

Consenso
Manejo racional del paciente
con cáncer, neutropenia y fiebre

*María Elena Santolaya de P., Ricardo Rabagliati B., Teresa Bidart H., Ernesto Payá G.,
Ana M. Guzmán D., Ricardo Morales I., Stephanie Braun J., Lucía Bronfman F.,
Marcela Ferrés G., Claudio Flores P., Patricia García C., Luz M. Letelier S., Bárbara Puga L.,
Carmen Salgado M., Luis Thompson M., Juan Tordecilla C. y Marcela Zubieta A.*

Consensus:
Rational approach towards the patient
with cancer, fever and neutropenia

Sociedad Chilena de Infectología (MES de P, coordinadora, TBH, SBJ, MFG, PGC, AM. GD, RMI, EPG, RRB, LTM y MZA).

Sociedad Chilena de Hematología (LBF y CFP).

Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) (CSM y JTC).

Programa Adulto Nacional de Drogas Antineoplásicas (PANDA) (BPL).

Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile (LMLS).

Recibido: 29 abril 2005

Aceptado: 1º agosto 2005

Contenido

Metodología	82
Epidemiología	83
Exploración de laboratorio	86
Categorización de riesgo	91
Enfoque terapéutico	93
Quimioprofilaxis	105
Referencias	107

Contents

Methodology	82
Epidemiology	83
Laboratory exploration	86
Risk categorization	91
Therapeutical approach	93
Chemoprophylaxis	105
References	107

Presentación

La intensidad y duración de la neutropenia post quimioterapia fueron identificadas en la década del 60 como los factores de mayor relevancia predisponentes a infecciones en pacientes con cáncer. A inicios de la década del 70 se estableció un manejo estandarizado para todos los episodios de neutropenia febril (NF), consistente en hospitalización y terapia antimicrobiana intravenosa empírica, de amplio espectro, lo que se tradujo en una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas en estos pacientes. En los últimos 10 a 15 años, distintos grupos de investigadores han considerado poco beneficiosas estas estrategias estandarizadas, que proporcionan un manejo uniforme a todos los pacientes con episodios de NF, independiente de la gravedad de estos. Así, se acuñaron en la década pasada los conceptos de NF de alto y bajo riesgo, lo que ha permitido implementar estrategias terapéuticas diferenciadas según el riesgo que entrañe el episodio para cada paciente en particular.

La Sociedad Chilena de Infectología ha tenido la iniciativa de proponer, en un trabajo conjunto con dos programas gubernamentales: Programa Infantil de Drogas Antineoplásicas y Programa Adulto de Drogas Antineoplásicas y la Sociedad Chilena de Hematología, un consenso de diagnóstico, manejo terapéutico y prevención de NF en adultos y niños con cáncer, considerando básicamente dos aspectos: el cambio de enfoque que esta patología ha tenido en la última década, lo que obliga a una revisión sistematizada del tema, y en segundo lugar, una población creciente de pacientes oncológicos, cada vez con mejores expectativas terapéuticas para su patología de base, lo que exige ofrecer en forma acorde un muy buen manejo de esta complicación.

Entregamos este documento con una completa revisión de la literatura médica sobre epidemiología, exploración de laboratorio, categorización de riesgo, enfoque terapéutico y quimioprofilaxis, con la mayor cantidad de datos nacionales disponibles, para ofrecer al equipo de salud que atiende a estos pacientes recomendaciones basadas en evidencias, y acotadas a nuestra realidad nacional.

María Elena Santolaya de P.
Coordinadora del Consenso Nacional
Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre

Metodología

Este consenso se centra en el manejo racional de los pacientes oncológicos, adultos y niños, que cursan con un episodio de neutropenia febril (NF) durante el tratamiento quimioterápico. Los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos no fueron incluidos.

Se realizó una búsqueda amplia en las bases de datos electrónicas de MEDLINE y Cochrane Library, además de una búsqueda manual de datos nacionales, para cada uno de los siguientes tópicos: epidemiología, evaluación de laboratorio, categorización de riesgo, terapia antimicrobiana y profilaxis.

Como apoyo para nuestras recomendaciones se seleccionaron principalmente Guías de Prácti-

ca Clínica, revisiones sistemáticas y estudios clínicos randomizados. Si no se encontraban dichos diseños se evaluó otros tipos de estudios con menor grado de evidencia.

Se utilizaron los siguientes grados de recomendación (Tabla 1) según calidad de la evidencia (Tabla 2):

Definiciones

- Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≤ 500 céls/mm³.
- Fiebre: Una medición de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ espaciadas por al menos una hora.

Tabla 1. Definición de grados de recomendación

Grado de recomendación	Definiciones
A	Buena evidencia para recomendar su uso
B	Moderada evidencia para recomendar su uso
C	Pobre evidencia para recomendar su uso
D	Moderada evidencia para desaconsejar su uso
E	Buena evidencia para desaconsejar su uso

Tabla 2. Clasificación de la calidad de la evidencia

Calidad de la evidencia	Definiciones
1	Uno o más trabajo(s) prospectivo(s), randomizado(s), controlado(s)
2	Uno o más estudio(s) clínico(s), no randomizado(s); uno o más estudio(s) de cohorte o caso-control (idealmente multicéntrico); múltiples series de casos; o experimentos no controlados con resultados significativos
3	Opiniones de expertos, basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, o reportes de comités

Epidemiología de las infecciones en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre

Las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, representan mayor morbilidad, implican mayor mortalidad y un aumento importante de los costos derivados de hospitalizaciones, uso de exámenes de laboratorio con fines diagnósticos, e indicación de antimicrobianos. Las infecciones pueden además generar cambios en los plazos y tipos de quimioterapia contemplados en el plan original del tratamiento oncológico y en consecuencia, influir en su resultado.

Diversos factores contribuyen a aumentar el riesgo de infección en estos pacientes siendo primordiales los defectos de inmunidad humoral y celular debidos a la patología de base o secundarios al tratamiento citostático o radioterapia, la desnutrición, y los daños en las barreras anatómicas¹. En la década del 60 se concluyó que la intensidad y la duración de la neutropenia post quimioterapia eran los principales favorecedores de complicaciones infecciosas en los pacientes oncológicos². A inicios de los 70', la introducción de la terapia antimicrobiana empírica precoz trajo aparejada una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas³.

La mayoría de las infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia son causadas por especies de la microbiota endógena, seguida en frecuencia por algunos patógenos adquiridos en el medio hospitalario, transmitidos por el aire o por los alimentos⁴. En general, en este tipo de pacientes son más frecuentes las infecciones bacterianas, aunque también infecciones por hongos y virus son causa de enfermedad.

Infecciones bacterianas

Los agentes etiológicos identificados en las bacteriemias de los pacientes con episodios de neutropenia febril (NF) incluyen tanto cocáceas grampositivas como bacilos gramnegativos⁴. En los últimos años, muchos centros de atención de pacientes con cáncer han experimentado cambios mayores en la etiología de las infecciones durante la presentación de episodios de NF⁴⁻⁷; así, mientras predominaban los bacilos gramnegativos en la década de los 70 y principios de los 80', la frecuencia de las bacterias grampositivas aumentó marcadamente, transformándose en los patógenos predominantes en muchas institucio-

nes en los 90'. A fines de los años 90, series europeas reportaban una similar incidencia entre infecciones causadas por cocáceas grampositivas y bacilos gramnegativos⁷.

Algunos factores involucrados en estos cambios epidemiológicos son: el aumento en la instalación de catéteres intravasculares, lo que favorece una mayor incidencia de infecciones por *Staphylococcus* coagulasa negativa y otras cocáceas grampositivas que colonizan la piel; la toxicidad sobre la mucosa oral de quimioterapia con altas dosis de citosina arabinósido y la reactivación de infecciones por virus herpes simplex (VHS), que permiten la traslocación de *Streptococcus* del grupo *viridans*; y el uso de profilaxis de infecciones bacterianas con fluoroquinolonas, que se ha relacionado a la disminución relativa de bacilos gramnegativos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp y *Pseudomonas aeruginosa*⁸⁻¹⁰.

Antecedentes nacionales en niños

La experiencia pediátrica ha sido sistematizada en estudios colaborativos efectuados por el Comité de Infectología del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), dependiente del Ministerio de Salud de Chile. En un estudio de los agentes causantes de bacteriemias en niños con cáncer, realizado en cinco hospitales de la Región Metropolitana-RM (Santiago) entre 1994 y 1998, entre 707 cepas aisladas predominaron las cocáceas grampositivas: *S. coagulasa* negativa (43%) y *Staphylococcus aureus* (16%), seguidas de *Enterobacteriaceae* (20%), bacilos gramnegativos no fermentadores, primordialmente *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* sp (6%), cocáceas grampositivas no *Staphylococcus*: *Enterococcus* sp y *Streptococcus* sp (5%). En el curso de los años no ha variado la frecuencia relativa de *Enterobacteriaceae* y *S. aureus*; sin embargo, *S. coagulasa* negativa aumentó en forma coincidente con el mayor uso de catéteres venosos centrales (CVC) permanentes¹¹. En otros estudios nacionales pediátricos, realizados en seis hospitales de Santiago entre los años 1999 y 2003, en un grupo de pacientes con NF, catalogados de alto riesgo de infección bacteriana invasora, se detectó cultivos positivos en 50% de los episodios (la mitad de ellos eran hemocultivos). Las etiologías más frecuentes fueron *Enterobac-*

teriaceas (36%), *S. aureus* (20%), *S. coagulasa* negativa (18%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5%). En los episodios con bajo riesgo de infección invasora el aislamiento bacteriano fue mínimo (2%)^{12,13}. Casuísticas recientes de tres hospitales pediátricos de Santiago muestran aún cierto predominio de cocáceas grampositivas (Figura 1).

