecesario en pacientes con fiebre de causa no micótica, y dicha estrategia terapéutica podría tener un impacto en la seguridad de los pacientes, en la epidemiología de la resistencia a los antifúngicos y en el uso adecuado de los recursos de la asistencia sanitaria.

En este documento la TAFE se refiere al inicio de un medicamento antifúngico (AF) ante la primera evidencia clínica de infección fúngica, que es definida como la fiebre persistente o que reaparece después de cuatro días de tratamiento antibiótico empírico; y la TAFA se refiere a la terapia que está orientada más para aquellos pacientes con hallazgos adicionales que sugieren IMI, tales como los resultados de las pruebas serológicas o los hallazgos en la tomografía.

## Terapia antifúngica empírica (TAFE)

Los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo, inducida por el tipo de quimioterapia que reciben o por la MH de base, tienen más riesgo para presentar IMI, por levaduras (*Candida* es la más habitual) y por mohos (184).

Como las especies de *Candida* son comensales normales de las mucosas y de la piel, es posible que durante la mucositis producida por la quimioterapia se favorezca la fungemia por dicha levadura (185,186); y aunque la profilaxis para *Candida* ha disminuido las fungemias por esta causa, el uso de fluconazol ha seleccionado *Candida* resistente a fluconazol (187), y es importante anotar que su uso no está indicado para el tratamiento de mohos.

La IMI por mohos que incluye *Aspergillus* (la más común), zigomicetos y *Fusarium* ocurre de forma casi exclusiva en pacientes con neutropenia grave RAN <100 y con más de 10-15 días de duración de la neutropenia (188,189). Entre las MH la leucemia mieloide es la que presenta un mayor riesgo para IMI por mohos: tal riesgo es 20 veces más grande en estos pacientes que en quienes tienen linfoma y mieloma múltiple (17). Como las manifestaciones clínicas son inespecíficas durante el periodo de incubación y los estadios tempranos de la enfermedad, su diagnóstico es difícil y la fiebre puede ser el único síntoma y signo; entonces, para evitar la tardanza en el inicio del AF, la fiebre persistente o recurrente es el criterio que se ha utilizado por décadas para su inicio (28,190).



La TAFE se inicia para el tratamiento de IMI ocultas en pacientes que tienen fiebre persistente o recurrente después de cuatro a siete días de tratamiento antibiótico de amplio espectro (191). Con la aplicación de dicha estrategia terapéutica del 20%-23% de los pacientes con neutropenia y cáncer recibirán AF, y a menos del 4% de ellos se les podrá confirmar una IMI.

Debido a que la fiebre es un sustituto inespecífico de la IMI, la verdadera utilidad de la TAFE para todos los pacientes neutropénicos sobre la base de la fiebre persistente o recurrente solo puede ser cuestionable. Por otro lado, la elección del AF empírico se debe hacer sobre el patógeno, la toxicidad y el costo. Si no se ha utilizado profilaxis antifúngica, la candidemia es la probabilidad más fuerte, pero si se ha recibido profilaxis con fluconazol la *Candida glabrata* o *Candida krusei* o una IMI por mohos son probables.

Durante las últimas tres décadas la utilización de anfotericina B deoxicolato ha sido el AF estándar para la TAFE; sin embargo, varios estudios han identificado otros AF, que incluyen las diferentes presentaciones de la anfotericina B (liposomal, dispersión coloidal, complejo lipídico), itraconazol, voriconazol y caspofungina como alternativas a la anfotericina B deoxicolato. Aunque ninguno de estos AF ha demostrado ventaja en cuanto a su eficacia, sí han demostrado menor toxicidad que anfotericina B deoxicolato (192-195).

En el estudio donde se comparó anfotericina B liposomal con voriconazol, y aunque voriconazol no demostró equivalencia en relación con anfotericina B para el tratamiento empírico (pero no tiene aprobación por la FDA para TAFE), muchos clínicos consideran su uso como confiable para esta indicación (193). Igualmente, por las razones expuestas en la Tabla 10 fluconazol tampoco está aprobado por la FDA para TAFE.

Para los pacientes que están recibiendo profilaxis antifúngica no hay datos suficientes a la hora de recomendar un antifúngico específico, pero el cambio a un antifúngico de clase distinto para administración endovenosa parece prudente. Esta sugerencia se basa en la evidencia de que los brotes epidémicos de IMI se pueden relacionar con niveles séricos inadecuados de voriconazol o posaconazol cuando se administran por vía oral (196,197). En pacientes que no presentan signos clínicos ni por TAC de tórax o de senos paranasales, y que evidencien IMI y en quienes no se han identificado hongos es una alternativa aceptable continuar con la misma profilaxis antimohos.

### *Terapia antifúngica anticipada (TAFE)*

Los avances en la detección temprana de las IMI han permitido revalorar la utilización de TAFE para todos los pacientes neutropénicos con fiebre persistente. Las pruebas diagnósticas disponibles son las pruebas inmunológicas para la identificación de los hongos y los cambios en la tomografía de tórax de alta resolución (198,199). Con la TAFE el AF se administra solo cuando la evidencia de IMI se sugiere por alguna de estas pruebas. Aunque TAFE es una estrategia atractiva, a la fecha todavía es experimental y no es una práctica estándar.

Las anomalías en la TAC de tórax, tales como la presencia de nódulos, el signo del halo (que representa edema o sangrado alrededor del nódulo) y otras manifestaciones, como el signo del aire creciente y la cavitación, pueden ser hallazgos tardíos de infección por *Aspergillus*. La interpretación de dichas anomalías en la TAC de tórax permite el inicio de tratamiento dirigido contra *Aspergillus*, el cual ha representado mejoría en la sobrevivencia de estos pacientes (199-201).

Para la detección de hongos se pueden utilizar dos pruebas serológicas: el 1-3  $\beta$  D glucano y el galactomanano. La sensibilidad de la prueba depende del número de pruebas positivas, de la muestra clínica estudiada y de la probabilidad de falsos positivos de estas (Anexo 8.6); por lo tanto, un solo resultado negativo para la prueba no descarta el diagnóstico de IMI.

En concordancia con lo anterior, TAFE utiliza la combinación de los hallazgos clínicos, serológicos e imaginológicos para el inicio de un AF. Utilizando TAFE, Maertens (2005) logró disminuir del 35% al 8% el uso de AF en 41 pacientes neutropénicos, quienes habían recibido TAFE sobre el criterio de fiebre persistente (198).

Cordonier, por otra parte, demostró, en un estudio aleatorizado, que TAFE es una alternativa segura para pacientes con neutropenia febril de alto riesgo (LMA en la fase de inducción, quimioterapia de consolidación, trasplante autólogo, neutropenia prolongada); sin embargo, en su estudio se excluyó a los pacientes con trasplante alogénico (202). La TAFE se inició sobre la clínica, los hallazgos por TAC sugestivos de IMI o la evidencia de IMI por el laboratorio. Aunque las tasas globales de mortalidad no fueron distintas entre los pacientes aleatorizados a la TAFE vs. TAFE, los episodios de IMI fueron más asiduos y hubo tendencia a una mayor mortalidad entre los tratados con TAFE (202). La diferencia en IMI se observó en el subgrupo de pacientes que no recibieron profilaxis AF. La diferencia del resultado se presentó por el mayor número de infecciones por *Candida*, en el grupo de TAFE que no recibieron profilaxis (202,203).

Estos y otros estudios apoyan la probabilidad de que algunos pacientes con neutropenia febril de alto riesgo que reciben profilaxis antifúngica pueden no necesitar TAFE, siempre y cuando se haga una búsqueda sistemática de IMI (204,205); sin embargo, si un síntoma o signo clínico sugestivo de IMI, las pruebas serológicas o un hallazgo imaginológico son positivos, se debe iniciar TAFE con un AF de amplio espectro y con eficacia documentada empíricamente.

### Comentarios sobre la TAFE (35)

- La estrategia de la TAFE es viable.
- Con el uso de la clínica más el galactomanano más la TAC, la sobrevida global es semejante a la obtenida cuando se utiliza el tratamiento empírico.
- El uso de la terapia antifúngica disminuyó en comparación con la TAFE.
- No se conoce el riesgo de las IMI (*Aspergillus*, *Candida*); sobre todo, en pacientes con neutropenia por más de 15 días vs. cuando se administra el tratamiento empírico.
- Con la TAFE se pierde la aproximación empírica de la fiebre, porque esta terapia se inicia en pacientes sin fiebre.
- No hay gradación para el nivel de la recomendación ni de la evidencia para la TAFE, pues faltan criterios definitorios estándar y hay variabilidad de los resultados en los diferentes estudios.

### *Parámetros que posiblemente influyen en los resultados de diferentes estrategias de la TAFE (183)*

- No hay homogeneidad en la población de pacientes ni en la duración de la neutropenia.
- No se tiene en cuenta la epidemiología local de las IMI: medio ambiente, medidas de protección hospitalarias.
- No hay gradación de las recomendaciones para marcadores de IMI, porque el tipo y el tiempo de la investigación microbiológica y radiológica y el monitoreo de tales estudios secuenciales vs. los dirigidos por la clínica o la fiebre no se han realizado teniendo en cuenta las definiciones de IMI posible, probable o confirmada.
- No se tienen en cuenta los riesgos de los pacientes para establecer el diagnóstico de trabajo.

- No se menciona si a la hora de elegir el medicamento para terapia antifúngica anticipada se considera el utilizado para profilaxis. No se realiza una estrategia comparativa, ni se menciona el tiempo de la terapia antifúngica.
- Se necesita hacer estudios prospectivos aleatorizados bien diseñados para:
  - Validar la estrategia de los criterios clínicos, microbiológicos y radiológicos que se vayan a emplear.
  - Evaluar la relación costo-efectividad de la TAFE.

## ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento antifúngico empírico vs. anticipado en el medio colombiano?

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la costo-efectividad de estrategias de tratamiento antimicótico en pacientes con neutropenia febril persistente con tratamiento antibiótico de amplio espectro: tratamiento antifúngico empírico (TAFE) vs. tratamiento antifúngico anticipado (TAFE). **Método:** Se construyó un modelo de decisión para evaluar la costo-efectividad de estrategias de tratamiento antimicótico en pacientes con neutropenia febril que no respondieron a un tratamiento antibiótico de amplio espectro. Las estrategias incluidas fueron: 1) TAFE con anfotericina B deoxicolato; 2) TAFE con anfotericina B liposomal; 3) TAFE con caspofungina; 4) TAFE con voriconazol (anfotericina B deoxicolato en los pacientes que inician tratamiento a pesar de tener negativas la TAC y el galactomanano); 5) TAFE con voriconazol (anfotericina B liposomal en los pacientes que inician tratamiento a pesar de tener negativas la TAC y el galactomanano); 6) TAFE con voriconazol (caspofungina en los pacientes que inician tratamiento a pesar de tener negativas la TAC y el galactomanano). El número de muertes evitadas se usó como medida de efectividad. Se calcularon razones de costo-efectividad y de costo-efectividad incremental. Se condujeron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, la eficacia de las estrategias en evaluación y los supuestos del modelo. Se hicieron análisis de sensibilidad probabilísticos. Se construyeron regiones de confianza y curvas de aceptabilidad. **Resultados:** La TAFE con anfotericina B deoxicolato fue la menos costosa y efectiva; la TAFE con caspofungina fue la más efectiva. El costo por muerte evitada adicional para la caspofungina cuando se lo compara con la anfotericina B deoxicolato fue de \$17.011.073,83, costo menor que 3 veces el PIB de Colombia (\$39.660.621), lo cual indicaría que dicha estrategia sería costo-efectiva para el país. La TAFE con anfotericina B liposomal y las TAFE con voriconazol (caspofungina) fueron dominadas por la TAFE con caspofungina, al ser esta menos costosa y más efectiva. **Conclusiones:** La TAFE con caspofungina sería costo-efectiva para Colombia si el umbral es 3 veces el PIB del país. Si el umbral es una vez el PIB la TAFE con voriconazol (anfotericina B deoxicolato) sería la más costo-efectiva. Las estrategias con anfotericina B liposomal y los tratamientos anticipados que incluyen caspofungina no serían costo-efectivos, al ser más costosos y menos efectivos que la TAFE con caspofungina. Dados los resultados, la Guía considera que el uso de terapia antimicótica empírica con anfotericina B deoxicolato es la estrategia base. Desde el punto de vista económico, la costo-efectividad de la terapia empírica con caspofungina dependerá del umbral elegido en relación con el PIB nacional.<sup>2</sup>

Debido a que durante la edición de la guía en el Instituto Nacional de Cancerología se publicaron en una revista científica los resultados de esta pregunta, se invita al lector interesado en ampliar la información para que consulte la referencia 206.

## Metodología para la elaboración de la guía

Para la elaboración de la presente guía se emplearon los procedimientos de adaptación descritos por la colaboración ADAPTE (212) y la *Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano* (213).

### Priorización y selección del tema de la guía

El tema de la presente guía surge de un proceso de priorización sistemático desarrollado por el grupo de investigación clínica del INC durante 2008. Criterios como la frecuencia de la condición en la institución, los efectos económicos y sociales potenciales sobre la atención de los pacientes, la variabilidad de la práctica clínica, la necesidad de información en el tema, el potencial de la guía para contribuir a la promoción y la prevención, así como a mejorar la efectividad clínica, contribuyeron a escoger este como un tema prioritario para el programa institucional de guías.

### Conformación del grupo desarrollador de la guía

Un grupo desarrollador de la guía (GDG), de carácter multidisciplinario, fue conformado por profesionales con experiencia en la atención de pacientes oncológicos y en el desarrollo de guías de práctica clínica. Este grupo se hizo cargo de la planeación del alcance y de los objetivos de la guía, de la generación de preguntas, y de la identificación y la calificación de la evidencia científica disponible.

Adicionalmente al GDG, un grupo nacional de expertos fue consultado en distintas etapas del proceso; inicialmente, para evaluar el alcance y los objetivos propuestos, y en segundo lugar, para que evaluara el resultado de los procesos de documentación. En una tercera reunión se llevó a cabo un consenso nacional de expertos.