Con respecto a los análisis de resistencia a antimicrobianos, en el primer estudio colaborativo se reportó que *S. aureus* y *S. coagulasa* negativa presentaban resistencia a oxacilina (metilicina) en 44 y 55% de los aislados respectivamente. En *Enterobacteriaceas* la resistencia a cefalosporinas de tercera generación fue de 20 a 26%, aminoglucósidos 15% e imipenem 2%. En bacilos gramnegativos no fermentadores la resistencia a amikacina, ciprofloxacina e imipenem fue alrededor de 10%.

Antecedentes nacionales en adultos

Los datos provienen de reportes institucionales de diferentes hospitales de la RM.

Hospital Del Salvador. Se detectó bacteriemia en 219 episodios de NF en 123 pacientes con leucemia aguda en dos períodos de cinco años (1991-1996 y 1997-2001). Se documentó una bacteriemia en 30 y 40% de los casos respectivamente, predominando los bacilos gramnegativos (54%), con un aumento de *E. coli* de 19 a 37% y disminución de *P. aeruginosa* de 16 a 7% entre ambos períodos. El aislamiento de cocáceas grampositivas se mantuvo estable en ambos períodos (40%), hubo un incremento de *S. grupo viridans* de 13 a 30% y disminución de *S. aureus* y *S. coagulasa* negativa de 16 a 3%¹⁴.

Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica. Entre enero 2001 y agosto 2004 se detectaron 82 bacteriemias durante episodios de NF. Los agentes identificados eran bacilos gram-

negativos (55%, los principales fueron *E. coli* 47%, *Enterobacter cloacae* 18%, *K. pneumoniae* 11%, *P. aeruginosa* 7%, *Stenotrophomona maltophilia* 7%) y cocáceas grampositivas (43%, los principales fueron *S. coagulasa* negativa 66% y *S. aureus* 14%), predominando siempre los aislados de bacilos gramnegativos en los cuatro años de estudio. La resistencia de *Enterobacteriaceas* a cefalosporinas de tercera generación fue de 24% y de *Staphylococcus* sp a oxacilina de 56%¹⁵. Este predominio de bacilos gramnegativos se confirmó en un seguimiento prospectivo efectuado durante el año 2004, en que se caracterizaron 38 episodios de NF en pacientes con alto y bajo riesgo, definido según los criterios fijados por Klustersky y cols¹⁶. Se alcanzó un rendimiento global de 21% para hemocultivos, 58% correspondieron a bacilos gramnegativos y 33% a cocáceas grampositivas, sin comprobarse diferencias en los aislados de pacientes con episodios de NF de alto y bajo riesgo¹⁷.

Hospital Barros Luco-Trudeau. Se demostró bacteriemia en 16% de 74 episodios de NF entre los años 1998 y 2004 siendo los agentes causales: *S. aureus* (33%), *S. coagulasa* negativa (33%), *P. aeruginosa* (25%), *E. coli* (17%) e infección mixta (8%)¹⁸.

Hospital Militar del General Luis Felipe Brieba Arán. En su casuística predominaron los bacilos gramnegativos por sobre las cocáceas grampositivas en el período 1985-1992 (52 versus 46%) (datos no publicados); sin embargo, en el período 1992-2002, predominaron las cocáceas grampositivas: *S. coagulasa* negativa (45%), sobre bacilos gramnegativos: *E. coli* (17%)¹⁹.

Se resumen los hallazgos microbiológicos de bacteriemias en pacientes con episodios de NF en cuatro hospitales de Santiago, durante los años 2000 a 2004, en la Figura 2.

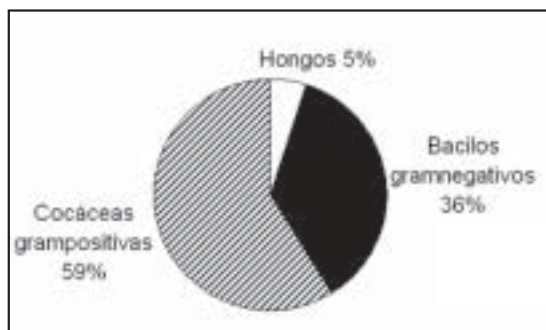


Figura 1. Microorganismos aislados de hemocultivos en niños con episodios de neutropenia febril. Hospitales Exequiel González Cortés, Luis Calvo Mackenna y Roberto Del Río. 2003-2004. Santiago, Chile.

Infecciones fúngicas

Chang HY y cols efectuaron una revisión de la literatura médica constatando que se detectó una infección fúngica invasora (IFIInv) en 10 a 40% de las autopsias en pacientes con cáncer hematológico, siendo factores de riesgo determinante haber recibido antimicrobianos de amplio espectro y terapia corticoesteroidal²⁰. Clásicamente las infecciones fúngicas ocurren como infección secundaria en pacientes con neutropenia prolongada y profunda, aunque en 5% se describen como la infección inicial. Ochenta a 90% de las infecciones fúngicas son causadas por

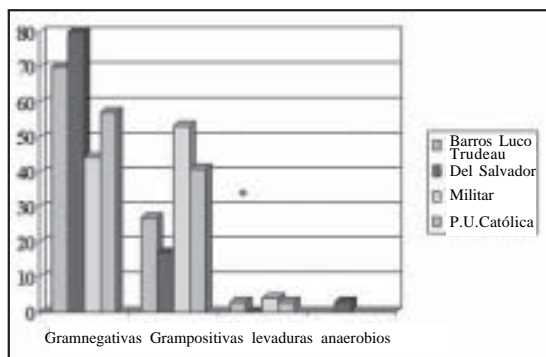


Figura 2. Microorganismos aislados de hemocultivos en adultos con episodios de neutropenia febril. Hospitales Barros Luco-Trudeau, Del Salvador, Militar y Clínico de la Pontificia Universidad Católica. Santiago, Chile. Años 2000-2004.

Candida sp (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, etc), *Aspergillus* sp (*A. fumigatus*, *A. flavus*); otros hongos emergentes como *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium*, *Rhizopus* y *Mucor* representan el restante 10 a 20%²⁰. El grupo de *Candida* no-*albicans* resistente a azoles ha emergido en algunos centros, usualmente asociado al uso profiláctico de fluconazol^{21,22}.

La frecuencia de infecciones por *Pneumocystis jiroveci* (ex-*P. carinii*) varía según el tipo de cáncer^{23,24}. En leucemia linfoblástica aguda (LLA) han sido reportadas frecuencias hasta 45%, dependiendo del tipo de quimioterapia y del grado de control de la leucemia²⁵.

Antecedentes nacionales

En la experiencia multicéntrica del PINDA en la RM, en 445 episodios de NF que afectaron a 247 niños sometidos a quimioterapia por cáncer entre 1996 y 1997, se encontró 41 episodios (9%) compatibles con IFInv (1% demostrada, 5% probable y 3% posible). El único género

demostrado fue *Candida* sp²⁶. La mortalidad fue 10 veces mayor que en el grupo que no tenía infección fúngica.

En adultos, en los estudios nacionales ya citados, se detectó *Candida* sp en 3 a 8% de los hemocultivos de pacientes con episodios de NF^{15,17} y en una menor proporción, infecciones demostradas por hongos filamentosos como *Aspergillus* sp y *Mucor*¹⁴.

En nuestro medio no hay datos disponibles para la incidencia de *P. jiroveci* en pacientes que cursan con episodios de NF.

Infecciones virales

Las reactivaciones de VHS y virus varicela-zoster (VVZ) son comunes en pacientes con cáncer hematológico, especialmente post quimioterapia o tratamiento corticoesteroidal²⁷. Otros como citomegalovirus (CMV) juegan un rol menor en pacientes neutropénicos. Las infecciones por virus respiratorios ocurren esporádicamente en estricta relación con la estacionalidad²⁷. No hay datos nacionales publicados acerca de la incidencia de infecciones virales en niños o adultos chilenos durante el curso de episodios de NF.

Recomendaciones para el conocimiento epidemiológico de los episodios de neutropenia febril

- Mantener una vigilancia activa de los microorganismos que causan infecciones en los pacientes con episodios de NF
- Mantener una vigilancia activa de los patrones de susceptibilidad *in vitro* en las especies bacterianas involucradas en estos episodios
- Evaluar la aplicabilidad de las recomendaciones terapéuticas resultantes de esta vigilancia epidemiológica en los distintos centros a lo largo del país y su vigencia en el tiempo.

Exploración de laboratorio en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre

La exploración de laboratorio de todo paciente con un episodio de NF está orientada a tres propósitos: evaluar su estado general, detectar el(los) foco(s) infeccioso(s) y su probable etiología, y medir parámetros útiles en la predicción de riesgo. Se recomienda solicitar al momento de hospitalizar a todos los pacientes hemograma con recuento de plaquetas, pruebas de función renal y hepática, proteína C reactiva (PCR) cuantitativa (validada en pediatría)²⁸, radiografía de tórax, orina completa, cultivos de sangre y orina.

Son útiles para presumir una etiología del episodio considerar la intensidad y tiempo de duración de la neutropenia, el uso o no de profilaxis antimicrobiana, la sintomatología y signología (en estos pacientes pueden ser muy escasas y/o inespecíficas por su menor capacidad de respuesta inflamatoria), la epidemiología de las infecciones en la institución y finalmente, la disponibilidad de técnicas diagnósticas.

La precisión etiológica es, en general, escasa, alcanzando a ~20% de infecciones bacterianas y 10% de infecciones fúngicas²⁹. Para infecciones virales los porcentajes son variables dependiendo del agente, momento epidemiológico, cuadro clínico, etc.

El estudio microbiológico regular deberá incluir la búsqueda de agentes infecciosos en el torrente sanguíneo y orina. La exploración restante debe ser orientada según sea la sospecha clínica de infección, hacia el tracto respiratorio, digestivo, sistema nervioso central, senos paranasales, piel y tejidos blandos, teniendo en cuenta cuáles son los agentes etiológicos que con mayor frecuencia se asocian a infección en estos episodios.

La fiebre sin foco aparente es una de las formas clínicas más frecuentes en estos pacientes y, cuando hay sistemas u órganos comprometidos, éstos pueden tener un amplio rango de compromiso y expresión clínica. En estas situaciones el mejor sitio para obtener una muestra es el órgano que “mejor focaliza” los síntomas.

Infecciones del torrente sanguíneo

Los agentes que con mayor frecuencia causan infección del torrente sanguíneo son bacilos gramnegativos incluyendo *Enterobacteriaceas* y especies no fermentadoras, y cocáceas grampositivas como *S. aureus*, *S. coagulans* negativa

y *Enterococcus* sp. También se deben considerar, con una frecuencia menor, bacterias oportunistas, bacterias de crecimiento fastidioso, bacilos grampositivos, especies anaerobias estrictas, *Mycobacterium* sp y hongos⁴. El origen de la infección de torrente sanguíneo es frecuentemente endógeno, desde la flora intestinal-la mucositis causada por la quimioterapia favorece la traslocación bacteriana³⁰-, o está asociado a la presencia de CVC³¹.

Hemocultivos. Siempre deben solicitarse en la evaluación de un episodio de NF. En pacientes sin CVC se recomienda la obtención de al menos dos hemocultivos por venopunción (“periféricos”), a partir de sitios distintos, y espaciados por 20 a 30 minutos. En pacientes portadores de CVC deben obtenerse tanto hemocultivos periféricos como a través del dispositivo (“centrales”). El volumen de sangre extraída es la variable que más influye en el rendimiento del hemocultivo³². La Tabla 3 resume el volumen recomendado para cada edad. Se dispone de dos técnicas para documentar una bacteriemia relacionada a CVC: *tiempos diferenciales* y *hemocultivos cuantitativos*. La técnica de tiempos diferenciales compara la velocidad con que se detecta crecimiento bacteriano en hemocultivos centrales *versus* periféricos, considerando indicativo de bacteriemia relacionada a CVC la detección de crecimiento 2 o más horas antes en el cultivo central que en el periférico. Esta técnica requiere disponer de un sistema automatizado de hemocultivos, que ambas muestras tengan igual volumen de sangre, sean obtenidas con pocos minutos de diferencia e introducidas en forma simultánea en el sistema automatizado de incubación³³⁻³⁷.

Tabla 3. Volumen de sangre recomendado para cada muestra de hemocultivo según edad del paciente

Edad	Volumen (ml)
Neonatos	1 - 2
1 mes - 2 años	2 - 3
> 2 años - < 12 años	3 - 5
Adolescentes	5 - 10
Adultos	10 - 20

Paisley J y cols. (Ref 32)

Sensibilidad y especificidad del método: 81 y 92% respectivamente. Los hemocultivos cuantitativos continúan siendo el “estándar de oro”; sin embargo, su costo es elevado y requieren de un sistema de lisis-centrifugación. Una relación 4:1 o 5:1 entre el recuento obtenido en el cultivo central y el periférico se considera sugerente de bacteriemia relacionada a CVC^{38,39}. Al igual que el método de tiempo diferencial, la técnica de hemocultivos cuantitativos sólo pesquiza microorganismos alojados en el lumen del dispositivo.

La técnica de hemocultivo tiene un bajo rendimiento para el aislamiento de hongos, no supera el 50% en pacientes con candidiasis invasora que fallecieron siendo verificada posteriormente esta condición en la autopsia⁴⁰. El desarrollo reciente de botellas especiales en los sistemas automatizados, que contienen antimicrobianos y agentes lisantes, no ha mejorado la detección de fungemia en comparación a las botellas estándares⁴¹. El aislado de hongos filamentosos en hemocultivos es infrecuente, con excepción de *Fusarium* y *Penicillium*⁴².

Infecciones pulmonares

Se debe diferenciar entre infiltrado pulmonar localizado y difuso, y en cada tipo, si su instalación ha sido precoz, si es refractario a la terapia anti-infecciosa empleada o es de aparición tardía⁴³ (Figura 3).

• Infiltrados localizados

Preoces: Aparecen junto con la fiebre. Se debe iniciar el estudio con hemocultivos, tinción de Gram directa y cultivo de expectoración. Es criterio para el rechazo de una muestra de expectoración la presencia de 25 o más células epiteliales por campo de menor aumento, independiente del número de neutrófilos. La etiología de estos infiltrados precoces es generalmente bacteriana, siendo los agentes más frecuentemente involucrados *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Klebsiella* sp y *P. aeruginosa*.

Refractarios: Definidos por la falta de respuesta clínica luego de completarse 72 horas de tratamiento antimicrobiano. Su presencia constituye una indicación perentoria para el estudio etiológico con técnicas invasoras, como lavado broncoalveolar (LBA) de preferencia, o biopsia pulmonar abierta en segundo lugar, procedimiento que entraña mayor riesgo para un paciente que habitualmente está grave. Los microorganismos involucrados son los mismos que en los infiltrados precoces, sumándose otras bacterias como

Legionella pneumophila, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium* sp, *Nocardia* sp, *S. maltophilia* y hongos como *Aspergillus* sp y *P. jiroveci*.

Tardíos: Son aquellos que aparecen más allá del séptimo día de tratamiento en la evolución de un episodio de NF. Es necesario aplicar en estas circunstancias técnicas diagnósticas invasoras como LBA o biopsia pulmonar quirúrgica. Los hongos son los agentes de más alta sospecha, especialmente *Aspergillus* sp, pero también pueden ser otras especies como *P. jiroveci*, *Fusarium* sp, *Mucor*, etc.

• **Infiltrados difusos.** Ya sean precoces, refractarios o tardíos, los infiltrados pulmonares difusos en pacientes con NF requieren la realización de técnicas invasoras para una mejor precisión etiológica. Los agentes más frecuentemente relacionados son *P. jiroveci*, virus respiratorios como virus respiratorio sincicial (VRS), adenovirus (ADV), virus parainfluenza e influenza, otros agentes virales de la familia *Herpesviridae* como CMV y VVZ, *Mycobacterium* y bacterias “atípicas” como *M. pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*.

Estudio bacteriológico. El procesamiento de las muestras respiratorias contempla, de ser posible, la utilización de citocentrifugación (Cytospin®) que permite la concentración de las células y microorganismos, previa a la realización de una tinción de Gram. Si ello no es posible, se debe realizar una tinción de Gram directa. Es de utilidad también la tinción de Giemsa para la observación de células provenientes del tracto respiratorio inferior: macrófagos y células ciliadas, y la baciloscopia, técnica de bajo costo y gran utilidad. Las muestras respiratorias, incluidas las provenientes de aspirado endotraqueal o LBA, deben ser procesadas con técnica cuantitativa realizando diluciones y siembra de concentraciones de 10^{-2} y 10^{-4} en agar sangre, Mac Conkey y agar chocolate o polivitex. Cuando los recuentos obtenidos son $\geq 10^6$ UFC/ml, la técnica tiene un valor predictor positivo (VPP) y valor predictor negativo (VPN) para el diagnóstico de neumonía de 82 y 83% respectivamente, valores que cambian a 65 y 86% empleando un valor de corte de 10^5 UFC/ml⁴⁴. Otros estudios opcionales para búsqueda de bacterias son la serología para *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y RPC o detección de antígeno urinario de *L. pneumophila*.