### Identificación de conflictos de interés

Todos los miembros del grupo desarrollador, así como los participantes en los diferentes procesos de socialización, participación y revisión declararon por escrito los conflictos de interés de acuerdo con un código y un formato diseñados para tal fin (Anexo 5).

Cada formato fue analizado por la líder de la guía y el equipo metodológico, para determinar situaciones en las cuales el juicio de los participantes pudiera verse afectado y comprometer el desarrollo de las recomendaciones o la validez de la investigación. Dentro del GDG no se declararon situaciones que indicaran conflictos de interés capaces de inhabilitar la participación de alguno de los integrantes.

### Definición del alcance y los objetivos de la guía

Se desarrolló durante la fase de preparación un documento que contenía el alcance de la guía, su justificación, sus objetivos y su población objetivo. El documento preliminar fue

evaluado por cada uno de los integrantes del GDG, así como por algunos de los expertos invitados a acompañar el proceso, a quienes se les presentó la información en una reunión el 28 de noviembre de 2009.

### **Formulación de las preguntas clínicas**

Las preguntas fueron formuladas durante una reunión interna del grupo desarrollador. De acuerdo con la metodología ADAPTE, se identificaron la población objetivo de la guía, las necesidades en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes adultos con cáncer a riesgo o con neutropenia febril.

Usando el formato PIPOH (de una voz inglesa equivalente a: Población, Intervención, Profesionales/Pacientes, Desenlaces, Contexto de Atención), se evaluó la pertinencia de cada pregunta en la guía. Para la formulación de las siete preguntas por contestar en la guía se usó el acrónimo PICO (de la voz del inglés para designar: Población, Intervención o Método Diagnóstico, Comparación y Desenlaces).

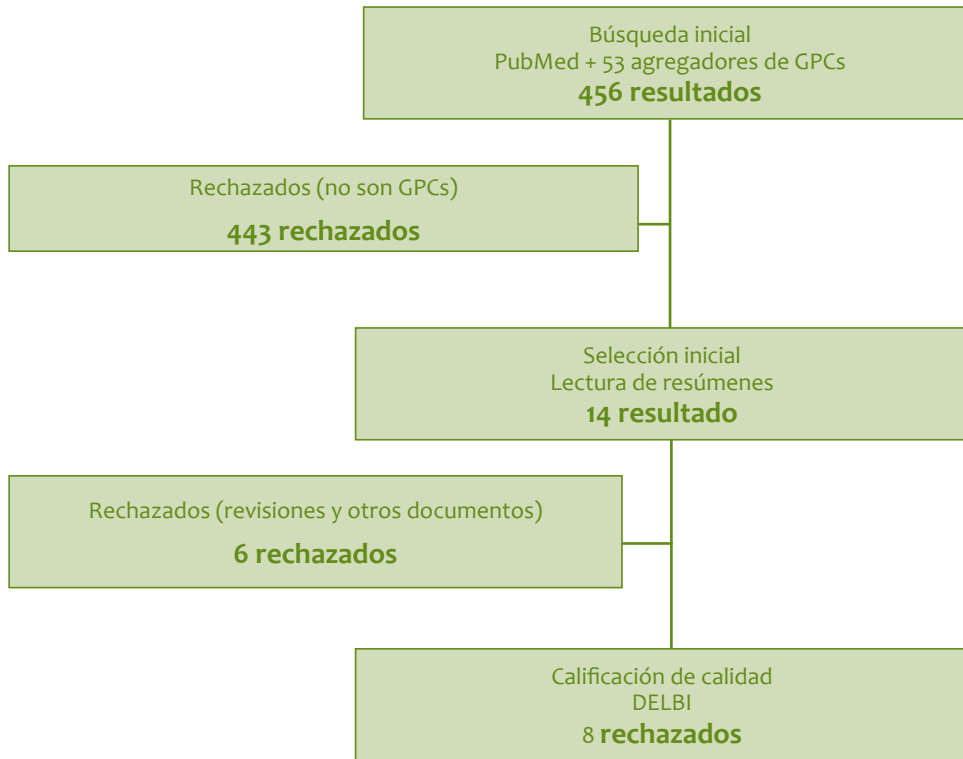
La formulación de las preguntas incluyó la clasificación de la importancia relativa de los desenlaces para un grupo de profesionales de la salud, según un puntaje calificado por los miembros del GDG. En una escala de nueve categorías, se ordenaron los desenlaces como críticos (7-9 puntos), importantes no críticos (4-6 puntos) y no importantes (1-3 puntos). Con la perspectiva clínica, el desenlace más importante fue la mortalidad de los pacientes (Anexo 2).

### **Búsqueda sistemática de las guías de práctica clínica**

En una primera etapa se procuró la identificación de guías de práctica clínica que cubrieran las preguntas planteadas por el GDG. Para localizarlas se estructuraron búsquedas de información en MEDLINE y EMBASE y direcciones electrónicas de grupos desarrolladores o metabuscadores de guías (Anexo3).

Las referencias encontradas fueron tamizadas en busca de documentos pertinentes al tema y el alcance de la presente guía, y que correspondieran en su estructura a una guía de práctica clínica. Como consta en la Figura 12, de un total de 456 documentos, 8 correspondieron a guías de práctica clínica, cuya calidad fue evaluada usando la herramienta DELBI.

**Figura 12. Búsqueda y selección de guías de práctica clínica**



Las 8 GPC disponibles de la búsqueda inicial y una que fue publicada durante el desarrollo de la presente guía se resumen en la Tabla 15:

**Tabla 15. Guías de práctica clínica evaluadas**

Elaborador	País	Año
IDSA	Estados Unidos	2002
AGIHO	Alemania	2003
ACINDES	Asia-Pacífico	2005
PINDA-PANDA	Chile	2005
ECIL-1	Unión Europea	2007
BCSH	Reino Unido	2008
NCCN	Estados Unidos	2008
ONCORA	Francia	2009
IDSA*	Estados Unidos	2010

\* Esta versión es una actualización de la guía de 2002, que fue publicada durante el proceso de desarrollo de la presente guía.

## Evaluación de las guías de práctica clínica

Según lo sugerido en el tema por el Ministerio de la Protección Social de Colombia, se evaluaron las nueve guías en cuanto a su calidad de reporte usando el instrumento DELBI (Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung) (213).

La evaluación de la calidad de las GPC fue llevada a cabo por un experto temático y un experto metodológico, quienes recibieron un entrenamiento previo en el uso de la herramienta y estandarizaron los procesos de puntuación. Los resultados de la evaluación de calidad de las guías se resumen en el Anexo 4.

En la fase inicial 4 GPC fueron consideradas como de calidad adecuada en su desarrollo y reporte. Estos documentos fueron sometidos a evaluación del contenido de las guías según las recomendaciones de ADAPTE. Se construyó, además, una matriz de recomendaciones para evaluar la cobertura de las guías de las preguntas predefinidas por el GDG (Anexo 5).

Luego de realizar la revisión del contenido y de la vigencia de las recomendaciones, el GDG consideró que la metodología más apropiada para desarrollar la presente guía era la adaptación de guías, empleando dos de los cuatro documentos seleccionados (35,214). Al inicio de 2011 fue incorporado al proceso un tercer documento (27), correspondiente a la actualización de una guía disponible desde 2002, y descartado por la no cobertura de las preguntas de interés.

## Búsqueda sistemática y evaluación de estudios primarios

De las 8 preguntas de interés para la guía, la primera pregunta (¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico de infecciones bacterianas en pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años con neutropenia febril de alto riesgo?) fue la única que no quedaba adecuadamente cubierta con la información disponible en las GPC halladas (Anexo 5). Por lo anterior, se decidió realizar una búsqueda de estudios primarios en MEDLINE y EMBASE para la pregunta correspondiente; la estructura de búsqueda empleada y sus resultados se resumen en el Anexo 6. Las referencias primarias seleccionadas fueron evaluadas usando las herramientas de calificación apropiadas para cada diseño propuestas por SIGN (215).

## Evaluación del contenido de las guías

En cada recomendación pertinente al alcance de la presente guía se evaluó la estrategia de búsqueda que dio origen a la información, la relevancia y la exhaustividad de la revisión sistemática. Con posterioridad a ello se valoró la consistencia de la evidencia de la cual procedía la recomendación, la evaluación del nivel de evidencia atribuido por la guía original y la coherencia entre la evidencia disponible y la recomendación registrada. Finalmente, y para evaluar la pertinencia de las recomendaciones en el medio colombiano, se juzgó la aceptabilidad de la recomendación y la aplicabilidad de estas, acorde con los recursos disponibles en el país.

Para evaluar la aplicabilidad se valoró la disponibilidad de la tecnología y del personal entrenado para llevar a cabo la recomendación, o si hay limitaciones políticas, organizativas o de recursos que impidan ejecutarlas. En los casos donde la recomendación era

de alta pertinencia, a pesar de la disponibilidad parcial de los recursos necesarios para su aplicación, se generaron recomendaciones sobre adecuación en tecnologías y sobre capacidad tecnológica media de los cuales deben disponer los servicios que atienden a pacientes oncológicos.

### Consenso de expertos

Fueron sometidas a consenso las situaciones clínicas donde fuera imprescindible generar una recomendación en casos como los siguientes: a) No existe evidencia suficiente; b) La evidencia disponible es de baja calidad; c) El nivel y/o grado de las recomendaciones de distintas guías es diferente; d) existen dudas sobre la implementación y aplicabilidad de la recomendación original al medio hospitalario colombiano. La metodología de este proceso formal de consenso, las preguntas discutidas y las recomendaciones finales se detallan en la sección correspondiente (véase reporte de consenso).

### Redacción y revisión de la guía

Una versión borrador fue preparada por el grupo desarrollador, procurando la cobertura integral de todos los elementos evaluables en la plantilla DELBI. Esta versión fue discutida primariamente en reuniones internas del grupo desarrollador.

Las recomendaciones se encuentran resaltadas en el texto de la guía, y se acompañan del nivel de evidencia y el grado de recomendación correspondientes según el sistema de calificación que se resume en la Tabla 16:

**Tabla 16. Niveles de evidencia y grados de recomendación**

Instituto Nacional de Cancerología (INC)	
Nivel de evidencia	
I	Evidencia de al menos un ensayo clínico con asignación aleatoria de buena calidad.
II	Evidencia de: al menos un ensayo clínico sin asignación aleatoria bien diseñado; un estudio analítico de cohortes o casos y controles (preferiblemente, más de un centro); estudios de series de tiempo múltiples, o resultados importantes de experimentos no controlados.
III	Evidencia procedente de la opinión de autores en el tema, basada en la experiencia, en estudios descriptivos o en reportes de comités de expertos.
Grado de recomendación	
A	Fuerte evidencia de eficacia y de beneficio clínico, o de no utilidad y de ausencia de seguridad (eventos adversos): ello genera una fuerte recomendación, o bien, desaprobación, en la práctica clínica. (Por ejemplo: al menos un ensayo controlado de asignación aleatoria, como parte de un cuerpo de literatura de buena calidad general, y coherencia frente a la recomendación específica). El contexto de implementación debe ser apropiado a la recomendación.



B	Evidencia moderada de eficacia y de beneficio clínico, o no utilidad y ausencia de seguridad (eventos adversos): ello genera una recomendación, o bien, desaprobación, en la práctica clínica, con moderada incertidumbre. (Por ejemplo: disponibilidad de estudios clínicos sin asignación aleatoria sobre la recomendación específica).
C	Evidencia insuficiente sobre la eficacia y el beneficio clínico, la cual no sobrepasa los potenciales eventos adversos. Indica la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables. También incluye recomendaciones que se estimen extremadamente inapropiadas en el contexto del país.

Este sistema fue producto de una comparación cualitativa de los niveles de evidencia y los grados de recomendación de las tres guías fuente (27,31,32). El grado de fortaleza de cada recomendación en el texto fue recalificado por el grupo desarrollador, según criterios de pertinencia y de balance riesgo-beneficio de la recomendación y la implementación.

## Reporte de consenso

### Introducción

Durante el desarrollo de la guía y la formalización de sus recomendaciones por adaptación se identificaron situaciones en las cuales la evidencia era insuficiente para contestar a la recomendación propuesta, situaciones en las cuales, con evidencia de alta calidad metodológica, dos sistemas de atención diferentes recomendaban formas de proceder también diferentes; además, durante el evento fue identificada una situación donde, a pesar de la alta calidad de los estudios que sustentaban la recomendación, existían serias dudas sobre la implementación y la pertinencia de la recomendación al medio hospitalario colombiano.

Las situaciones descritas originan la necesidad de hacer un panel nacional de expertos que permita generar recomendaciones locales, apropiadas para el contexto nacional. Una vez analizada la información de las dos guías seleccionadas durante la fase inicial para el proceso de adaptación (35,214), se identificó una serie de preguntas que serían sometidas a un método de consenso formal. A la fecha de preparación e implementación de este panel nacional no se hallaba disponible en la literatura publicada una tercera guía, que entraría posteriormente en el proceso de adaptación (27).

El objetivo de este consenso nacional de expertos era la generación de recomendaciones para la práctica clínica en situaciones con evidencia insuficiente, no concluyente o encontrada en aspectos relevantes del tratamiento o del seguimiento a pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril de alto riesgo.

### Métodos

Se realizó un consenso formal tipo panel de expertos, con base en lineamientos internacionales para consensos formales y no formales (216,217) y usando las herramientas propuestas por el Ministerio de la Protección Social (213). El consenso se ejecutó en dos etapas: una de preparación y conformación del panel de expertos, y otra en la que se hizo la reunión de consenso y se analizaron y se resumieron sus resultados.

### *Conformación del panel*

Para garantizar un número representativo de participantes que lograra diversidad de opiniones en el panel de expertos, profesionales especialistas en hematología (n=12), enfermedades infecciosas (n=12), medicina interna (n=3), laboratorio clínico (n=4), epidemiología y salud pública (n=3) fueron invitados a participar. Los participantes fueron seleccionados según su conocimiento del área de interés, su procedencia entre las diferentes regiones del país y su vinculación a instituciones hospitalarias de carácter académico y alta complejidad. Estos participantes, en su mayoría, hicieron parte del grupo invitado a las socializaciones del documento de objetivos y alcance de la guía y avances del proceso de revisión de información.