Estudio micológico. **Tinciones.** La tinción de Gram permite visualizar levaduras, pero no debe solicitarse cuando se sospechan hongos filamen-

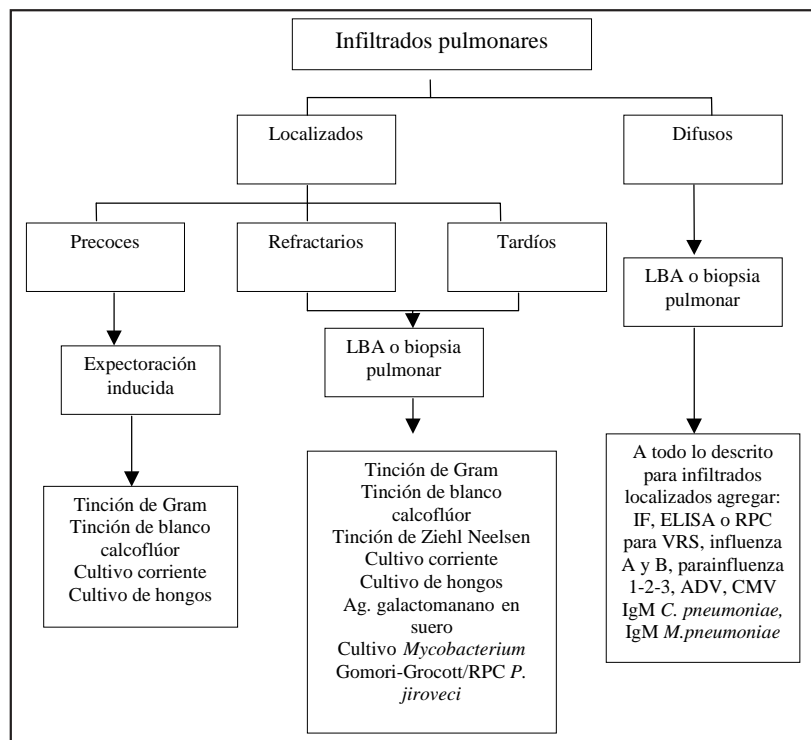


Figura 3. Algoritmo para la exploración etiológica en pacientes que cursan con infiltrados pulmonares durante episodios de neutropenia y fiebre.

tosos ya que tiñen muy débilmente. En este caso resulta de elección la tinción fluorescente con blanco de calcoflúor que contrastará tanto levaduras como hongos filamentosos^{45,46}. Entre las técnicas microscópicas es útil también la IFD para *P. jiroveci*, con sensibilidad y especificidad de 100 y 96% respectivamente^{47,48}.

Cultivo. Se recomienda utilizar medios no inhibitorios (p. ej.: agar Sabouraud o agar cerebro-corazón) si se trata de muestras obtenidas de sitios estériles, y medios inhibitorios con antimicrobianos para muestras provenientes de sitios no estériles. La siembra en medios de cultivo corrientes disminuye hasta en 50% la recuperación de hongos⁴⁹. El aislado de hongos a partir de un sitio no estéril es de difícil interpretación pudiendo corresponder a una colonización.

Detección de antígenos. Existen diversas técnicas para la detección de antígenos de hongos filamentosos y levaduras. La búsqueda de galactomanano de *Aspergillus* sp en sangre es la más desarrollada y evaluada clínicamente. Se dispone de un ensayo comercial cuya sensibilidad y especificidad reportadas es de 93 y 95% respectivamente. Este test tiene la ventaja de arrojar resultados positivos incluso antes de plantearse la sospecha clínica de una aspergilosis⁵⁰. El valor de corte utilizado en los primeros estudios fue de 1,5 ng/ml; hoy se está evaluando

valores de 1,0 y hasta 0,5 ng/ml; por tanto, el lector debe ser cuidadoso al interpretar sensibilidad, especificidad y valores predictores asignados al test, según sean los valores de corte empleados en cada estudio. Se describen resultados falsamente positivos lo que se atribuye a reacciones cruzadas con otros hongos: *Penicillium chrysogenum*, *P. digitatum*, *Rhodotorula rubra*, *Paecilomyces variotii*, al tratamiento con piperacilina-tazobactam, y reacciones cruzadas con galactomanano presente en diversos alimentos de uso frecuente (p. ej: pan, pasta, arroz, torta, pavo, salsas, hojuelas de maíz), fenómeno este último que se ha observado con mayor frecuencia en la edad pediátrica. Actualmente se considera que un examen positivo debe ser confirmado con una segunda muestra y su positividad forma parte de los criterios usados por distintas organizaciones científicas internacionales para la definición de IFInv^{42,52}.

Estudio virológico. Agentes virales respiratorios clásicos como VRS, influenza, parainfluenza (1-2-3) y ADV pueden ser causa de infecciones agudas de curso febril a lo largo de todo el año. Su diagnóstico se fundamenta en la expresión clínica del episodio, el genio epidémico predominante y el contacto con otros pacientes o familiares con síntomas respiratorios.

Las muestras de elección pueden ser el aspirado nasofaríngeo (lactantes) o hisopado nasofaríngeo, considerando que ambas muestras deben tomarse en la forma menos traumática posible para evitar el sangrado o daño de la mucosa. El aspirado traqueal o el LBA son una buena alternativa para la búsqueda de antígenos virales, en particular en pacientes en ventilación mecánica.

Técnicas diagnósticas: La inmunofluorescencia (IF) directa (IFD) o indirecta (IFI) y las técnicas inmunoenzimáticas son las más ampliamente utilizadas. Tienen sensibilidades similares (75 a 95%), y su rendimiento depende del virus que se busca, de la calidad de la muestra y de la edad del paciente. Su sensibilidad es mayor en pediatría. La IF permite realizar un control de la celularidad de la muestra y tiene menor costo. En un paciente inmunocomprometido, una prueba de diagnóstico rápido negativa no descarta la presencia de virus respiratorios⁵³. En términos generales, la sensibilidad del test para VRS e influenza es de 90 a 95% y para ADV de 50 a 75%.

La RPC ha ganado lugar como nuevo estándar diagnóstico en infecciones virales respiratorias. Es una prueba rápida con resultado disponible en 24 horas, altamente sensible, siendo posible detectar a partir de una misma muestra múltiples agentes virales. Su gran limitante actualmente es el costo económico.

El diagnóstico de ADV se puede optimizar utilizando cultivos acelerados (*shell vial*) cuya celeridad radica en la detección de antígenos precoces en el cultivo celular mediante anticuerpos monoclonales. Esta técnica arroja resultados a las 48 horas, consiguiendo aumentar la sensibilidad en la detección de ADV desde 50% (IF) a 85% (*shell vial*). Una alternativa naciente es la detección del ADN viral en el suero⁵⁴.

Recientemente se ha descrito metapneumovirus humano como causa de infecciones respiratorias graves en pacientes inmunocomprometidos. Su diagnóstico se realiza mediante la técnica de RPC a partir de una muestra de secreción nasofaríngea⁵⁵.

Citomegalovirus puede ser identificado a través de estudio histológico de pulmón, cuya sensibilidad es mejorada con técnicas de inmunohistoquímica, detección de antígenos virales, cultivo o RPC. El cultivo del LBA tiene una buena correlación con el cultivo de biopsia en pacientes que han sido sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos, concepto que podría extrapolarse a episodios de NF de otras causas. La pesquisa de leucocitos infectados por CMV (detección de la fosfoproteína pp65) en sangre, comúnmente denominada *antigenemia*, indica infección activa y se asocia con enfermedad signi-

ficativa. En el estudio de neumonía es una alternativa no invasora de aproximación diagnóstica, que tiene la ventaja de entregar un resultado rápido y cuantitativo, factible de ser monitorizado en el tiempo; la limitación de esta técnica es la neutropenia propiamente tal. En pacientes con recuentos de leucocitos muy disminuidos, la RPC para CMV en muestras de plasma constituye una alternativa diagnóstica útil⁵⁶.

Infecciones del tracto gastrointestinal

Compromiso de boca y faringe. El diagnóstico de mucositis es frecuente en los pacientes sometidos a quimioterapia. Los grados de severidad de la mucositis se han estandarizado en la siguiente clasificación:

Grado I: Incipiente. Mucosa oral enrojecida, brillante, posibles áreas blanquecinas. Encías con aumento de volumen. Lengua saburral, roja, seca, edematosa. Ardor espontáneo y continuo.

Grado II: Moderada. A lo anterior se agregan úlceras focales. El paciente se resiste a comer por dolor.

Grado III: Severa. Intenso eritema y ulceraciones o áreas blanquecinas. Gran dolor que impide comer, beber e incluso deglutir saliva.

En general no se recomienda el estudio microbiológico de los pacientes con mucositis, por las mucosas en que los resultados son habitualmente difíciles de interpretar (colonización *versus* infección). La excepción la constituyen los pacientes con mucositis grado III en que, por el daño de las mucosas, la infección bacteriana puede estar presente y requerir terapia específica.

Las lesiones orales causadas por VHS pueden simular las lesiones causadas por la mucositis y constituirse en la puerta de entrada para infecciones bacterianas. Frente a la sospecha de infecciones por VHS se sugiere intentar un diagnóstico microbiológico evitando el sobreuso empírico de aciclovir. El estudio puede realizarse a través de IFD, aislamiento viral o RPC, tomando un hisopado de la base de la lesión para obtener un número suficiente de células; ello permite la observación de células infectadas teñidas con anticuerpos monoclonales, o efectuar un cultivo en fibroblastos⁵⁶.

Esofagitis. *Candida* sp, VHS y CMV pueden ser causa de esta patología. El diagnóstico debe ser confirmado mediante biopsia de la mucosa esofágica procesada para estudio histológico y microbiológico, obteniéndose un diagnóstico etiológico en 24 a 72 hrs.

Gastroenteritis. Existen pocos estudios etiológicos de diarrea asociada a episodios de NF. En

la experiencia del grupo pediátrico PINDA, la aplicación simultánea de coprocultivo, RPC múltiple para *E. coli*, ELISA para rotavirus, ADV entéricos, RPC para calicivirus y tinciones parasitarias específicas, permitió identificar un agente potencialmente etiológico en 24% de 29 episodios que cursaron con NF y diarrea⁵⁷. En términos generales, cuando clínicamente se sospecha un foco infeccioso enteral se sugiere solicitar coprocultivo para buscar *E. coli* entero patógena, *Salmonella* sp, *Shigella* sp, *Campylobacter* sp, *Yersinia* sp y toxinas de *Clostridium difficile* A y B. La diarrea asociada a *C. difficile* es una de las causas más importantes de diarrea nosocomial en adultos, y su sintomatología varía desde la colonización hasta cuadros graves como colitis pseudomembranosa.

Enterocolitis neutropénica o tiftitis: Esta entidad clínica debe sospecharse en pacientes que cursan con neutropenia severa, fiebre, intenso dolor abdominal, difuso o localizado en fosa ilíaca derecha, más la presencia de diarrea, con o sin sangre. El evento fisiopatológico cardinal es un compromiso inflamatorio/ séptico de la mucosa del intestino grueso que permite la translocación de microorganismos desde la microbiota del tubo digestivo hacia el torrente sanguíneo. El estudio de estos pacientes debe hacerse a través de imágenes abdominales, como ecografía o TAC que ponen en evidencia un engrosamiento de la pared intestinal, y mediante hemocultivos, donde se aíslan, en alrededor de 40% de los casos, microorganismos aeróbicos y anaeróbicos: *E. coli*, *Klebsiella* sp, *Pseudomonas* sp, *Streptococcus* sp, *Bacillus* sp, *Enterococcus* sp, *Clostridium* sp y *Bacteroides* sp⁵⁸.

Hepatitis. En el contexto de un paciente con NF de alto riesgo, el compromiso hepático puede ser parte del compromiso de múltiples órganos, reflejo de una sepsis, y expresado en el laborato-

rio como un aumento de la concentración plasmática de enzimas hepáticas y una falla funcional del mismo⁵⁹. Por otra parte, en una situación de epidemia o brote, el virus de hepatitis A (VHA) puede ser la primera causa infecciosa a considerar en presencia de fiebre e ictericia en un paciente no vacunado. El examen a solicitar en esta situación es IgM para VHA. Adenovirus, virus de hepatitis C y algunos virus de la familia *Herpesviridae* (CMV, Epstein-Barr, herpesvirus 6) pueden ser responsables también de compromiso hepático en pacientes que cursan con episodios de NF. Adenovirus puede detectarse por histología o RPC en sangre, hepatitis C por determinación de IgG específica y RPC en sangre, y los virus de la familia *Herpesviridae* por RPC en sangre.

Infecciones de piel y tejidos blandos

El diagnóstico microbiológico exige de una adecuada obtención de muestra, debe preferirse la recolección de secreción serohemática obtenida mediante punción aspirativa por sobre la obtenida con tórula. El pus puede ser escaso o estar ausente en esta condición de neutropenia severa. Está indicada la tinción de Gram directa y un cultivo aeróbico. En presencia de un ectima gangrenoso se recomienda solicitar además hemocultivos; los agentes causales principales de esta lesión son *S. aureus* y *P. aeruginosa*, y en algunas lesiones en adultos se han aislado *S. maltophilia*, *Aeromonas hydrophila*, *E. coli*, *Serratia marcescens* y *Capnocytophaga* sp.

Frente a la aparición de nódulos en pacientes con neutropenia y fiebre, está indicado realizar inmediatamente biopsia de piel para estudio histológico y cultivo, con la hipótesis de embolia séptica o infección fúngica hematogena del tipo *Candida* sp, *Aspergillus* sp y *Fusarium* sp⁶⁰.

Ante la aparición de lesiones vesiculosas compatibles con varicela, herpes zoster o herpes

Recomendaciones para la exploración de laboratorio en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre

- Solicitar a todos los pacientes a su ingreso exámenes destinados a evaluar su estado general, detectar foco(s) infeccioso(s) y su(s) probable(s) etiología(s) y evaluar parámetros utilizados en la predicción de riesgo: hemograma con recuento de plaquetas, pruebas de función renal y hepática, proteína C reactiva cuantitativa, radiografía de tórax, orina completa, urocultivo y hemocultivos.
- Considerar intensidad y tiempo de duración

de la neutropenia, uso o no de quimioprofilaxis, manifestaciones clínicas, momento epidemiológico y capacidad de diagnóstico disponible para orientar la búsqueda de bacterias, virus y hongos.

- Aplicar la metodología de diagnóstico estricta descrita en este documento para el estudio de laboratorio de las infecciones localizadas en diferentes parénquimas.

simplex diseminado, los exámenes recomendados son IFD o RPC para VVZ y técnicas de aislamiento, IFD o RPC para VHS. La muestra ideal se obtiene realizando un frotis de la base de la lesión durante la etapa de vesícula. La sensibilidad de IFD y RPC es superior a 90% y ambas tienen excelente correlación con el aislamiento viral.

Infecciones de sistema nervioso central

Meningitis bacteriana. El compromiso de SNC como probable foco de infección en un paciente con NF es muy infrecuente. Si se

sospecha clínicamente la presencia de meningitis se recomienda realizar punción lumbar, con estudio citoquímico, tinción de Gram, detección de antígenos por método de látex y cultivo corriente. En aquellas ocasiones en que existe trombopenia intensa ($< 50.000/\text{mm}^3$), debe infundirse plaquetas antes de proceder a la toma de muestra del LCR. En todo paciente inmunocomprometido con sospecha de infección de SNC se recomienda guardar una muestra de LCR para eventuales estudios moleculares (RPC) posteriores.

Categorización de riesgo

El enfoque diagnóstico y el manejo del paciente que cursa con un episodio de NF fueron uniformes hasta principios de los años 90, basándose en una pronta hospitalización e inicio de terapia antimicrobiana empírica, de amplio espectro, cuya duración dependía de la resolución del cuadro febril y la recuperación de la médula ósea^{1,61}. En los últimos 10 a 15 años, distintos grupos de investigadores han intentado adoptar un acercamiento terapéutico más racional según sea la gravedad de cada uno de los episodios. Se ha buscado definir mediante parámetros objetivos, qué factores predicen que un episodio de NF sea de **alto** o **bajo riesgo** para cursar con una infección bacteriana invasora (IBI), infección bacteriana significativa o bacteriemia, definiciones que varían entre distintos autores. Así, se han explorado factores relacionados con la patología oncológica, la presencia de co-morbilidades, el grado de depresión medular, y aspectos relacionados con el propio episodio infeccioso^{12,16,62,63}.

La categorización en grupos de diferente riesgo ha permitido implementar estrategias de manejo selectivo más conservadoras para los episodios de bajo riesgo, con importantes beneficios tanto para el paciente como para los sistemas de salud. Se sabe hoy en día que la clave del buen éxito de cualquier terapia selectiva se basa en una acuciosa definición de los grupos de riesgo⁶⁴.

Modelos para la predicción de riesgo

Se han propuesto diferentes modelos para la predicción de riesgo en pacientes con cáncer y episodios de NF (Tabla 4).

Modelos en pacientes adultos. El primero de ellos fue presentado por Talcott y cols en 1988, definiendo la población de pacientes con episodios de NF en cuatro grupos, de menor a mayor riesgo de presentar complicaciones⁶². Este mo-

Tabla 4. Modelos para la predicción de riesgo en pacientes adultos y pediátricos con episodios de neutropenia y fiebre

Característica	Adultos		Pediatria		
	J. Talcott y cols	MASCC	W. Rackoff y cols	R.J. Klassen y cols	PINDA
Año de publicación	1988/92	2000	1996	2000	2001/02
Nº de episodios	705	1.139	115	363	710
Validado	Sí	Sí	No	Sí	Sí

J. Talcott. Refs 62 y 63

MASCC. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*. *Klastersky J y cols*. Ref 16

W. Rackoff. Ref 67

R.J. Klassen. Ref 68

PINDA. *Santolaya ME y cols*. Refs. 12 y 13

Tabla 5. Variables consideradas como posibles predictores de bajo riesgo en pacientes adultos con episodios de neutropenia y fiebre

Variable	OR	IC95%
Sintomatología		
Leve	8,21	4,15-16,38
Moderada	3,7	2,18-6,29
Ausencia de hipotensión arterial	7,62	2,91-19,89
Ausencia de EBOC	5,35	1,86-15,46
Tumor sólido o ausencia de infección fúngica previa	5,07	1,97-12,95
Ausencia de deshidratación	3,81	1,89-7,73
Posibilidad de manejo ambulatorio	3,51	2,02-6,04
Edad < 60 años	2,45	1,51-4,01

Klastersky J y cols. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)* (Ref 16)

delo fue validado por el mismo grupo en 1992, asignándole una sensibilidad de 30%, VPP de 93% y un error de categorización de 59%⁶³.

En el año 2000, Klastersky y cols publicaron el modelo de predicción de riesgo de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)*, basado en un estudio que analizó cerca de 1.000 episodios de NF (Tabla 5). Comparado con el modelo de Talcott, el modelo MASCC presentó mayor sensibilidad (71%), menor error de categorización (30%), y similar VPP (91%)¹⁶.

Recientemente otro estudio comparó procalcitonina, interleuquina 6 y PCR como marcadores de bacteriemia en 53 episodios de NF, estableciendo puntos de corte en 0,62 ng/ml para procalcitonina (VPN 84%) y 297 pg/ml para interleuquina 6 (VPN 70%) para diferenciar entre episodios bacteriémicos y no bacteriémicos⁶⁵.

Los modelos validados en adultos no deben ser aplicados a niños, básicamente porque ambas poblaciones difieren significativamente en mortalidad, porcentaje de infecciones graves y presencia de co-morbilidad⁶⁶.