Previa confirmación de su asistencia al evento, los participantes recibieron por medio electrónico el documento de la guía, en su versión más reciente, con el fin de informar su proceso de participación.

### *Reunión de consenso*

De los 34 profesionales invitados a participar, 14 representantes de diferentes especialidades clínicas involucradas en la atención de pacientes oncológicos con neutropenia

se reunieron el 18 de noviembre de 2010 (Anexo 4). Otros asistentes, no vinculados de forma directa a la atención médica de este tipo de pacientes (entre ellos, los profesionales del laboratorio clínico), participaron en los espacios de discusión generados entre cada ronda de votación, mas no en la votación misma, por estar orientado el consenso, de forma exclusiva, a preguntas de tratamiento y seguimiento clínico.

Tras la declaración escrita y la firma del consentimiento informado y la declaración de interés, y analizados los conflictos, sin encontrar alguno que inhabilitase a los integrantes, se procedió al desarrollo del evento según la metodología definida. Como primera medida se presentaron los antecedentes del proceso, el estado del arte de la revisión de la cual se derivaron los interrogantes y la metodología del consenso, incluidas las reglas de la votación.

Cinco preguntas fueron llevadas a votación anónima por rondas. Al momento del consenso el grupo de expertos presentes en el auditorio sugirió la inclusión de una pregunta adicional (pregunta No. 6), la cual fue incorporada en medio del proceso. Cada pregunta fue sometida a una votación iterativa y a retroalimentación controlada, por rondas que no superaran un máximo de tres.

Para cada pregunta los participantes establecieron su grado de acuerdo con las diferentes opciones de respuesta, mediante votación electrónica y análisis de la información simultáneo. La calificación del grado de acuerdo se hizo de forma cuantitativa, en una escala ordinal tipo Likert de 9 categorías, donde el nivel superior de la escala (puntaje 9) era el nivel de máximo acuerdo o la recomendación más apropiada en concepto de los votantes, y el nivel inferior (puntaje 1), el mínimo acuerdo o la recomendación que consideraban menos apropiada.

Se definieron como consenso o acuerdo las siguientes condiciones:

- Preguntas con dos opciones: cuando existiera una diferencia estadísticamente significativa entre las dos opciones.
- Preguntas con más de dos opciones: cuando una o dos de las alternativas con mayor votación tuvieran una diferencia estadísticamente significativa respecto a las demás.

Para determinar diferencias estadísticamente significativas se compararon medianas y rangos en la votación de cada distractor, mediante la prueba Kruskal-Wallis, con una hipótesis a dos colas y teniendo como valor de referencia un nivel de significación de 0,05. Para ubicar las diferencias entre los pares de medianas se empleó la prueba de comparaciones múltiples de Kruskal-Wallis, con ajuste de Bonferroni.

Los criterios de acuerdo (consenso) se definieron como:

- a. Ausencia de diferencia estadística entre las puntuaciones asignadas a los distractores de una pregunta con solo dos alternativas.
- b. Ausencia de diferencia estadística en la puntuación asignada a más de dos de las alternativas con la mayor votación, en una pregunta con más de dos alternativas.

En caso de registrar distractores elegidos con medianas inferiores a 6 puntos en la escala (incluyendo sus intervalos de confianza), a estas no se las incluía en la declaración de acuerdo.

## Resultados

Hicieron parte del panel de votación 14 profesionales, especialistas en hematología, oncología e infectología. A continuación se resumen los resultados del proceso:

## Convenciones

	Elección de primera línea		Elección de tercera línea		Falta de consenso
	Elección de segunda línea		Elección de cuarta línea		

### Pregunta 1

En relación con el uso de cefoperazona sulbactam como tratamiento antibiótico de primera línea en pacientes con neutropenia febril la práctica más recomendada es:

	Mediana	Valor p							
No volver a usarla como alternativa de primera línea.	1,5	0,05179							
Continuar su uso independientemente de la evidencia que lo sustenta.	1								
Continuar su uso y estar atentos a la generación de evidencia que concluya sobre su utilidad.	9								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9

El panel de expertos participantes no logró acuerdo sobre el uso de cefoperazona sulbactam como tratamiento antibiótico de primera línea en pacientes con neutropenia febril; la mediana más alta de votación estuvo a favor de la posibilidad de continuar su uso en los escenarios donde se viene empleando y estar atentos a la generación de evidencia que concluya sobre su utilidad definitiva.

### Pregunta 2

Dentro de las siguientes opciones, la conducta terapéutica más apropiada en pacientes con neutropenia febril con deterioro clínico (cambio en características de SIRS, sintomatología o estado general insatisfactorio en la valoración clínica) al tercer día de seguimiento (72 horas) sería:

	Mediana	Valor p							
Cambiar el esquema antibiótico únicamente.	4,5	0,004167							
Cambiar el esquema antibiótico y adicionar antimicótico.	6								
Mantener el mismo esquema antibiótico.	1								
Mantener el mismo esquema antibiótico y adicionar antimicótico.	4								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9

El panel de expertos participante recomendó cambiar el esquema antibiótico y adicionar antimicótico en las situaciones donde al tercer día de seguimiento (72 horas) los pacientes con neutropenia febril presentaran deterioro clínico, consistente en el cambio en las características del SIRS y en la sintomatología, o estado general insatisfactorio en la valoración clínica.

### Pregunta 3

Dentro de las siguientes opciones, la conducta terapéutica más apropiada en pacientes con neutropenia febril sin deterioro clínico al tercer día de seguimiento (72 horas) sería:										Mediana	Valor p
Cambiar el esquema antibiótico únicamente.	■									1	0,004167
Cambiar el esquema antibiótico y adicionar antimicótico.										1	
Mantener el mismo esquema antibiótico.	□								■	9	
Mantener el mismo esquema antibiótico y adicionar antimicótico.	■								□	1	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		

El panel de expertos participante recomendó mantener el mismo esquema antibiótico en pacientes con neutropenia febril sin deterioro clínico al tercer día de seguimiento (72 horas). El deterioro clínico se interpretó como el cambio en las características del SIRS y en la sintomatología, o estado general insatisfactorio en la valoración clínica.

### Pregunta 4

En pacientes con neutropenia febril persistente sin etiología establecida la conducta más apropiada para suspensión del tratamiento sería:										Mediana	Valor p
Suspender el esquema antibiótico y antimicótico a los 14 días.										2	0,06691
Suspender el esquema antibiótico y antimicótico una vez se documente la recuperación de los neutrófilos.										8,5	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		

El panel de expertos participante no logró acuerdo sobre la suspensión o no del tratamiento en pacientes con neutropenia febril persistente sin etiología establecida; era posible hacerlo a los 14 días de iniciado el tratamiento, o una vez se documentase la recuperación de los neutrófilos. Esta última opción presentó la mediana de votación más alta.

### Pregunta 5

En pacientes con neutropenia febril, la opción más apropiada para el abordaje terapéutico antimicótico en nuestro medio sería:

		Mediana	Valor p
Realizar tratamiento empírico.		2	0,07719
Realizar tratamiento anticipado.		9	
	1 2 3 4 5 6 7 8 9		

El panel de expertos participante no logró acuerdo sobre cuál es la opción más apropiada para el abordaje terapéutico antimicótico en el medio colombiano, entre el tratamiento empírico y el tratamiento antimicótico anticipado. Esta última opción presentó la mediana de votación más alta.

### Pregunta 6

En relación con la profilaxis con quinolonas en nuestro medio, la recomendación más apropiada sería:

		Mediana	Valor p
Efectuar profilaxis para inducción de quimioterapia.		1,5	0,008333
Efectuar profilaxis en áreas con resistencia a quinolonas <10%.		3,5	
No efectuar profilaxis.		9	
	1 2 3 4 5 6 7 8 9		

El panel de expertos participante cuestionó la pertinencia de la profilaxis con quinolonas en Colombia, a pesar de la evidencia sólida reportada en la literatura. Tal duda se origina en los niveles de resistencia a quinolonas propios de las instituciones colombianas. Existió un acuerdo general en cuanto a no usar dicha familia de antibióticos en la profilaxis de pacientes con neutropenia febril de alto riesgo.

### Discusión

El grupo desarrollador considera que la significación de “límite de las pruebas estadísticas” empleadas puede haber condicionado el logro de consensos en algunas de las preguntas. No obstante, sí se lograron acuerdos importantes en áreas estratégicas del tratamiento y del seguimiento a estos pacientes en el medio hospitalario colombiano. Recomendaciones alcanzadas por este panel de expertos nacionales son consistentes con información no disponible al momento del evento; provinieron de una publicación reciente de interés general, originada, a su vez, en la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (27).

## Referencias

1. Atallah E, Cortes J, O'Brien S, et al. Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2007;110:3547-51.
2. Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, et al. Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. The Acute Lymphoblastic Leukemia Working Committee. *Ann Intern Med*. 1995;123:428-31.
3. Sheinberg D, Maslak P, Weiss M. Acute leukemias. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp 2088-116.
4. Enciso L, Rodríguez M, García J, et al. Consenso colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Rev. Colomb. Cancerol*. 2006;10:223-33.
5. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18:547-61.
6. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-801.
7. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E (INC). Anuario estadístico 2005. Bogotá [internet]. 2007 [citado: 8 de marzo de 2009]. Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario Estaditico/2005/Anuario2005.pdf](http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario%20Estaditico/2005/Anuario2005.pdf)
8. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2007.
9. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18:3038-51.
10. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis*. 1999;29:490-4.
11. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, et al. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1144-5.
12. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005;(Suppl 4):S240-5.
13. Figuera Esparza M, Carballo M, Silva M, et al. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas. *Rev Españ Quimiot*. 2006;19:247-51.
14. Muñoz Maya O, Rodelo Vélez A, Carvajal J, et al. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. *Iatreia*. 2008;(S9):21.
15. Rabagliati R, Fuentes G, Orellana E, et al. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chil Infectol*. 2009;26:106-13.

16. Meunier F, Lukan C. The First European Conference on Infections in Leukaemia - ECIL1: a current perspective. *Eur J Cancer*. 2008;44:2112-7.
17. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;1:1068-75.
18. Du B, Zhang H, Chen D. [Invasive fungal infection in 3447 autopsy cases]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 1996;76:352-4. [Artículo en chino].
19. AGIHO, DGHO, Böhme A, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2009;88:97-110.
20. Bernal E, Cuervo S, Arroyo C, et al. Microbiología y susceptibilidad antimicrobiana en neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá. *Infectio*. 2008;12:S1-2.
21. Cortés JA, Cuervo SI, Arroyo CP, et al. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev. Colomb. Cancerol*. 2003;7:5-11.
22. Sánchez R, Rivas P, Cuervo SI, et al. Frecuencia y factores predictores de mortalidad asociados a candidemia en pacientes con cáncer (1999-2009). *Infectio*. 2010;14:39.
23. Cuervo SI, Rivas P, Sánchez R, et al. Epidemiología, sensibilidad antifúngica y factores de riesgo de mortalidad por fungemia no candida en pacientes con cáncer (1999-2009). *Infectio*. 2010;14:44.
24. Rivas P, Cuervo SI, Sánchez R. Tendencia en la frecuencia y susceptibilidad in vitro a agentes antifúngicos de aislamientos de hongos diferentes a *Candida* spp. a partir de hemocultivos en pacientes con cáncer (1999-2009). *Infectio*. 2010;14:39.
25. Marín E, Rincón T, Rias P, et al. Utilidad clínica de la detección del antígeno de manano para diagnóstico de candidiasis invasiva en pacientes oncológicos. *Infectio*. 2010;14:39.
26. Pardo P, Rivas P, Cuervo S, et al. Valor diagnóstico del galactomanano y proteína C reactiva (PCR) en pacientes con neoplasia hematolinfoide y neutropenia con factor de riesgo de aspergilosis invasiva. *Rev. colomb. cancerol*. 2010;4:47.
27. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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 (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2011;52:427-31.
28. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.
29. Cordonnier C, Calandra T. The first European conference on infections in leukaemia: Why and how? *Eur J Cancer Suppl*. 2007;5:2-4.
30. Aksoy DY, Tanriover MD, Uzun O, et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Ann Oncol*. 2007;18:183-9.
31. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health Technol Assess*. 2009;13:iii-iv, ix-xi, 1-73.



32. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:539-44.
33. Persson L, Söderquist B, Engervall P, et al. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol*. 2005;74:297-303.
34. von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, et al. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer*. 2006;4:1241-5.
35. Prentice A, Glasmacher A, Hobson R, et al. Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for haematological malignancy [internet]. 2010 [citado: 3 de junio 2011]. Disponible en: <http://www.bcshguidelines.com>.
36. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M. Non-invasive diagnostic procedures for yeast infections [internet]. 2009 [citado: 7 de septiembre 2010]. Disponible en: [http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL3NonInvasive Diagnosis procedures of Yeast Infections.pdf](http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL3NonInvasive%20Diagnosis%20procedures%20of%20Yeast%20Infections.pdf)
37. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med*. 1989;86:668-72.
38. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32:358-66.
39. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006;91:986-9.
40. Kami M, Tanaka Y, Kanda Y, et al. Computed tomographic scan of the chest, latex agglutination test and plasma (1AE3)-beta-D-glucan assay in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study of 215 patients. *Haematologica*. 2000;85:745-52.
41. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, et al. [Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) guidelines for the diagnosis of invasive fungal infections. 2010 update]. *Enferm Infecci Microbiol Clin*. 2011;29:39.e1-15. [Artículo en español].
42. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast; approved standard. 3rd ed. CLSI document M27-A3. Wayne, Pennsylvania: CLSI; 2008.
43. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard. 2nd ed. CLSI document M38-A2. 52 Wayne, Pennsylvania: CLSI; 2008
44. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EUCAST). Technical Note on voriconazole. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:985-7.
45. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EUCAST). EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:398-405.
46. Cuenca-Estrella M, Gómez-López A, Mellado E, et al. Correlation between the procedure for antifungal susceptibility testing for *Candida* spp. of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) and four commercial techniques. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:486-92.

47. Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. The current role of the reference procedures by CLSI and EUCAST in the detection of resistance to antifungal agents in vitro. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:267-76.
48. Ellis M, Al-Ramadi B, Bernsen R, et al. Prospective evaluation of mannan and anti-mannan antibodies for diagnosis of invasive *Candida* infections in patients with neutropenic fever. *J Med Microbiol*. 2009;58:606-15.
49. Verduyn Lunel FM, Donnelly JP, van der Lee H, et al. Circulating *Candida*-specific anti-mannan antibodies precede invasive candidiasis in patients undergoing myelo-ablative chemotherapy. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:380-6.
50. Pontón, J. [Usefulness of biological markers in the diagnosis of invasive candidiasis]. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:8-14. [Artículo en español].
51. Zaragoza R, Pemán J, Quindós G, et al. Clinical significance of the detection of *Candida albicans* germ tube-specific antibodies in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:592-5.
52. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med*. 1996;101:170-6.
53. Lecciones J, Lee J, Navarro E, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis*. 1992;14:875-83.
54. Prella M, Bille J, Pugnale M, et al. Early diagnosis of invasive candidiasis with mannan antigenemia and antimannan antibodies. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;51:95-101.
55. Pacheco A, Rivas P, Cuervo S, et al. Utilidad clínica del título serológico del manano de *Candida* y del título de anticuerpos anti-manano de *Candida*, para el diagnóstico de candidiasis invasiva en pacientes hemato-oncológicos. *Infectio*. 2008;12(S1):75.
56. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, et al. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care*. 2010;4:R222.
57. Cuervo-Maldonado SI, Gómez-Rincón JC, Rivas P, et al. Actualización en Aspergilosis con énfasis en Aspergilosis invasora. *Infectio*. 2010;14:131-44.
58. Segal BH. Aspergillosis. *New Eng J Med*. 2009;360:1870-84.
59. España Yandiola PP. Diagnóstico de Aspergilosis pulmonar invasiva y semi-invasiva. Temas de actualidad neumológica [internet]. [citado: 30 de marzo de 2010]. Disponible en: <http://arnas-respiratorio.net/file/profesionales/temasactualidad/aspergilosis1.pdf>.
60. White PL, Bretagne S, Klingspor L, et al. *Aspergillus* PCR: one step closer to standardization. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1231-40.
61. Verweij P, Maertens J, Lehrnbecher T, et al. Non culture based diagnostic procedures for *Aspergillus* infection. Documento presentado en 3rd European Conference on Infections in Leukemia. Septiembre 25-29 de 2009, Juan-les-Pins, Francia.
62. Berenguer J, Rodríguez-Tudela JL, Richard C, et al. Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*. A report on 16 cases in Spain and a review of the literature. *Scedosporium Prolificans Spanish Study Group. Medicine*. 1997;76:256-65.

63. Saha DC, Xess I, Biswas A, et al. Detection of Cryptococcus by conventional, serological and molecular methods. *J Med Microbiol.* 2009;58:1098-105.
64. Singh N, Dromer F, Perfect JR, et al. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current state of the science. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1321-7.
65. Lamoth F, Cruciani M, Castagnola E. 1,3  $\beta$ -D Glucan for the diagnosis of invasive fungal infections. Documento presentado en 3rd European Conference on Infections in Leukemia. Septiembre 25-29 de 2009, Juan-les-Pins, Francia.
66. Ellis M, Al-Ramadi B, Finkelman M, et al. Assessment of the clinical utility of serial beta-D-glucan concentrations in patients with persistent neutropenic fever. *J Med Microbiol.* 2008;57:287-95.
67. Klein DL, Gamsu G. Thoracic manifestations of aspergillosis. *AJR. Am J Roentgenol.* 1980;134:543-52.
68. Reichenberger F, Habicht JM, Gratwohl A, et al. Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Eur Respir J.* 2001;19:743-55.
69. Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med Mycol.* 2005;43(Suppl 1):S147-54.
70. Won HJ, Lee KS, Cheon JE, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: prediction at thin-section CT in patients with neutropenia--a prospective study. *Radiology.* 1998;208:777-82.
71. Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis.* 2000;31:859-68.
72. Leal AL, Cortés JA, Ovalle MV. Boletín epidemiológico de resistencia bacteriana SIVIBAC, 2008-2009. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá [internet]. 2010 [citado: 5 de marzo de 2011]. Disponible en: [http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/SiteCollectionDocuments/Boletín\\_SIVIBAC\\_2008\\_-\\_2009.pdf](http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/SiteCollectionDocuments/Boletín_SIVIBAC_2008_-_2009.pdf)
73. Briceño DF, Correa A, Valencia C, et al. [Antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia]. *Biomédica.* 2010;30:371-81. [Artículo en español].
74. Miranda MC, Pérez F, Zuluaga T, et al. [Antimicrobial resistance in gram negative bacteria isolated from intensive care units of Colombian hospitals, WHONET 2003, 2004 and 2005]. *Biomédica.* 2006;26:424-33.
75. Abello V, Rosales C, Pedraza E, et al. Effects of changes in conditioning regimen and supportive care on outcomes in patients with acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic stem cell transplantation (Allo-SCT). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;(S2):S232.
76. Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, et al. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur J Cancer Suppl.* 2007;5:5-12.
77. Bodey GP. The treatment of febrile neutropenia: from the Dark Ages to the present. *Support Care Canc.* 1997;5:351-7.
78. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Int Med.* 2005;142:979-95.
79. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1998;6:1179-87.

80. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol.* 2005;22(Suppl 2): S79-113.
81. Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2004;39(Suppl 1):S49-52.
82. Link H. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemein. *Ann Hematol.* 2003;82(Suppl 2):S105-17.
83. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies. A randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. The GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *Ann Int Med.* 1991;115:7-12.
84. D'Antonio D, Piccolomini R, Iacone A, et al. Comparison of ciprofloxacin, ofloxacin and pefloxacin for the prevention of the bacterial infection in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33:837-44.
85. Kern WV, Andriof E, Oethinger M, et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:681-7.
86. Carratalá J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, et al. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis.* 1995;20:557-60.
87. Somolinos N, Arranz R, Del Rey MC, et al. Superinfections by *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 1992;30:730-1.
88. Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y, et al. Bacteremia due to viridans group *Streptococci* with diminished susceptibility to Levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1469-74.
89. Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. *N Eng J Med.* 2005;353:1052-4.
90. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Eng J Med.* 2005;353:977-87.
91. Martino R, Subira M, Altés A, et al. Effect of discontinuing prophylaxis with norfloxacin in patients with hematologic malignancies and severe neutropenia. A matched case-control study of the effect on infectious morbidity. *Acta Haematol.* 1998;99:206-11.
92. Kern WV, Kloese K, Jellen-Ritter AS, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:111-8.
93. van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LC, et al. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2005;41:1372-82.
94. Green H, Paul M, Vidal L, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD005590.

95. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Eng J Med*. 1977;297:1419-26.
96. Hughes WT, Armstrong D, Bodey G, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis*. 1997;25:551-73.
97. Hughes WT. Treatment and prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Parasitol Today*. 1987;3:332-5.
98. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD004386.
99. Rolston K, Bodey GP. Comment on: empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:478.
100. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med*. 1982;72:101-11.
101. Paul M, Yahav D, Fraser A, et al. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:176-89.
102. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:212-6.
103. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med*. 1986;80:13-20.
104. Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:841-53.
105. Edwards SJ, Emmas CE, Campbell HE. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:785-94.
106. Drgona L, Paul M, Bucaneve G, et al. The need for aminoglycosides in combination with  $\beta$ -lactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. *Eur J Cancer Suppl*. 2007;5:13-22.
107. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:1108-15.
108. Cometta A, Zinner S, de Bock R, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:445-52.
109. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1295-301.
110. Feld R, DePauw B, Berman S, et al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:3690-8.

111. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis.* 1997;24:41-51.
112. Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, et al. False-positive galactomannan platelia *Aspergillus* test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis.* 2004;8:913-6.
113. Yahav D, Paul M, Fraser A, et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:338-48.
114. Gómez L, Quintana S, Garau J. Mortality associated with cefepime therapy among neutropenic patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49:987.
115. Nguyen TD, Williams B, Trang E. Cefepime therapy and all-cause mortality. *Clin Infect Dis.* 2009;48:902-4.
116. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Information for Healthcare Professionals: Cefepime (marketed as Maxipime) [internet]. June 21, 2009 [citado: 10 de noviembre de 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm167254.htm>.
117. Kalil AC. Is cefepime safe for clinical use? A Bayesian viewpoint. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1207-9.
118. Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropenic cancer patients with acute leukaemia. *Eur J Cancer Suppl.* 2007;5:23-31.
119. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, et al. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:431-9.
120. Paul M, Borok S, Fraser A, et al. Additional anti-Gram-positive antibiotic treatment for febrile neutropenic cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD003914.
121. Desjardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann Int Med.* 1999;131:641-7.
122. Cuervo SI, Cortés JA, Sánchez R, et al. Risk factors for mortality caused by *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:349-54.
123. Bochud PY, Eggiman P, Calandra T, et al. Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis.* 1994;18:25-31.
124. Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, et al. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:891-4.
125. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis.* 2003;36:149-58.
126. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis.* 1997;25:247-59.

127. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR*. 1995;44:1-13.
128. Pizzo PA. Approach to the patient with prolonged granulocytopenia. Recent results in cancer research. *Fortschritte der Krebsforschung. Progrès dans les recherches sur le cancer*. 1993;132:57-65.
129. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27:415-22.
130. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol*. 2005;75:1-13.
131. Ligová A, Matuska M, Mrázková P, et al. [Clostridium difficile associated diarrhoea--problem of oncological patient?]. *Klin Onkol*. 2009;22:108-16. [Artículo en checo].
132. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney J, et al. Neutropenic enterocolitis. *Surg Infect*. 2009;10:307-14.
133. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388-416.
134. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2006;42:597-607.
135. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000;31(Suppl 4):S131-8.
136. Faguer S, Kamar N, Fillola G, et al. Linezolid-related pancytopenia in organ-transplant patients: report of two cases. *Infection*. 2007;35:275-7.
137. Levy MJ, Norton ID, Clain JE, et al. Prospective study of bacteremia and complications With EUS FNA of rectal and perirectal lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:684-9.
138. Cronin CG, O'Connor M, Lohan DG, et al. Imaging of the gastrointestinal complications of systemic chemotherapy. *Clin Radiol*. 2009;64:724-33.
139. Cardona AF, Reveiz L, Ospina É, et al. Enterocolitis neutropénica: revisión sistemática de casos publicados. *Rev. Colomb. Cancerol*. 2005;9:82-92.
140. Gill S, Carney D, Ritchie D, et al. The frequency, manifestations, and duration of prolonged cytopenias after first-line fludarabine combination chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21:331-4.
141. Horowitz HW, Holmgren D, Seiter K. Stepdown single agent antibiotic therapy for the management of the high risk neutropenic adult with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 1996;23:159-63.
142. Maertens JA, Frère P, Lass-Flörl C, et al. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. *Eur J Cancer Suppl*. 2007;5:43-8.
143. Maertens JA, Frère P, Lass-Flörl C, et al. Antifungal prophylaxis in leukemia patients 2009 update of the ECIL1 and 2 guideline [internet]. 2009 [citado: 19 de agosto de 2010]. Disponible en: [http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL3\\_2009\\_Update\\_Antifungal\\_prophylaxis.pdf](http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL3_2009_Update_Antifungal_prophylaxis.pdf)



144. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*. 2008;112:2493-9.
145. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Eng J Med*. 1992;326:845-51.
146. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis*. 1995;171:1545-52.
147. Schaffner A, Schaffner M. Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. *J Infect Dis*. 1995;172:1035-41.
148. Cornely OA, Ullmann AJ, Karthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003;101:3365-72.
149. Bow EJ, Laverdière M, Lussier N, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer*. 2002;94:3230-46.
150. Huijgens PC, Simoons-Smit AM, van Loenen AC, et al. Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haemato-oncology. *J Clin Pathol*. 1999;52:376-80.
151. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis*. 2000;30:300-5.
152. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'. *Clin Infect Dis*. 1999;8:250-5.
153. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, et al. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol*. 1999;105:901-11.
154. Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, et al. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1887-93.
155. Boogaerts M, Maertens J, van Hoof A, et al. Itraconazole versus amphotericin B plus nystatin in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:97-103.
156. Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ, et al. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:317-25.
157. Glasmacher A, Prentice A, Gorschlüter M, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol*. 2003;21:4615-26.



158. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:705-13.
159. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood.* 2004;103:1527-33.
160. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Haematol.* 2005;131:22-8.
161. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood.* 2004;103:1557-9.
162. Duarte C, Pulido N, Rivas P, et al. Comparación de métodos de microdilución CLSI M27-A2 y EUCAST en aislamientos de *Candida* spp. en pacientes con cáncer. *Infectio.* 2010;14:107-15.
163. Glasmacher A, Hahn C, Molitor E, et al. Itraconazole trough concentrations in antifungal prophylaxis with six different dosing regimens using hydroxypropyl-beta-cyclodextrin oral solution or coated-pellet capsules. *Mycoses.* 1999;42:591-600.
164. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood.* 1999;93:3654-61.
165. Rousey SR, Russler S, Gottlieb M, et al. Low-dose amphotericin B prophylaxis against invasive *Aspergillus* infections in allogeneic marrow transplantation. *Am J Med.* 1991;91:484-92.
166. Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC, et al. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis.* 1992;165:891-7.
167. Tollemar J, Ringdén O, Andersson S, et al. Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (Ambisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1993;12:577-82.
168. Kelsey SM, Goldman JM, McCann S, et al. Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:163-8.
169. Timmers GJ, Zweegman S, Simoons-Smit AM, et al. Amphotericin B colloidal dispersion (Amphocil) vs fluconazole for the prevention of fungal infections in neutropenic patients: data of a prematurely stopped clinical trial. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:879-84.
170. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1407-16.
171. Cornely OA, Maertens J, Winston D, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Eng J Med.* 2007;356:348-59.
172. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Eng J Med.* 2007;356:335-47.