Modelos en pacientes pediátricos. Rackoff y cols concluyeron, en una serie de 115 episodios de NF, que con la medición de dos parámetros de ingreso: temperatura y recuento absoluto de monocitos (RAM), su población se podía diferenciar en niños con alto, medio y bajo riesgo de bacteriemia, definiendo que temperatura < 39 °C y RAM $\geq 100/\text{mm}^3$ eran predictores de bajo riesgo⁶⁷. Klaasen y cols midieron el riesgo de infección bacteriana significativa en 227 episodios de NF en niños con cáncer, concluyendo

Tabla 6. Variables de ingreso independientemente asociadas con riesgo de infección bacteriana invasora en niños con episodios de neutropenia y fiebre, por orden de significancia

Variable	RR	IC 95%
PCR sérica ≥ 90 mg/L	4,2	3,6-4,8
Presencia de hipotensión arterial	2,7	2,3-3,2
Recaída de leucemia	1,8	1,7-2,3
Recuento plaquetas < 50.000/mm ³	1,7	1,4-2,2
< 7 días última QT-inicio fiebre	1,3	1,1-1,6

Santolaya ME y cols. (Ref 12)

que los siguientes parámetros de ingreso: RAM $\geq 100/\text{mm}^3$, radiografía de tórax normal y ausencia de co-morbilidad, se relacionaban con bajo riesgo de infección bacteriana significativa (10% o menos)⁶⁸.

En Chile, el Comité de Infectología del PINDA ha desarrollado dos estudios colaborativos, prospectivos, multicéntricos, en 447 y 263 episodios de NF respectivamente, el primero con el objeto de crear un modelo predictor de riesgo y el segundo, para validarlo. Cinco son las variables al momento de una primera consulta, que en forma independiente están asociadas a un riesgo significativamente mayor de IBI: concentración sérica de PCR ≥ 90 mg/L, hipotensión arterial, leucemia en recaída, recuento de plaquetas < 50.000/mm³, e intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días (Tabla 6)¹². La validación de estos datos mostró que el modelo creado obtuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 92, 76, 82 y 90% respectivamente¹³. Los datos acumulativos de estos dos estudios, con 710 episodios de NF, permitieron generar una base sólida para proponer el uso de este modelo de predicción, orientado a la identificación de episodios de bajo riesgo de IBI.

Recomendaciones para el manejo selectivo de los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre

- Incorporar la estratificación de riesgo en el manejo cotidiano de los pacientes con NF.
- En población adulta se recomienda el uso del modelo MASCC, con una validación en el ámbito nacional.
- En pediatría se recomienda el uso del modelo PINDA, creado y validado en nuestro medio.

Manejo del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre

Se abordan los siguientes 4 tópicos:

- Control de infecciones nosocomiales
- Terapia antibacteriana inicial
- Evaluación de la respuesta terapéutica
- Terapia antifúngica empírica

Control de infecciones nosocomiales

Se han realizado diversos estudios durante los períodos de neutropenia dirigidos a reducir el riesgo de colonización e infecciones por microorganismos provenientes de fuentes ambientales como alimentos, agua y aire y además del personal de salud. Estos estudios han evaluado medidas como tipo de habitación, cuidado del personal de salud y de las visitas, higiene de manos, uso de guantes, mascarilla y delantal, procesamiento del agua y alimentos, adopción de medidas higiénicas en el cuidado de los pacientes, y uso de ambiente protegido. El análisis de estos estudios es complejo y puede confundir al lector respecto a la utilidad de una medida en particular *versus* la sumatoria de ellas, siendo además necesario reparar en las definiciones de neutropenia (en algunos estudios se define como RAN < 1.000/mm³), en los tipos de quimioterapia empleada y en la categorización de riesgo de los pacientes⁶⁹⁻⁷³.

Basándose en los datos publicados en la literatura médica se considera de utilidad implementar las siguientes medidas:

Tipo de habitación. El ingreso del paciente se realizará de preferencia a una habitación individual para minimizar la exposición ante pacientes con infecciones virales altamente transmisibles o bacterias provenientes de pacientes colonizados o infectados con microorganismos multiresistentes⁷⁴ (B1). Si no hay habitaciones individuales disponibles, el paciente podrá ser manejado en habitaciones compartidas, entendiéndose que lo fundamental es manejar estrictamente las precauciones estándares. La inexistencia de habitaciones individuales no será un impedimento para el ingreso de un paciente que lo requiera, a Unidades de Cuidados Intensivos.

Restricciones. El personal de salud, las visitas u otros pacientes deberán cumplir con todas las medidas de precauciones estándares (A1). Los objetos de uso personal por el paciente y juguetes deberán ser lavables y mantenerse limpios, las revistas y periódicos deben ser de uso individual y estar limpios. No se permitirán flores ni plantas en la habitación del paciente por alojar algunos

tipos de hongos (B3). Las visitas no deberán estar cursando enfermedades transmisibles y se restringirán a un número de personas que el personal de salud sea capaz de educar y supervisar. Pacientes con infecciones por VVZ no deberán ser ingresados a las unidades de oncología por la alta transmisibilidad de este virus (A2)⁷⁴.

Higiene de manos. Es la medida más importante para reducir la transmisión de microorganismos entre una persona y otra. Aunque el lavado de manos con jabón líquido común reduce significativamente el número de microorganismos presentes en las manos, hay evidencias que la higiene con productos antisépticos produce una mayor reducción de colonización, particularmente de la microbiota residente, cuya transmisión a los pacientes inmunocomprometidos podría tener impacto clínico. La higiene de manos deberá realizarse siempre antes y después de entrar en contacto físico con el paciente, y de realizar cualquier procedimiento: obtención de exámenes, instalación de vías venosas, abordaje de catéteres, aspiración de secreciones, etc. (A1). Es importante mantener las uñas cortas y limpias, no usar anillos, relojes ni pulseras, que pueden actuar como reservorio y dificultar la limpieza de manos y antebrazos⁷⁵⁻⁷⁷.

Uso de guantes. No sustituye a la higiene de manos. Es parte de las medidas de precauciones estándares necesarias al entrar en contacto con fluidos corporales de riesgo (A1).

Uso de mascarilla. Deberá utilizarse cuando el personal que asiste al paciente presente infección de vías aéreas y cuando el paciente salga de su habitación para estudios y procedimientos. La mascarilla será de uso individual, de papel con material sintético para filtración (quirúrgica) y desechable (A1). No es exigible el uso de mascarillas 95N.

Uso de delantal. Su empleo se inserta dentro de las precauciones de contacto, que están orientadas a reducir el riesgo de transmisión a través de contacto directo e indirecto. Es necesario usarlo ante infección o colonización por bacterias multiresistentes de importancia epidemiológica; infecciones entéricas por *Clostridium difficile*, *E. coli* enteropatógena, *Shigella* sp, rotavirus, VHA; infecciones respiratorias por VRS e infecciones de piel como impétigo extenso e infección por VHS^{78,79}.

Alimentación. El paciente recibirá sólo alimentos y agua cocidos para disminuir la exposición a una alta carga de microorganismos.

Higiene corporal. Son importantes las medidas de higiene corporal como ducha diaria, higiene perineal luego de evacuar deposiciones y el lavado frecuente de manos. También se recomienda la higiene oral buscando especialmente un efecto de arrastre mediante enjuagues con solución salina fisiológica estéril y bicarbonato de sodio, y la higiene dental con eliminación de focos infecciosos⁸⁰.

Ambiente protegido. Se entiende como tal el uso de habitaciones individuales que cuenten con filtros de aire de muy alta eficacia (*high efficiency particulate air*-HEPA) que retienen y filtran todas las partículas de aire desde un tamaño de 0,3 μ , con una eficiencia $\geq 99,7\%$, asociado a presión positiva con renovaciones de aire sobre 12 veces por hora

Los filtros HEPA fueron diseñados específicamente por la Comisión de Energía Atómica para remover y capturar del aire partículas de polvo radioactivas en laboratorios de investigación⁸¹⁻⁸³. Hoy, este tipo de ambiente protegido con filtros HEPA ha demostrado su eficacia sólo en la prevención de aspergilosis, si bien parece razonable pensar que el aire filtrado puede disminuir la incidencia de otras infecciones transmitidas por vía aérea.

Otras alternativas de filtración de aire, aunque de menor eficiencia, son de costo más asequible. Una de ellas es el empleo de filtros portátiles que pueden utilizarse con los siguientes requisitos: seleccionar aquellos que recirculen todo o casi todo el aire, que provean más de 12 cambios de aire por hora; no reutilizar filtros que han sido previamente usados en la cercanía de obras de construcción; y ubicar el equipo portátil de manera que filtre todo el aire de la habitación⁸³⁻⁸⁹.

Del análisis de los diversos trabajos de la literatura médica se puede concluir que el ambiente protegido no es necesario para la mayoría de los pacientes; sí debe practicarse, como excepción, en aquellas circunstancias en que exista alto riesgo de infecciones por *Aspergillus*, como son los pacientes en los cuales es predecible una neutropenia prolongada (mayor de 10 días) y los que experimentarán una intensa mucositis post-quimioterapia (B1)^{74,82}.

En hospitales con áreas de construcción y remodelación deben utilizarse barreras impermeables que separen la zona de faenas de las de hospitalización, limitando la circulación de personas entre ambas. El acceso a las faenas debe realizarse por un circuito diferente al de la hospitalización, y no debe haber comunicación por los sistemas de ventilación entre la faena constructiva y el sector de hospitalización (B1)^{84,85}.