173. Lebeaux D, Lanternier F, Elie C, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5224-9.
174. Thompson GR 3rd, Rinaldi MG, Pennick G, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring: a reference laboratory experience. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53: 2223-4.
175. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2010;116:5111-8.
176. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol.* 2011;155:318-27.
177. Boogaerts MA, Verhoef GE, Zachee P, et al. Antifungal prophylaxis with itraconazole in prolonged neutropenia: correlation with plasma levels. *Mycoses.* 1989;32(Suppl 1):103-8.
178. Schaffner A, Böhler A. Amphotericin B refractory aspergillosis after itraconazole: evidence for significant antagonism. *Mycoses.* 1993;36:421-4.
179. Karp JE, Burch PA, Merz WG. An approach to intensive antileukemia therapy in patients with previous invasive aspergillosis. *Am J Med.* 1988;85:203-6.
180. Cordonnier C, Maury S, Pautas C, et al. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:943-8.
181. Cornely OA, Martino R, Maschmeyer G. Efficacy of caspofungin as secondary antifungal prophylaxis for prevention of breakthrough fungal infection: data from a multinational case registry [abstract M-957]. Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005.
182. Cornely OA, Böhme A, Reichert D, et al. Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:939-46.
183. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empirical antifungal therapy 2009 Update of ECIL 1/ECIL 2 Guidelines [internet]. 2009 [citado: 8 de octubre de 2010]. Disponible en: <http://www.leukemia-net.org/content/e70/e142/e272/e4702/infoboxContent5848/ECIL3EmpiricalAntifungalTherapyUpdate2009.pdf>
184. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26:5684-8.
185. Blijlevens N, Donnelly JP, de Pauw BE. Impaired gut function as risk factor for invasive candidiasis in neutropenic patients. *Br J Haematol.* 2002;117:259-64.
186. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis.* 2001;33:1959-67.
187. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer.* 2000;89:1611-25.
188. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1984;100:345-51.

189. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol.* 2009;27:3849-54.
190. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis.* 2004;39(Suppl 1):S32-7.
191. DeGregorio MW, Lee WM, Linker CA, et al. Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am J Med.* 1982;73:543-8.
192. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Eng J Med.* 2002;346:225-34.
193. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Eng J Med.* 2004;351:1391-402.
194. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1155-63.
195. Trifilio S, Singhal S, Williams S, et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:451-6.
196. Krishna G, Martinho M, Chandrasekar P, et al. Pharmacokinetics of oral posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. *Pharmacotherapy.* 2007;27:1627-36.
197. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol.* 1997;15:139-47.
198. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1242-50.
199. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol.* 2001;19:253-9.
200. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis.* 2007;44:373-9.
201. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology.* 1985;157:611-4.
202. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1042-51.
203. Marr KA, Leisenring W, Bow E. Empirical versus preemptive antifungal therapy for fever during neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1138-9.

204. Weisser M, Rausch C, Droll A, et al. Galactomannan does not precede major signs on a pulmonary computerized tomographic scan suggestive of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1143-9.
205. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Cordero E, et al. Empirical antifungal therapy in selected patients with persistent febrile neutropenia. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:159-64.
206. Gamboa-G OA, Fuentes-Pachón JC, Cuervo-Maldonado SI, Gómez-Rincón JC, Castillo-Londoño JS. Análisis de costo-efectividad de estrategias de tratamiento antimicótico en pacientes con neutropenia febril persistente y tratamiento antibiótico de amplio espectro. *Value Health Regional Issues*; 2012;1(2):201-210
207. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD007394.
208. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Eng J Med*. 1999;340:764-71.
209. Falagas ME, Ntziora F, Betsi GI, et al. Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29:136-43.
210. Johansen HK, Gotzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD000969.
211. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med*. 2000;108:282-9.
212. The ADAPTE Collaboration The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0 [internet]. 2009 [citado: 20 de febrero de 2012]. Disponible en: [www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)
213. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social (MPS), Colciencias, et al. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: MPS-Colciencias; 2010.
214. Cordonnier C, Calandra T, Meunier F. Guidelines from the First European Conference on Infections in Leukaemia: ECIL-1. *EJC Supplements*. 2007;5:1-60.
215. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [internet]. 2012 [citado: 20 febrero de 2012]. Disponible en: [www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html](http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html).
216. Slocum N. Consensus conference. Assessment participatory methods toolkit. A practitioner's manual [internet]. 57, 2003 [citado: 15 septiembre de 2010]. Disponible en: [http://archive.unu.edu/hq/library/Collection/PDF\\_files/CRIS/PMT.pdf](http://archive.unu.edu/hq/library/Collection/PDF_files/CRIS/PMT.pdf).
217. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. RAND, MR-1269-DG [internet]. 2001. [citado: 15 septiembre de 2010]. Disponible en: [http://www.rand.org/pubs/monograph\\_reports/MR1269](http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269).
218. Smith-Elekes S, Weinstein MP. Blood cultures. *Infect Dis Clin North Am*. 1993;7:221-34.
219. Bates DW, Cook EF, Goldman L, et al. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Int Med*. 1990;113:495-500.

220. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:444-65.
221. Washington JA. Collection, transport, and processing of blood cultures. *Clin Laborat Med.* 1994;14:59-68.
222. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Int Med.* 1993;119:270-2.
223. Weinstein M, Reller LB, Murphy JR, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and Epidemiologic Observations. *Oxford J.* 1983;5:35-53.
224. Herwaldt LA, Geiss M, Kao C, et al. The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures. *Clin Infect Dis.* 1996;22:14-20.
225. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis.* 1997;24:584-602.
226. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813-21.
227. Khoo SH, Bond J, Denning DW. Administering amphotericin B--a practical approach. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33:203-13.
228. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, et al. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis.* 2003;7:415-25.
229. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ.* 2001;322:579-82.



## Anexos

### Anexo 1. Declaración de conflictos de interés de la guía

Se declararon los conflictos de interés de acuerdo a las categorías expresadas en el manual para el desarrollo de guías del Ministerio de la Protección Social (213). Los conflictos económicos personales fueron evaluados acorde con si eran específicos para el investigador y las tecnologías discutidas en la guía.

El análisis de todos los tipos de conflicto derivó en una recomendación de a) participación, b) participación selectiva o, c) no participación previa declaración verbal y pública de la existencia del correspondiente conflicto.

En la tabla A1 se listan los conflictos de interés declarados durante el desarrollo de la guía. Ninguno de los participantes fue excluido del consenso.

**Tabla A1. Declaración de conflictos de interés**

Asistente	Interés económico personal	Interés económico personal de un familiar	Interés económico no personal	Interés no económico personal
Álvaro Arango	Wyeth, Pfizer, Merck S&D	—	—	—
Carlos Humberto Saavedra	Pfizer, Bayer	—	—	—
Ernesto Martínez Buitrago	Schering-Plough, Pfizer, Novartis	—	—	—
Jorge Alberto Cortés	Pfizer, Merck S&D	—	Pfizer, Merck S&D	Pfizer, Merck S&D
Julio César Gómez	Pfizer, Bayer	—	—	Pfizer
Myriam Rodríguez	Bristol, Roche, Jansen, Pfizer	—	—	—
Surella Acosta Preciado	Pfizer	—	—	—

## Anexo 2. Calificación de los desenlaces de interés para la guía

Tabla A2. Calificación de desenlaces para las preguntas de la guía

Id	Preguntas	Desenlace	Calificación del desenlace	Interpretación
1	¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico de infecciones bacterianas en pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años con neutropenia febril de alto riesgo?	Sensibilidad	9	Crítico
		Especificidad	9	Crítico
		VPP	9	Crítico
		VPN	9	Crítico
2	¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico de infecciones micóticas en pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años con neutropenia febril de alto riesgo?	Sensibilidad	9	Crítico
		Especificidad	9	Crítico
		VPP	9	Crítico
		VPN	9	Crítico
3	¿Cuál es la mejor estrategia para la profilaxis antibiótica en pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años?	Mortalidad por toda causa después de terminada la profilaxis.	8	Crítico
		Mortalidad atribuible a infección después de 30 días de terminada la profilaxis.	8	Crítico
		Porcentaje de pacientes que desarrolla neutropenia febril.	8	Crítico
		Porcentaje de infección clínicamente documentada.	8	Crítico
		Emergencia resistencia bacteriana.	7	Importante
		Porcentaje de infección microbiológicamente documentada.	8	Crítico
4	¿Cuál es la mejor estrategia para el tratamiento antibiótico empírico en pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años?	Mortalidad por toda causa después de terminada la profilaxis.	9	Crítico
		Mortalidad atribuible a infección después de 30 días de terminada la profilaxis.	9	Crítico
		Falla terapéutica: muerte; persistencia, recurrencia o empeoramiento de los signos y síntomas de la infección, cualquier adición o modificación a la intervención a realizarse.	9	Crítico
		Falla microbiológica: Falla en la erradicación del patógeno causante.	9	Crítico
		Estancia hospitalaria: Días de hospitalización secundarios a tratamiento.	9	Crítico



5	¿Cuál es la mejor estrategia para la modificación del tratamiento antibiótico en pacientes oncológicos posquimioterapia con neutropenia febril sin resolución de la fiebre después de 72 horas de inicio de tratamiento antibiótico?	Mortalidad por toda causa después de terminada la profilaxis.	9	Crítico
		Mortalidad atribuible a infección después de 30 días de terminada la profilaxis.	9	Crítico
		Falla terapéutica: muerte; persistencia, recurrencia o empeoramiento de los signos y síntomas de la infección, cualquier adición o modificación a la intervención a realizarse.	9	Crítico
		Falla microbiológica: Falla en la erradicación del patógeno causante.	9	Crítico
		Estancia hospitalaria: Días de hospitalización secundarios a tratamiento	9	Crítico
6	¿Cuál es la mejor estrategia para la profilaxis antimicótica en pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años?	Desarrollo de infección fúngica invasiva probable/ demostrada.	9	Crítico
		Mortalidad por toda causa después de terminada la profilaxis.	9	Crítico
		Mortalidad atribuible a infección después de 30 días de terminada la profilaxis.	9	Crítico
		Emergencia de resistencia antimicótica.	9	Crítico
		Emergencia de otros hongos filamentosos.	9	Crítico
7	¿Cuál es la mejor estrategia para el tratamiento antimicótico empírico vs. anticipado en pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años?	Mortalidad por toda causa después de terminada la profilaxis.	9	Crítico
		Mortalidad atribuible a infección después de 30 días de terminada la profilaxis.	9	Crítico
		Falla terapéutica: muerte; persistencia, recurrencia o empeoramiento de los signos y síntomas de la infección, cualquier adición o modificación a la intervención a realizarse.	9	Crítico
		Falla microbiológica: Falla en la erradicación del patógeno causante.	9	Crítico
		Estancia hospitalaria: Días de hospitalización secundarios a tratamiento.	9	Crítico
		Eventos adversos al tratamiento.	9	Crítico

### Anexo 3. Búsqueda de guías de práctica clínica

Se realizó una búsqueda acorde con cada base de datos, adaptando los términos y estrategias a la dinámica de cada buscador.

#### Estrategia de búsqueda en MEDLINE

Search (((((((((((fever\* AND ME)) OR ((febrile))) OR ((infection\* AND ME))) OR ((infect\*))) OR ((sepsis\* AND ME)))) AND (((((((neutropenia\* AND ME)) OR ((neutropen\*))) OR ((neutropaen\*))) OR ((granulocytopen\*))) OR ((granulocytopaen\*))) OR ((leukopen\*))) OR ((leukopaen\*)))) AND (((intravenous)) OR ((parenteral)))) AND (((((((antibiotics\* AND ME)) OR ((antibiot\*))) OR ((antimicrob\*))) OR ((anti-microb\*))) OR ((antibact\*))) OR ((anti infective agents\* AND ME)))) NOT ((decontamination\* AND ME))) AND (((((((Guideline[Publication Type])) OR ((“guidelines”[All Fields])) OR ((“practice guidelines”[All Fields])) OR ((“congresses”[All Fields])) OR ((“consensus development conference”[All Fields])) OR ((“consensus”[All Fields])) OR ((“clinical conference”[All Fields]))))

## Estrategia de búsqueda por tópico central: Neutropenia febril

((fever\*)OR(febr\*)OR(FEVER)OR("Fever"[Mesh]))AND((neutropeni\*)OR(granulocytopeni\*)OR("Neutropenia"[Mesh])OR("Agranulocytosis"[Mesh])OR(leukopaen\*)OR(leukopen\*)OR(neutropaen\*)OR(neutropenia\*))

## Estrategia de búsqueda por tipo de estudio: Guías de práctica clínica

(practice guideline[pt]) OR (guidelines[mh]) OR (practice guidelines[mh]) OR (guideline\*[ti]) OR (protocols[mh]) OR (consensus development conferences[MESH]) OR (recommend\*[ti]) OR (consensus[ti]) OR (clinical[ti] AND protocol\*[ti]) OR (medical[ti] AND protocol\*[ti])

## Resultados

Se describen en la tabla A3 los términos de búsqueda, resultados y particularidades de la búsqueda en cada una de las fuentes empleadas:

**Tabla A3. Resumen de búsqueda en cada fuente consultada según tipo de desarrollador**

Tipo de base	Nombre base de datos	Hallazgos	Términos y comentarios	
Bases de datos genéricas y meta buscadores	Pubmed	29	términos de Cochrane y GPC	
	Pubgle	37	"febrile neutropenia"	
	Pubgle plus	45	"febrile neutropenia"	
	TRIPdatabase		55	Guías de Norteamérica
			30	Europa
			4	Otras
	Excelencia clínica	0	"febrile neutropenia"	
Organismos compiladores, registros o Clearinghouse	National Guidelines Clearinghouse	29	"febrile neutropenia"	
	CMA infobase	0	"febrile neutropenia"	
	National Library of Health	0	"febrile neutropenia"	
	Guía Salud	4	"neutropenia febril"	
	Agency for Healthcare Research and Quality	11	"febrile neutropenia"	
	American College of Physicians	18	"febrile neutropenia"	
	Cancer Care Ontario	168	"febrile neutropenia"	
	ICSI Health Care Guidelines	0	"febrile neutropenia"	
	NHMRC (National Health and Medical Research Council) Guidelines group	11	"febrile neutropenia"	
	New Zeland Guidelines Group	0	"febrile neutropenia"	
	RCP (Royal College of Physicians) Guidelines	0	"febrile neutropenia"	
	SIGN (Scottish Intercollege Guidelines Network)	2	"febrile neutropenia"	
	Singapore MoH Guidelines Project	1	"febrile neutropenia"	
	Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research	1	"febrile neutropenia"	
	Fisterra	0	"neutropenia febril"	

Agencias y otros centros	Ministerio de salud de Chile	10	“neutropenia febril”
	Guidelines International network	0	“febrile neutropenia”
	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Andalucía	0	“neutropenia febril”
	OSTEBA	1	“neutropenia febril”
	Centro Cochrane Iberoamericano	0	“neutropenia febril”

## Anexo 4. Calidad de las guías de práctica clínica

En la tabla 18 se resumen los puntajes por dominio de la calificación de guías de práctica clínica:

**Tabla A4. Resumen de los puntajes por dominio de la calificación de guías de práctica clínica**

DELBI		AGIHO (%)	IDSA (%)	ECIL-1 (%)	NCCN (%)	Asia Pacifico (%)	BCSH (%)	Chilena (%)	BCSH (%)
Dominio 1	Propósito y alcance	70,4	69,4	93,7	83,3	81,5	77,8	85,2	59,0
Dominio 2	Participación de interesados	33,3	47,9	54,8	43,8	55,6	33,3	30,6	58,0
Dominio 3	Rigor metodológico en el desarrollo	1,6	41,7	87,8	57,1	14,3	64,3	25,4	61,0
Dominio 4	Claridad y presentación	50,0	68,8	86,9	85,4	72,2	87,5	80,6	83,0
Dominio 5	Aplicabilidad general	0,0	33,3	19,0	2,8	7,4	11,1	0,0	22,0
Dominio 6	Independencia editorial	50,0	16,7	61,9	50,0	33,3	33,3	5,6	75,0
Dominio 7	Aplicabilidad al sistema colombiano de salud	24,1	52,8	56,3	55,6	46,3	58,3	44,4	49,0
Dominio 8	Rigor metodológico del desarrollo cuando se usaron guías existentes	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

## Anexo 5. Matriz de recomendaciones de las guías evaluadas

Tabla A5. Cobertura por preguntas de las guías seleccionadas para el proceso de adaptación:

Sumario de Contenido	ECIL-1zz	NCCN	IDSA	BCSH	Conclusión
P1: Dx. bacterias	No responde	Responde parcialmente	No responde	No responde	Búsqueda primarios
P2: Dx. hongos	No responde	No responde	Responde parcialmente	Si responde	Actualización BCSH
P3: Profilaxis antibiótica	Si responde	Si responde	Responde parcialmente	No responde	Adaptación ECIL
P4: ATB empírico	Si responde	Responde parcialmente	Si responde	No responde	Adaptación ECIL
P5: Modificación ATB	Si responde	Responde parcialmente	Si responde	No responde	Adaptación ECIL
P6: Profilaxis antimicótica	Si responde	Responde parcialmente	No responde	Si responde	Adaptación ECIL + BCSH
P7: Antimicótico empírico	No responde	Responde parcialmente	No responde	Si responde	Actualización BCSH

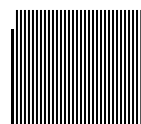
**Pauta:**



Si responde



No responde



Responde parcialmente

## Anexo 6. Búsqueda de estudios primarios

Se realizó búsqueda de estudios primarios para la pregunta: ¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico de infecciones bacterianas en pacientes oncológicos posquimioterapia, mayores de 15 años, con neutropenia febril de alto riesgo?

- P** pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años con neutropenia febril de alto riesgo con infecciones bacterianas.
- I** Diagnóstico
- C** N/A
- O** Diagnóstico
- S** Pruebas diagnósticas

*Base de datos:* Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1950 to Present>

Estrategia de búsqueda:

1. exp Neutropenia/ (12737)
2. Neutropeni\*.mp. (26837)
3. exp Bacterial Infections/ (618020)
4. (Bacteria\* adj3 Infection\*).mp. (86372)
5. exp Neoplasms/ (2108468)
6. (cancer\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or malignan\* or tumor\* or tumour\* or neoplasm\*).mp. (2278994)
7. (1 or 2) and (3 or 4) and (5 or 6) (1876)
8. (sensitiv: or diagnos:).mp. or di.fs. (3163477)
9. 7 and 8 (636)

*Base de datos:* Ovid EMBASE Classic+EMBASE <1947 to 2010 April 13>

Estrategia de búsqueda:

1. exp neutropenia/ or exp febrile neutropenia/ (44454)
2. Neutropeni\*.mp. (48677)
3. exp bacterial infection/ (435823)
4. (Bacteria\* adj3 Infection\*).mp. (90985)
5. exp neoplasm/ (1979736)
6. (cancer\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or malignan\* or tumor\* or tumour\* or neoplasm\*).mp. (2046854)
7. (1 or 2) and (3 or 4) and (5 or 6)
8. di.fs. (1500822)
9. predict.:tw. (575259)
10. specificity.tw. (230614)
11. or/8-10 (2131726)
12. 7 and 11 (856)

*Base de datos:* LILACS - Latin American and Caribbean Health Sciences + MEDCARIB - Caribbean Health Sciences Literature

Estrategia de búsqueda:

1. [mh]"bacterial infections" (54698)
2. [mh]"neutropenia" (12915)
3. [mh]"neoplasms" (192226)
4. 1 and 2 and 3 (298)
5. [mh]"diagnostic" (89)
6. 5 and 1 (0)

*Base de datos:* EBSCO Host CINAHL Plus

Estrategia de búsqueda:

1. (MH "Neutropenia") (1398)
2. TX Neutropeni\* (2495)
3. (MH "Bacterial Infections+") (43844)
4. TX Bacteria\* Infection\* (6005)
5. (MH "Neoplasms+") (152559)
6. TX (cancer\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or malignan\* or tumor\* or tumour\* or neoplasm\*) (193285)
7. (S1 or S2) and (S3 or S4) and (S5 or S6) (140)
8. (MH "Sensitivity and Specificity") (24731)
9. TX sensitivity (49875)
10. TX specificity (29758)
11. TX pre-test probability (21)18 7 and 17 (29)
12. TX pretest probability (137)
13. TX post-test probability (29)
14. TX predictive value\$ (17053)
15. TX likelihood ratio\$ (546)
16. TX Diagnostic Accuracy (1567)
17. S8 or S9 or S10 or S11 or S12 or S13 or S14 or S15 or S16 (63481)
18. 7 and 17 (29)

*Base de datos:* All EBM Reviews - Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE, CCTR, CMR, HTA, and NHSEED

Estrategia de búsqueda:

1. 1 exp Neutropenia/ (1215)
2. Neutropeni\*.mp. (3707)
3. exp Bacterial Infections/ (12174)
4. (Bacteria\* adj3 Infection\*).mp. (4959)
5. exp Neoplasms/ (38042)
6. (cancer\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or malignan\* or tumor\* or tumour\* or neoplasm\*).mp. (68168)
7. (1 or 2) and (3 or 4) and (5 or 6) (301)
8. (sensitiv: or diagnos:).mp. or di.fs. (94607)
8. 7 and 8 (87)

## Anexo 7. Toma de la muestra para hemocultivo (218-225)

### Condiciones para la toma de la muestra de sangre

La muestra debe ser tomada por personal de enfermería calificado o por las bacteriólogas y auxiliares previamente entrenados, cumpliendo con los requisitos que se relacionan a continuación, observando y aplicando las medidas de bioseguridad (higienización de las manos, uso de tapabocas, guantes y gafas protectoras).

### Preparación de la piel

Para evitar la contaminación de los hemocultivos con flora normal de la piel, es indispensable una correcta preparación de la misma antes de tomar la muestra de sangre.

Se identifica la vena de la cual se va a tomar la muestra, se realiza la palpación de la misma y, en una área de más o menos 5 cm de diámetro, alrededor del sitio en donde se va a realizar la punción, se efectúa la asepsia y antisepsia con un jabón antiséptico (yodopovidona o gluconato de clorhexidina al 2-4%), de manera concéntrica de adentro hacia fuera. Se espera un minuto para que el antiséptico se seque y ejerza su acción residual.

Para realizar la punción y la inoculación en las botellas de hemocultivos se deben utilizar guantes estériles.

### Volumen de la muestra

Actualmente se considera una de las variables más críticas para aumentar la sensibilidad de los hemocultivos. Dado que la mayoría de las bacteriemias son de baja magnitud (< 1 a 10 microorganismos por UFC/ml), a mayor volumen de muestra, se aumenta la sensibilidad. Se sabe que por cada ml adicional de muestra que se inocular en la botella, aumenta la probabilidad de positividad entre un 2 a 5%. Es por esto que la recomendación es obtener el máximo volumen de sangre que la botella de medio de cultivo sea capaz de contener, manteniendo la relación de 1:5 a 1:10 entre la muestra de sangre y el volumen de medio de cultivo. Para la gran mayoría de los sistemas automatizados, este volumen es de 10 ml para adultos y de 3 a 5 ml para niños. Igualmente, se remite al lector a la respuesta de la pregunta 1, del apartado Recomendaciones, de esta guía, en relación con el volumen de sangre que se recomienda.

Debido a que el fabricante de los medios de hemocultivos no garantiza la esterilidad del tapón de goma, antes de inocular la sangre en la botella del hemocultivo el tapón de goma se debe descontaminar con una solución antiséptica, esperar a que esta se seque, y luego sí, introducir la muestra de sangre mediante punción a través del tapón de goma. Aunque existe controversia respecto al cambio de aguja antes de inocular la muestra en la botella, un metaanálisis reciente demuestra que el cambio de aguja disminuye el porcentaje de contaminación. En la figura A1 se muestra un medio de cultivo antes y después de la inoculación de una muestra de sangre, para cultivo.

Figura A1. Fotografía de medio de cultivo para aerobios sin y con muestra de sangre para cultivo





## Número de hemocultivos

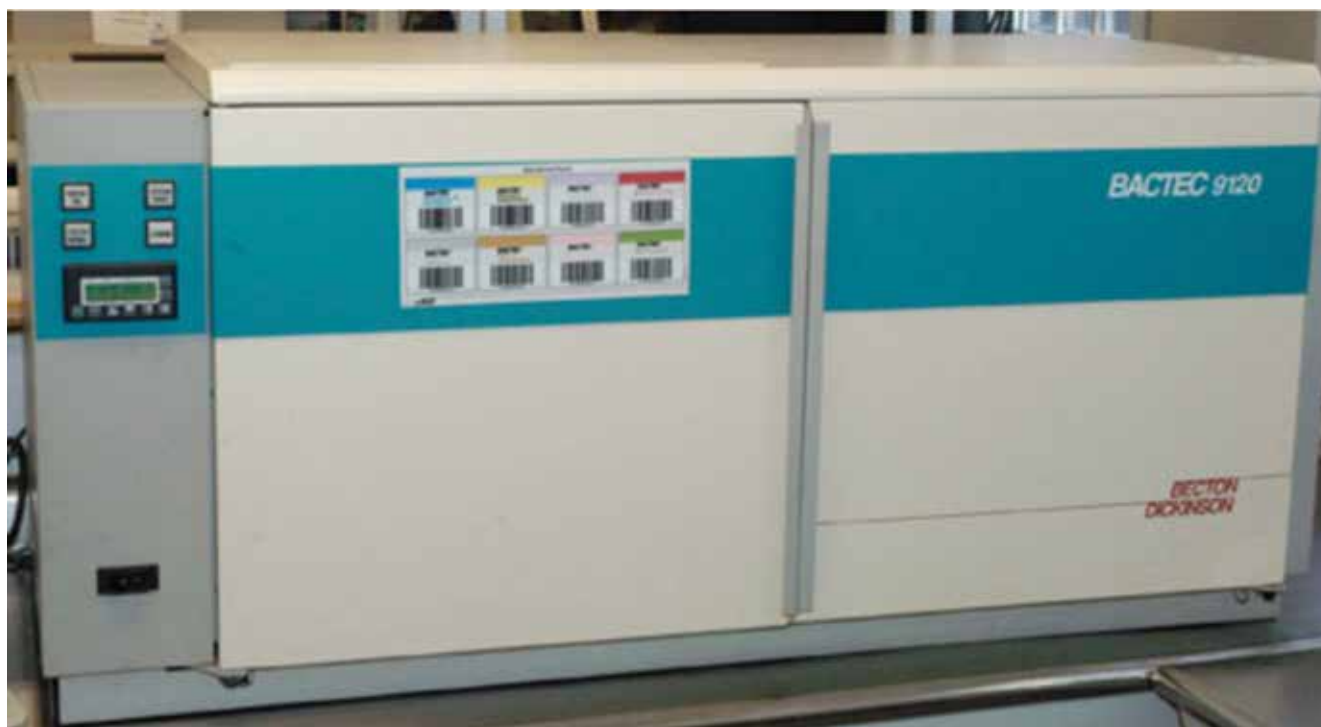
Para el diagnóstico microbiológico del paciente neutropénico febril se recomienda la toma de dos hemocultivos como ya se presentó en la pregunta 1, del apartado Recomendaciones de esta guía. Sin embargo la toma de 2 a 3 hemocultivos en un período de 24 horas, ha demostrado que en un episodio de bacteremia la positividad de uno, dos y tres hemocultivos corresponde a 80%, 90% y 99% respectivamente. La obtención de 2 a 3 hemocultivos en 24 horas no sólo aumenta la probabilidad de recuperar las bacterias a partir de la sangre, sino que también permite diferenciar una bacteriemia verdadera de una contaminación.