Recomendaciones para el control de las infecciones nosocomiales en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre

- Privilegiar el ingreso de pacientes en habitación individual (B1).
- La inexistencia de habitaciones individuales no debe ser un impedimento para internar un paciente que requiere hospitalización (B3).
- Practicar lavado de manos antes y después de entrar en contacto físico con el paciente y de realizar procedimientos de atención (A1).
- Restringir las visitas (A1).
- Los objetos personales de uso diario y los juguetes deben ser lavables y mantenerse limpios (A1).
- Los pacientes con infecciones por VVZ no deben ser ingresados a las unidades de Oncología (A2).
- Los filtros HEPA sólo son necesarios en paciente con alto riesgo de desarrollar una aspergilosis invasora (B1).

Terapia antibacteriana inicial

Las decisiones de terapia antibacteriana empírica inicial en el paciente con episodios de NF se deben basar en tres factores principales: categorización de riesgo del episodio, manifestaciones clínicas, que orientan a una determinada localización de la infección, y estadísticas microbiológicas de cada institución hospitalaria.

Episodios de neutropenia febril de bajo riesgo

Para este grupo en que se espera una menor tasa de complicaciones se han planteado estrategias de terapia selectiva, tales como uso de antimicrobianos orales, manejo secuencial hospitalizado-ambulatorio y manejo enteramente ambulatorio, las que analizaremos en detalle.

Antimicrobianos orales. La terapia oral en el paciente que cursa un episodio de NF de bajo riesgo trae consigo varias ventajas: simplifica el manejo del episodio, evita el uso de catéter venoso y por lo tanto, los riesgos asociados de infección, y disminuye los costos económicos⁴.

Experiencias en niños. El uso de antimicrobianos orales se ha evaluado preferentemente como parte de un esquema secuencial: *hospitalización del paciente durante 24 a 48 horas para su evaluación e inicio de terapia intravenosa, segui-*

da del alta hospitalaria con terapia oral, luego de haber descartado una infección grave y habiéndose confirmado la condición de bajo riesgo. En diferentes ensayos clínicos randomizados de pacientes con episodios de NF de bajo riesgo se ha observado una eficacia terapéutica semejante al comparar la antibioterapia oral (ciprofloxacina o cefixima) con ceftriaxona (con o sin adición de amikacina), como parte de una terapia secuencial. Se acepta hoy que el uso de antimicrobianos orales es una alternativa adecuada y segura (A1)⁸⁶⁻⁸⁹. El uso de fluoroquinolonas (ciprofloxacina) ha sido evaluado como terapia empírica inicial en pacientes con episodios de NF de bajo riesgo, en un estudio⁹⁰, pero sin experiencia suficiente todavía para recomendarlo como estrategia inicial en niños (C2)⁴.

Experiencias en adultos. Se ha explorado el uso de antimicrobianos orales mientras el paciente permanece hospitalizado, como terapia empírica inicial. En dos ensayos clínicos randomizados doble ciego, se comparó terapia oral con amoxicilina/ácido clavulánico más ciprofloxacina *versus* ceftazidima y *versus* ceftriaxona más amikacina respectivamente, con resultados similares^{91,99}. Recientemente se han publicado algunos estudios con levofloxacina oral con buenos resultados⁹³, los que requieren aún mayor evaluación. En una revisión sistemática y en un meta-análisis, publicados durante el año 2004, se evaluaron datos de 15 ensayos clínicos controlados, randomizados, incluyendo 2.224 pacientes. Este análisis concluyó que no existe diferencia entre antibioterapia oral e intravenosa en pacientes con episodios de NF de bajo riesgo, tanto en mortalidad (RR 0,83; IC 95% 0,49-1,41) como en falla de tratamiento (RR 0,94; IC 95% 0,84-1,05)⁹⁴.

Tratamiento ambulatorio. El manejo ambulatorio no se puede considerar una estrategia universal, sino que deberá limitarse a pacientes con bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana invasora. Además debe asegurarse que los pacientes puedan acceder al hospital en cualquier momento y sin restricción horaria, de modo de garantizar su oportuna atención las veces que fuera necesaria.

Experiencias en niños. En un estudio efectuado en 6 hospitales de Santiago, que contempló 149 episodios de NF de bajo riesgo, se comparó el tratamiento ambulatorio *versus* intrahospitalario, empleando ceftriaxona más teicoplanina, demostrándose una eficacia terapéutica similar (95 y 94% respectivamente), con costos significativamente menores para el grupo ambulatorio⁹⁵. Adicionalmente se debe considerar que el manejo

ambulatorio ofrece ventajas psicológicas y sociales al paciente y a su familia.

Experiencia en adultos. Se ha evaluado el tratamiento oral ambulatorio con ofloxacina *versus* intravenoso intrahospitalario con ceftazidima y amikacina⁹⁶ y el uso de ofloxacina oral ambulatorio *versus* intrahospitalario⁹⁷, observándose similar eficacia y seguridad en ambos, por lo que se puede recomendar la estrategia de tratamiento ambulatorio en pacientes adultos muy bien seleccionados (A1).

Episodios de neutropenia febril de alto riesgo

En vista de la gran variedad de los agentes reconocidos como responsables de infecciones invasoras en estos pacientes, y considerando además que la mortalidad se concentra en este grupo, debe recomendarse un esquema empírico inicial intravenoso, de amplio espectro, y siempre intrahospitalario (Figura 4).

Elección de los antimicrobianos. Existen tres grandes preguntas: ¿Deberá contemplarse siempre cobertura anti *Pseudomonas*? ¿Es suficiente una monoterapia generalmente con β lactámicos o deberá siempre asociarse un aminoglucósido? ¿Es necesario siempre incluir terapia anti cocáceas grampositivas desde el inicio?

Cobertura anti Pseudomonas. En un meta-análisis publicado por Furno y cols sobre este tema no se evidenció diferencias al comparar esquemas con y sin cobertura anti *Pseudomonas* sp⁹⁸; sin embargo, este análisis incluyó pacientes con neutropenia moderada y sin estratificación de riesgo, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a la terminología actual de NF con clasificación de riesgo y con neutropenia severa (RAN < 500/ mm³). Una infección por *Pseudomonas* sp fue identificada en menos de 2% de los pacientes incluidos en el meta-análisis, constituyendo 15% de todos los bacilos gramnegativos recuperados.

Datos nacionales muestran que *Pseudomonas* sp es causa de 5 y 3,7% de las bacteriemias en niños y adultos, respectivamente, con episodios de NF de alto riesgo¹²⁻¹⁴, situación que debe ser vigilada permanentemente a lo largo del país.

Con todas las limitantes expuestas, las guías clínicas internacionales recomiendan la cobertura anti *Pseudomonas* sp en el esquema empírico inicial de tratamiento para los episodios de NF de alto riesgo⁴, recomendación suscrita por este consenso. Instituciones donde una vigilancia microbiológica estricta constata la ausencia de *Pseudomonas* sp como agente de bacteriemia en

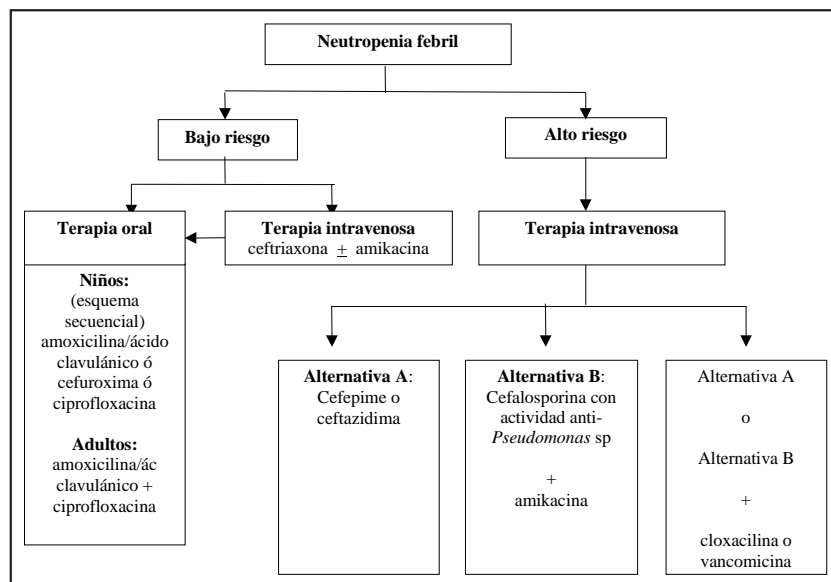


Figura 4. Esquema antimicrobiano empírico inicial en NF según categorización de riesgo.

estos pacientes pueden no seguir esta recomendación.