## Procesamiento para hemocultivos en el laboratorio

En la actualidad se dispone de diferentes métodos de procesamiento de las muestras de sangre para hemocultivos, los cuales tienen distintos rendimientos en cuanto a sensibilidad y rapidez en la detección de las bacterias en la muestra examinada. En general existen tres tipos de sistemas para el procesamiento del cultivo de la sangre:

- El manual o convencional
- El semiautomatizado: conocido como lisis-centrifugación
- Automatizado (Fig A2)

Figura A2. Sistema automatizado



Los sistemas automatizados consisten en aparatos electrónicos que tienen modernos sistemas de detección microbiana, mantienen los medios de cultivo con la muestra en estudio en agitación constante y tienen celdas aptas para la colocación de las botellas. Las botellas tienen diversos medios de cultivo para la identificación y aislamiento de aerobios, anaerobios, hongos, micobacterias y además tienen resinas que capturan algunos antibióticos (Fig A.3, A4). Estas botellas se incuban y mediante la detección de productos del metabolismo bacteriano (CO<sub>2</sub>) a través de técnicas radiométricas, espectrofotométricas, fluorométricas y/o colorimétricas; cuando se presenta crecimiento bacteriano, mediante el sistema de alarma visual y sonora (Fig A5) que está integrado al equipo, se puede identificar rápidamente cuál es la botella en la que se detecta dicho crecimiento (Fig A6). El sistema consta adicionalmente de un hardware computarizado que permite relacionar las mediciones con índices y/o gráficas de crecimiento microbiano que dan un aviso cuando la detección sobrepasa un punto de corte. Cuando el aparato indica que hay crecimiento bacteriano se descarga la botella correspondiente y se realiza una tinción de Gram, lo que permite dar un informe rápido al clínico.

La implementación de sistemas automatizados de hemocultivos con monitoreo sensible y continuo y con agitación constante, ha favorecido la detección rápida con disminución del tiempo de respuesta, y aumento de la sensibilidad de los hemocultivos, lo que permite un uso más racional y certero de la terapia antimicrobiana. Sin embargo, el impacto clínico no ha sido fácil de evaluar, ya que depende del juicio clínico y de la interpretación que el médico haga del informe microbiológico definitivo. En general, se acepta que no existe un método que sea óptimo para todos los microorganismos. Por lo tanto, la elección del método depende del tipo de paciente, de la sospecha clínica del agente etiológico, del uso de antibióticos, de la disponibilidad económica y de los criterios administrativos y técnico-científicos de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud.

**Figura A3. Ejemplos de medios de cultivo para sistemas automatizados**



**Figura A4. Medio de cultivo para hongos**



**Fig A5. Fotografía de botella de hemocultivo positiva para crecimiento microbiano identificada con alarma luminosa.**



**Fig A6. Ejemplos de botellas de hemocultivos positivos.**



## Anexo 8.1. Criterios IFICG-MSG/EORTC

(Invasive Fungal Infection Cooperative Group/Mycoses Study Group /European Organization for Research and Treatment of Cancer) (226)

**Tabla A6. Criterios para la definición de aspergilosis pulmonar invasora**

Aspergilosis invasiva (Consenso EORTC-NIAID)	
Infección fúngica invasiva probada, invasión tisular.	<p>Presencia por histopatología o citología de hifas tabicadas, procedentes de biopsia o aspiración con aguja, con evidencia (microscópica o por imagen) de daño tisular asociado.</p> <p>Cultivo positivo para <i>Aspergillus</i>, procedente de una muestra obtenida por procedimiento estéril, de localización anatómica habitualmente estéril, en donde existen datos clínicos o radiológicos compatibles (se excluye lavado broncoalveolar, orina y mucosas).</p> <p>Hemocultivos positivos para <i>Aspergillus</i> se interpretan como contaminación.</p>
Infección fúngica invasiva probable	<p>Debe cumplir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Un criterio de factor de riesgo del hospedero, más</li> <li>Un criterio micológico, más</li> <li>Un criterio clínico mayor o dos criterios clínicos menores compatibles con infección.</li> </ul>
Infección fúngica invasiva posible	<p>Debe cumplir al menos con</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Un criterio de factor de riesgo del hospedero, más</li> <li>Un criterio clínico más</li> <li>criterio micológico ausente</li> </ul>

## Factores del hospedero

- Recuento de neutrófilos absolutos menor de 500/mm<sup>3</sup>, mayor de 10 días, temporalmente relacionado con el inicio de la infección fúngica.
- Receptor de trasplante alogénico de células progenitoras.
- Uso prolongado de corticosteroides en dosis mínima de 0,3 mg/kg/día de prednisona por más de tres semanas.
- Tratamiento con otros inmunosupresores de células T:
  - Ciclosporina
  - Bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa.
  - Anticuerpos monoclonales específicos (por ejemplo, alentuzumab).
  - Análogos de nucleósidos durante los últimos 90 días.
- Inmunodeficiencia severa hereditaria (enfermedad granulomatosa crónica o inmunodeficiencia combinada severa).

## Criterios micológicos (citología, directo por microscopía o cultivo)

- Micelios en esputo, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial o aspirado de senos paranasales, por lo menos con uno de los siguientes hallazgos:
  - Presencia de micelios
  - Recuperación por cultivo de un moho
- Pruebas indirectas (detección de antígeno de partes de la pared del hongo).
- Galactomanano positivo en plasma, suero, lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo.
- $\beta$  D Glucano positivo en suero que indique infección fúngica invasiva.

Tabla A7. Criterios clínicos

Diagnóstico topográfico	
Infección de vías respiratorias inferiores. Presencia de uno de los tres hallazgos positivos en la TAC.	Signo del halo Signo del aire creciente o de la media luna Cavitación sin consolidación aérea (excluyendo <i>Mycobacterium</i> , <i>Legionella</i> o <i>Nocardia</i> )
Infección rinosinusal. Evidencia radiológica de invasión, por la presencia de uno de los tres hallazgos.	Erosión Extensión por contigüidad Destrucción de la base del cráneo
Infección del sistema nervioso central. Uno de los dos signos.	Lesión focal por imagen Realce meníngeo en la tomografía o en la resonancia nuclear magnética
Traqueobronquitis Úlcera, nódulo, pseudomembrana, placa o costra traqueobronquial en la broncoscopia	

Fuente: Adaptado de De Pauw, et al., 2008 (226).

## Anexo 8.2. Investigación de infección micótica de senos paranasales en pacientes con malignidades hematológicas (MH) (35)

- Todas las muestras bacteriológicas deberían ser investigadas para hongos en pacientes con MH.
- Tomar biopsia de todas las lesiones sospechosas, siempre que sea posible.
- Las pruebas de ELISA o Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de Lavado broncoalveolar (LBA) pueden ser superiores a las pruebas realizadas en sangre.
- El LBA debe ser dirigida por TAC
- Los Centros hospitalarios que atienden pacientes de alto riesgo necesitan:
- Acceso rápido a TAC
- ELISA de hongos y/o PCR de rutina

Fuente: Adaptado de Prentice, et al., 2010 (35)

## Anexo 8.3. Factores de riesgo para el desarrollo de IMI (35)

Factor de Riesgo	Candida	Aspergillus
Neutropenia	+	+
Esteroides	+	+
Enfermedad injerto contra hospedero (EICH)	+	+
Catéter intravascular	+	-
Infección bacteriana	+	+
Antimicrobianos	+	+
Profilaxis inadecuada	+	+
Infección por Citomegalovirus	-	+
Colonización Mucosas	+	+
Construcciones en el Edificio	-	+

Fuente: Adaptado de Prentice, et al., 2010 (35)

## Anexo 8.4. Diagnóstico microbiológico convencional de las IMI (41)

### 8.4.1 Examen microscópico directo

Siempre es recomendable la realización de los exámenes microscópicos directos en aquellos pacientes con alto riesgo de IMI. La observación microscópica de los especímenes clínicos, puede detectar la presencia de elementos fúngicos a partir de preparaciones en fresco, hidróxido de potasio (KOH) o mediante coloraciones microbiológicas como Gram, Giemsa, que son lo suficientemente característicos como para diagnosticar la etiología micótica (incluyendo el diagnóstico de *Pneumocystis jirovecii*).

El principal inconveniente del examen microscópico directo de las muestras clínicas es su baja sensibilidad; por lo que un examen microscópico negativo nunca excluye la infección. Por otro lado, también carece de la especificidad deseada, pues ciertas estructuras o artefactos pueden confundirse con elementos fúngicos.

El uso de tinciones histopatológicas como H&E o Gomori mejora el nivel diagnóstico, y discrimina la capacidad de invasión tisular (que no tienen las coloraciones microbiológicas) e incluso diagnostica la IMI; sus principales desventajas son: su incapacidad, en la mayoría de los casos, para identificar el hongo a nivel de especie, la imposibilidad de hacer una correcta distinción entre otros hongos filamentosos (por ejemplo *Penicillium spp* y *Scedosporium spp.*) y el lograr establecer la implicación del *Aspergillus spp.* como agente causal de la IMI, cuando sus características morfológicas son atípicas o inespecíficas.

### 8.4.2 Cultivo micológico

El cultivo es un paso esencial y necesario en el diagnóstico de las IMI, además, permite aislar el agente etiológico para una correcta identificación, llevar a cabo estudios de sensibilidad antimicótica y realizar los estudios epidemiológicos.

Los hongos no son especialmente exigentes y existen muchos medios útiles para su cultivo, algunos selectivos para el aislamiento primario de hongos potencialmente patógenos. En la práctica diaria, las necesidades suelen cubrirse con los medios de cultivo como el agar sabouraud dextrosa (SAB), y siempre es aconsejable sembrar más de un medio de cultivo; en ciertas situaciones, puede estar indicada la utilización de medios específicos para el aislamiento de determinados hongos como *Malassezia*, *Cryptococcus* u hongos dimórficos patógenos primarios.

Debe tenerse presente, que muchos de los hongos causantes de infecciones tienen un crecimiento lento, por ello, los cultivos deben incubarse como mínimo cuatro o seis semanas antes de considerarlos negativos, aunque en algunos casos, como ante una sospecha una histoplasmosis, la incubación puede prolongarse hasta 12 semanas.

Aunque los hongos filamentosos pueden recuperarse en la mayoría de medios de cultivo de rutina, tanto sólidos como líquidos (por ejemplo, agar sangre, agar chocolate, caldo cerebro corazón (BHI, por sus siglas en inglés), se debe incluir un medio de cultivo selectivo, como el agar SAB, en el momento de la siembra inicial ante la sospecha clínica de IMI asociada a estas especies micóticas. La desventaja principal de los cultivos es el tiempo de crecimiento fúngico, que está genéticamente determinado y puede tardar varios días, lo que presenta diferencias entre las especies y requiere de la experticia necesaria para la identificación de las diferentes especies. La capacidad de crecer a 37°C, diferencia las posibles especies patógenas de los mohos saprófitos ambientales.

No debe desecharse ningún cultivo sin completar el periodo de incubación, aunque se haya aislado un posible patógeno, ya que podría tratarse de un contaminante o de una colonización, lo que podría ocasionar que las colonias del verdadero agente causal todavía no fueran evidentes.

La interpretación del resultado de los cultivos siempre debe asociarse a la situación clínica del paciente.

### 8.4.3 Identificación del agente etiológico

La identificación de los hongos permite su clasificación taxonómica, la posibilidad de realizar estudios epidemiológicos y plantear estrategias terapéuticas adecuadas y oportunas.

La identificación del agente etiológico se basa esencialmente en la morfología macroscópica de las colonias, sus características bioquímicas y la morfología microscópica, aunque una vez aislado el hongo, los procedimientos de identificación dependerán de si se trata de una especie levaduriforme, un hongo filamentosos o un hongo dimórfico patógeno primario.

La identificación de los hongos levaduriformes se puede llevar a cabo atendiendo a criterios morfológicos, bioquímicos, inmunológicos o genéticos. Los criterios morfológicos pueden ser, a su vez, macro o microscópicos; para la identificación de la mayor parte de las especies de levaduras deben utilizarse técnicas basadas en la asimilación de



diferentes fuentes de carbono o nitrógeno (auxonograma), que se realizan sobre un medio sintético base. Existen sistemas semiautomáticos como API 20 C AUX® (bioMérieux), API ID32C® (bioMérieux), Vitek® (bioMérieux), Micronaut-*Candida* System®28, y sistemas automáticos como Vitek 2® (bioMérieux), Biolog YT MicroPlate® (Biolog), y Rapid Yeast Identification Panel MicroScan® (Dade Behring).

La identificación de los hongos filamentosos se realiza con base en la morfología macroscópica de las colonias y, especialmente, con el examen microscópico de sus estructuras de reproducción generalmente asexuadas; un inconveniente importante, radica en el hecho, de que dichas estructuras suelen tener un desarrollo lento, y suelen aparecer al cabo de varios días o semanas de incubación. Las características metabólicas suelen ser de escasa ayuda para la identificación de los hongos filamentosos, con la excepción de las llamadas levaduras negras.

Para la identificación de los hongos dimórficos patógenos primarios, es deseable demostrar tanto la fase levaduriforme como la fase filamentosa, aunque se han desarrollado técnicas alternativas para demostrar mediante anticuerpos específicos la producción de sus exoantígenos solubles.

#### Anexo 8.4.4. Recomendaciones sobre las técnicas convencionales de diagnóstico de la IMI

- Toma adecuada de muestras siguiendo procedimientos habituales.
- Remisión al laboratorio en menos de dos horas. Si no es posible, conservar a 4 °C.
- Realizar siempre un examen microscópico microbiológico e histopatológico.
- Cultivar en varios medios de cultivo, incluyendo medios selectivos.
- Los medios de cultivo diferenciales son útiles para algunas especies de *Candida*.
- Debe identificarse la especie de todas las cepas clínicas causantes de infección.
- Los criterios morfológicos y bioquímicos identifican la mayor parte de las cepas clínicas.
- La identificación molecular de las cepas clínicas debe utilizarse en casos seleccionados y realizarse en centros de referencia.

Fuente: Adaptado de Ayats, et al., 2011 (41)

#### Anexo 8.5. Recomendaciones para el uso de pruebas de sensibilidad antimicótica

- Cepas procedentes de infecciones invasoras.
- Cepas procedentes de enfermos inmunodeprimidos.
- Cepas procedentes de enfermos con fracaso terapéutico.
- Fungemias asociadas a un brote específico.
- Cepas procedentes de enfermos que han recibido profilaxis.
- Cepas pertenecientes a especies poco frecuentes.
- Estudios epidemiológicos.
- Fuente: Adaptado de Ayats, et al., 2011 (41)

#### Anexo 8.6. Detección de antígenos circulantes mediante la detección de galactomanano (GM) de *Aspergillus* (26,35,41)

El GM es un hetero-polisacárido termoestable presente en la pared celular de la mayoría de especies de *Aspergillus* y *Penicillium*, actualmente se utiliza un ELISA de doble captura que emplea un anticuerpo monoclonal de rata EBA-2 dirigido contra las cadenas laterales de 1-5 D-Galactofuranósido del GM de *Aspergillus*, que es utilizado como captor y detector del antígeno.

La prueba comercial se denomina Platelia *Aspergillus*® (Bio-Rad, Marnes-La-Coquette, Francia); se puede utilizar en suero y LBA, aunque también puede utilizarse en tejido y fluidos corporales como LCR, líquido peritoneal, orina y líquido pericárdico, aunque no existen suficientes datos para demostrar la validez de su medición en este tipo de muestras.

Es una técnica sencilla, reproducible y rápida, y se considera el principal método serológico capaz de mejorar el diagnóstico de la infección tanto en precocidad como en especificidad, siendo útil para la selección de los pacientes y la vigilancia de la terapia antimicótica. Estudios realizados establecen que los títulos de GM son proporcionales a la carga fúngica en tejido, y sus niveles parecen tener importancia pronóstica, por la disminución de dichos niveles con la adecuada terapia antifúngica.

El límite de detección es de 0,5-1 ng/ml y se considera que la prueba es positiva cuando se obtienen al menos dos determinaciones consecutivas positivas.

La sensibilidad clínica del ELISA-GM es muy variable, con un rango de entre 29-100%, y hay muchas razones para este tipo de resultados. En primer lugar, la variación de acuerdo al tipo de paciente y la enfermedad subyacente, ya que en pacientes profundamente inmunocomprometidos, se informa de una sensibilidad superior al 90%, mientras que en otros contextos clínicos, por ejemplo en enfermedad granulomatosa crónica y trasplante de órganos sólidos la sensibilidad suele ser más baja. En segundo lugar, la evidencia sugiere que la terapia antifúngica concomitante lleva a una disminución de la sensibilidad. La ausencia de muestras seriadas disminuye el porcentaje de sensibilidad; se recomienda un muestreo bisemanal, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos de alto riesgo.

La especificidad clínica del ELISA-GM en general es mayor del 90%, esta especificidad suele ser más baja en recién nacidos y niños pequeños, posiblemente debido a la ingesta exógena de GM (en alimentos y agua) o por la traslocación intestinal inmadura o dañada. Los antibióticos representan una fuente adicional de galactomanano y compromete la especificidad clínica; por lo que se deben tener en cuenta los resultados falsos positivos y falsos negativos

## Falsos positivos de la prueba ELISA-GM (36)

- Administración concomitante de algunos beta-lactámicos (ampicilina, amoxicilina/clavulonato/piperacilina/tazobactam).
- Reactividad cruzada con otros hongos diferentes a *Aspergillus* (*Penicillium marneffeii*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon sp*).
- Reacción cruzada con transfusión de sangre o suero antiglobulina.
- Ciclofosfamida.
- Mucositis.
- Dietas pediátricas con base en leche, suplementos dietarios a base de proteínas de soya y en neonatos con la bacteria *Bifidobacterium bifidum*.

Fuente: Adaptado de Mikulska, et al., 2009 (36)

## Falsos negativos de la prueba ELISA-GM (36)

- Angioinvasión escasa.
- Carga fúngica baja.
- Títulos de anticuerpos altos.
- Uso profiláctico o dirigido de antifúngicos.

Fuente: Adaptado de Mikulska, et al., 2009 (36)



## Factores que afectan el funcionamiento de la prueba ELISA-GM (36)

- Factores epidemiológicos
  - Población de pacientes
  - Estrategia de muestreo
  - Definición del resultado positivo
  - Definición de Aspergilosis Invasiva
  - Prevalencia de la Aspergilosis Invasiva
  - Umbral del punto de corte
  - Experiencia del laboratorio
  
- Factores biológicos
  - Sitios de infección
  - Especies de *Aspergillus* implicada
  - Microambiente en el sitio de infección (nutrientes, suplenia de oxígeno, pH)
  - Exposición a agentes antifúngicos
  - Configuración molecular del galactomanano liberado
  - Enfermedad de base y grado de inmunosupresión
  - Clearance Renal, metabolismo hepático
  - Presencia de ACS de galactomanano
  - Almacenamiento de la muestra
  - Pre-tratamiento de la muestra
  - Fuente: Mikulska, et al., 2009 (36).

## Anexo 8.7. Utilidad de las pruebas de ácidos nucleicos para el diagnóstico de Aspergilosis (35,41,60)

La detección de ADN fúngico en la muestra clínica es una posibilidad que está siendo estudiada en profundidad para el diagnóstico de AI aunque no existen todavía pruebas comercializadas para su realización de rutina.

Esta detección puede realizarse básicamente por dos técnicas: la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de secuencias conservadas en todos los hongos (PCR panfúngica) o de secuencias específicas de una especie concreta (PCR específica) y la utilización de sondas de ADN. En la mayor parte de los estudios hay una tendencia hacia la realización de la PCR panfúngica, que es muy sensible pero presenta una especificidad variable, de igual manera, la utilización de sondas de ADN permite un diagnóstico muy específico pero relativamente poco sensible.

La principal ventaja del uso de estos métodos es la detección de mínimas cantidades de material genético micótico, y los diversos estudios de detección de ADN o ARNm fúngico aunque prometedores, requieren mayor evaluación, y aún no es clara su utilidad como herramienta diagnóstica para AI.

Las desventajas de uso de estas técnicas, son la posibilidad de contaminación cruzada, la colonización por *Aspergillus* de las vías aéreas y los senos paranasales, lo que afectaría su especificidad. Otros problemas técnicos tienen que ver con la rigidez de pared celular

de las especies de *Aspergillus* (por lo que se requieren procedimientos fuertes para la extracción de DNA), el bajo número de hifas durante la infección sistémica, la falta de estandarización en la selección y manipulación de los especímenes clínicos, la extracción del DNA, la detección del amplicon o DNA diana, y la baja reproducibilidad interlaboratorio, los cuales producen resultados divergentes, y representan un obstáculo para el uso generalizado como método diagnóstico.

## Anexo 8.8. Uso del 1,3-β-D-Glucano (BG) para el diagnóstico de IMI (35,40,41,65,66)

El BG es un polisacárido ubicuo en la naturaleza que se encuentra principalmente en las plantas y los hongos. En estos últimos, el BG es un componente abundante de la pared celular, donde tiene una función estructural muy importante. A principios de la década de los noventa comenzó a estudiarse su utilidad como marcador de la IMI, debido a que es liberado durante la infección por la mayoría de los hongos de importancia clínica, pero no se encuentra en los mamíferos y en la mayoría de las bacterias o los virus.

Se encuentra presente en la pared celular de la mayoría de los hongos, con excepción de los géneros de Zygomycetes y las especies de *Cryptococcus*. Su característica principal es la capacidad del 1,3-β-D-Glucano de activar la cascada de coagulación de los amebocitos derivados de la hemolinfa del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus*). Existen dos métodos comerciales (Fungitec-G, Seikagaku Corp., Tokio, Japón y Fungitell™, Cape CodAssoc., East Falmouth, MA).

En un estudio prospectivo esta prueba predice la etiología fúngica en poblaciones de alto riesgo y fiebre. En estudios retrospectivos se ha utilizado en pacientes inmunosuprimidos con AI; cuando esta prueba es positiva, puede utilizarse como marcador de IMI aunque no permite identificar la especie implicada, por lo tanto, la desventaja de su uso es la incapacidad para distinguir entre diferentes especies: *Candida*, *Aspergillus*, *Trichosporon*, *Fusarium*, y *Saccharomyces*.

Aunque el umbral para los resultados positivos dependen de la prueba comercial utilizada, la sensibilidad analítica del ensayo BG está en el orden de 1 pg/ml, y el punto de corte está sobre los 60 pg/ml. No existen datos concretos de su sensibilidad clínica específicamente para infecciones por *Aspergillus spp.* y la especificidad clínica puede comprometerse por los resultados falsos positivos.

### Falsos positivos de la prueba BG (36)

- Terapia antimicrobiana concomitante (beta-lactámicos).
- Bacteremias.
- Pacientes en hemodiálisis (filtros de celulosa).
- Pacientes que reciben factores de coagulación/albumina/inmunoglobulinas.
- Sueros hemolizados.
- Especímenes contaminados (gasas para desinfección/desechos orgánicos/laboratorio polvoriento).

Fuente: Adaptado de Mikulska, et al., 2009 (36).

### Falsos negativos de la prueba BG (36)

- Zigomicosis, criptococosis, otros hongos.
- Tratamiento antifúngico

Fuente: Adaptado de Mikulska, et al., 2009 (36).

## Anexo 9. Anfotericina B deoxicolato (ANBD) (227-229)

Introducida en la clínica desde 1959, la anfotericina B (ANBD), es un antibiótico que corresponde al grupo de los polienos, por su gran tamaño estructural, con actividad fungistática o fungicida dependiendo de la concentración que alcance en suero y en tejido y de la susceptibilidad del patógeno. Su actividad microbiológica cubre una amplia gama de hongos tanto levaduras, como miceliales y dimórficos.

Su mecanismo de acción se basa en la unión al ergosterol de la membrana celular de la célula micótica alterando la permeabilidad de la misma, favoreciendo fugas del contenido citoplasmático lo cual ocasiona la muerte celular.

Debido a su relativa inestabilidad química, actualmente la anfotericina B se encuentra disponible en diferentes complejos: con deoxicolato (Fungizone®), lipídico, liposomal, dispersión coloidal. Estas preparaciones a base de lípidos se han ideado para disminuir los efectos adversos. La reconstitución, almacenamiento y administración es diferente de acuerdo a cada componente, y varía de producto a producto.

Con el complejo deoxicolato, el fabricante recomienda reconstituir el polvo en agua destilada o dextrosa en agua destilada al 5%, porque el uso de otros diluentes que contengan electrolitos puede precipitar la anfotericina B, motivo por el cual no se recomienda utilizar estas soluciones para reconstituir el medicamento. No requiere cubrir la preparación porque es estable a la luz ultravioleta hasta por 24 horas. La infusión continua en 24 horas de ANBD es mejor tolerada, es tan efectiva como la infusión en cuatro horas, disminuye la nefrotoxicidad y no aumenta la mortalidad.

A pesar de disponer de complejos diferentes al deoxicolato, la ANBD tiene ventajas que le permiten mantenerse para indicaciones clínicas, a saber: 1. Es la opción estándar para el tratamiento intratecal de la coccidioidomicosis. 2. Los otros complejos diferentes al deoxicolato tienen baja disponibilidad a nivel renal lo que puede teóricamente plantear baja efectividad para esta indicación. 3. Produce baja nefrotoxicidad en neonatos por lo que en este grupo de pacientes se podría continuar su uso. 4. Baja nefrotoxicidad en grupos específicos de pacientes, específicamente en aquellos que no reciben ciclosporina y no están críticamente enfermos; la falla renal aguda esperada en este grupo de pacientes es menor del 4%.

## Anexo 10. Consenso Nacional de Expertos (18 de noviembre de 2010)

Tabla A8. Lista de participantes en el Consenso Nacional de Expertos

Participante	Área profesional	Institución	Consenso Nacional de Expertos
Sandra Gualtero	Infectología	Fundación Clínica Shaio	X
Edgar Augusto Bernal	Infectología	Clínica FOSCAL (Bucaramanga)	X
Carmen Rosales	Hematología	Clínica de Marly	X
Patricia Reyes	Infectología	Clínica Universitaria Colsánitas	X
Juan David Mojica		Colegio Odontológico Colombiano	X

Andrés Mauricio Acevedo	Medicina Interna	Fundación Santa Fe de Bogotá	X
Guillermo Quintero	Hematología	Fundación Santafé de Bogotá	X
Myriam Rodríguez	Infectología	Fundación Santafé de Bogotá	X
Benjamín Ospino	Hematología	Hospital Militar Central	X
Juan Felipe Combariza	Hematología	Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín)	X
Ernesto Martínez Buitrago	Infectología	Hospital Universitario del Valle (Cali)	X
Carlos Hernando Gómez	Infectología	Hospital Universitario San Ignacio	X
Claudia Patricia Arroyo*	Laboratorio clínico	Hospital Universitario San Ignacio	X
Carlos Daniel Bermúdez*	Hematología	Instituto Nacional de Cancerología	X
Claudia Ibáñez	Investigación Clínica	Instituto Nacional de Cancerología	X
Fabio Sierra Matamoros	Investigación Clínica	Instituto Nacional de Cancerología	X
Juan José Vargas*		Instituto Nacional de Cancerología	X
Julio César Gómez*	Infectología	Instituto Nacional de Cancerología	X
Leonardo Enciso*	Hematología	Instituto Nacional de Cancerología	X
Óscar Gamboa*	Evaluación económica	Instituto Nacional de Cancerología	X
Ricardo Sánchez Pedraza*	Investigación clínica	Instituto Nacional de Cancerología	X
Ruth Quevedo Serrano*	Laboratorio clínico	Instituto Nacional de Cancerología	X
Sonia Isabel Cuervo Maldonado**	Infectología	Instituto Nacional de Cancerología	X
Omaira Roldán	Profesional especializado	Ministerio de la Protección Social	X
Angélica Knudson	Micología	Universidad Nacional de Colombia	X
Jorge Alberto Cortés	Infectología	Universidad Nacional de Colombia	X
Pilar Rivas*	Micología	Universidad Nacional de Colombia	X
Rodrigo Pardo Turriago	Medicina Interna	Universidad Nacional de Colombia	X

Nota: En la votación solo participaron los expertos que participaban en la selección o seguimiento de la intervención de interés.

\* Integrante del grupo desarrollador de la guía.

\*\* Líder de la guía.