Monoterapia con β -lactámicos o necesidad de asociar un aminoglucósido. Una revisión sistemática y meta-análisis sobre el tema fue efectuada recientemente por M. Paul y cols para la Cochrane Library. Reunieron 46 ensayos clínicos realizados entre 1981 y 1999, incluyendo 7.642 pacientes, niños y adultos, con 8.638 episodios de NF. En ella se comparó terapia antimicrobiana con β -lactámicos en forma exclusiva, o asociada a aminoglucósidos⁹⁹. La definición de neutropenia fue variable entre los trabajos incluidos, definiendo en la mayoría RAN < 1.000/mm³; además, para la inclusión de las publicaciones o el análisis global, no se separaron los episodios de NF de acuerdo a su categoría de riesgo. Los β -lactámicos considerados fueron cefalotina, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefoperazona, cefoperazona/sulbactam, cefepime, piperacilina, piperacilina/tazobactam, moxalactam, imipenem y meropenem, todos ellos indicados en dosis máximas. Los aminoglucósidos considerados fueron gentamicina, netilmicina, amikacina y tobramicina, incluyendo su administración una vez al día en algunos de los trabajos realizados más recientemente. No hubo diferencia estadísticamente significativa en mortalidad (RR 0,85; IC 95% 0,72-1,02) ni en fallas terapéuticas (RR 1,12; IC 95% 0,80-1,29), pero sí frecuencia significativamente mayor de efectos adversos, en particular toxicidad renal, (RR 0,83; IC 95% 0,72-0,97) en el grupo de terapia asociada con aminoglucósidos. En resumen, existen datos que

avalan el uso de monoterapia con algunos de los antimicrobianos enunciados: ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem o piperacilina/tazobactam, como terapia inicial¹⁰⁰⁻¹⁰⁵. Ciprofloxacina ha sido incluida en algunos estudios, con resultados contradictorios, por lo que no es actualmente recomendada como agente único de rutina en la terapia antimicrobiana empírica inicial en este tipo de pacientes^{4,106, 107}. Las dosis recomendadas para cada antimicrobiano se detallan en la Tabla 7.

Incorporando los conceptos de clasificación de riesgo en un meta-análisis más reciente que evaluó falla terapéutica de monoterapia comparada con terapia asociada a aminoglucósidos, Furno P y cols demostraron leve ventaja de la monoterapia para el grupo en general (OR 0,88; IC95% 0,78-0,99), efecto que se mantuvo en los sub-grupos de pacientes bacteriémicos o aquellos con neutropenia severa⁰⁸. En este mismo sentido, trabajos de Tamura K y cols, y de Ohyashiki K y cols, no evidenciaron diferencias significativas entre monoterapia con cefepime y cefepime más amikacina en pacientes con alto o bajo riesgo^{109,110}.

Cobertura de cócáceas grampositivas en el esquema empírico inicial. Para adoptar esta decisión es necesario considerar la epidemiología institucional de las infecciones y la presencia de elementos clínicos sugerentes de infección por cócáceas grampositivas. Entre ellos los agentes más frecuentemente aislados son *S. coagulasa* negativa seguido de *S. aureus* y, en menor proporción, *Streptococcus* sp. En los hospitales de

la RM de Chile representados en el PINDA, *S. coagulasa* negativa y *S. aureus* son los primeros dos agentes de bacteriemia en episodios de NF de alto riesgo en niños, por lo que en general se recomienda su cobertura como parte del esquema empírico inicial¹¹⁻¹³. En cambio en pacientes adultos, en que se ha visto predominancia de bacilos gramnegativos en la etiología de las

bacteriemias, sólo se considera la cobertura empírica inicial anti cocáceas grampositivas si existe la sospecha clínica. Al respecto, se recomienda considerar una terapia anti *Staphylococcus* sp frente a pacientes con posible infección asociada a CVC (celulitis, bacteriemia con relación al uso de CVC), sospecha de un foco cutáneo, articular u óseo; y se recomienda considerar terapia anti

Tabla 7. Dosis de antimicrobianos empleados en pacientes con episodios de NF, con función renal normal

Antimicrobiano	Niños		Adultos	
	Dosis (mg/kg/día)	Frecuencia de administración	Dosis unitaria	Frecuencia de administración
Uso intravenoso				
<i>β</i> lactámicos				
Ampicilina	100-400*	c/6 h	1-2 gr	c/6 h
Cefepime	100-150 *	c/8 h	2 gr	c/8 h
Cefotaxima	100-300*	c/6 h	1 gr	c/6 h
Ceftazidima	100-150	c/6-8 h	2 gr	c/8 h
Ceftriaxona	75-100*	c/24 h	2 gr	c/24 h
Cloxacilina	100	c/6 h	2 gr	c/6 h
Imipenem	60-100*	c/6 h	0,5 gr	c/6 h
Meropenem	60-100*	c/8 h	1 gr	c/8 h
Penicilina G	100.000-250.000 U	c/6 h	2 millones U	c/4-6
Piperacilina/tazobactam	200/400	c/6 h	4,5 gr	c/8 h
Aminoglucósidos				
Amikacina	15	c/12-24 h	1 gr	c/24 h
Gentamicina	5-7	c/12-24 h	80 mg	c/24 h
Glucopéptidos				
Vancomicina	40-60*	c/6 h	1 gr	c/12 h
Quinolonas				
Ciprofloxacina	20	c/12 h	500 mg	c/12 h
Uso oral				
<i>β</i> lactámicos				
Amoxicilina	50-80	c/8-12 h	500 mg	c/8 h
Amoxicilina/ác clavulánico (amoxicilina)	50-80	c/8-12 h	500/125 mg 875/125 mg	c/8 h c/12 h
Cefadroxilo	30-50	c/12 h	1 gr	c/12 h
Cefuroxima	30-50	c/12 h	500 mg	c/12 h
Quinolonas				
Ciprofloxacina**	30-45	c/8-12 h***	750 mg	c/12 h

*dosis mayor en infecciones del SNC

**una hora antes o dos horas después de alimentos lácteos

***cada 8 h en lactantes y preescolares

Recomendaciones para la elección de terapia antimicrobiana inicial en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre

- Aplicar modelos de predicción de riesgo a los episodios de NF en niños y adultos para su categorización. La clave del éxito de cualquier terapia selectiva está en contar con buenos modelos de predicción de riesgo, específicos, sensibles y con buenos valores predictores.

Recomendaciones para la elección de terapia antimicrobiana inicial en pacientes con episodio de neutropenia febril de bajo riesgo

- En niños se recomienda su hospitalización e iniciar terapia intravenosa con cefalosporinas de 3ª generación, con o sin adición de aminoglucósidos. De confirmarse la condición de bajo riesgo, considerar el alta hospitalaria luego de 24 a 48 horas para continuar terapia ambulatoria intravenosa con ceftriaxona u oral con cefuroxima axetil, amoxicilina/ácido clavulánico o ciprofloxacina (A1).
- En adultos sin foco infeccioso clínico ni síntomas de bacteriemia, y en ausencia de infección bacteriana demostrada, se puede comenzar terapia oral con amoxicilina/ácido clavulánico más ciprofloxacina (A1).
- La decisión de efectuar un manejo ambulatorio dependerá de las condiciones del hogar del paciente y la capacidad de respuesta del centro asistencial (B3).

Streptococcus frente a pacientes en profilaxis con ciprofloxacina previo al inicio de la fiebre, presencia de compromiso hemodinámico, temperatura ≥ 40 °C de inicio súbito o mucositis intensa⁴.

La cobertura anti-estafilocócica podrá efectuarse con cloxacilina o vancomicina. La elección de una u otra dependerá de la frecuencia de aislados de *Staphylococcus* resistentes a oxacilina en cada centro. El uso de vancomicina queda reservado para pacientes con antecedentes de infección previa por *Staphylococcus* resistente a oxacilina o antecedente de alergia documentada a β -lactámicos. Se recomienda prudencia en la indicación de vancomicina con el objetivo de disminuir el riesgo de emergencia de resistencia en cóceas grampositivas a este antimicrobiano¹¹.

Evaluación de la respuesta terapéutica

Todos los pacientes que cursan con episodios de NF deben ser evaluados diariamente hasta que el RAN sea $\geq 500/\text{mm}^3$ y completen 48 horas de evolución afebril. La eficacia del tratamiento antimicrobiano se evalúa luego de 72 horas de instaurado (día cuarto de tratamiento), y luego cada 3 días, hasta la resolución del episodio. **Estas definiciones serán aplicables tanto a pacientes con episodios de alto como de bajo riesgo.**

La evolución se catalogará como **favorable** o **desfavorable**, de acuerdo a los siguientes parámetros:

- Evaluación clínica: control del estado hemodinámico, curva térmica, hallazgos en el examen físico con búsqueda dirigida de posibles focos de infección.
- Medición seriada de PCR. Realizada los días 1, 2, 3 y de allí en adelante, de acuerdo a la evolución clínica. (criterio validado en Pediatría)²⁸.

Los pacientes se someten además a controles de laboratorio hematológico, en que se miden RAN, RAM y recuento de plaquetas al día 1 y 2, y luego al menos cada dos días, hasta que el RAN sea $\geq 500/\text{mm}^3$, RAM $\geq 100/\text{mm}^3$, y el recuento de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$.

Para poder catalogar la respuesta terapéutica como favorable o desfavorable, es necesario considerar que la duración habitual de la fiebre en adultos y niños con episodios de NF de alto y bajo riesgo es diferente: en adultos con episodios de NF de alto riesgo la mediana es de 10 días, y en episodios de bajo riesgo es de 6-7 días; en niños es de 5-7 días en episodios de NF de alto riesgo, y de 2-3 días en episodios de bajo riesgo^{12, 65,98,109}.

Evaluación del día cuarto

Episodios de NF de alto riesgo

Evolución favorable. Se define por: estabilización hemodinámica, caída paulatina y significativa de la fiebre, resolución progresiva de los focos infecciosos presentes al ingreso y ausencia de nuevos focos de infección, descenso significativo de la PCR sérica a partir del tercer día, considerándose significativa una disminución de al menos 30% del valor observado el día anterior (criterio validado en Pediatría)²⁸.

En estas circunstancias, el tratamiento antimicrobiano podrá ser ajustado de acuerdo a:

Recomendaciones para la elección de terapia antimicrobiana inicial en pacientes con episodios de neutropenia febril de alto riesgo

- Se recomienda antibioterapia de amplio espectro con cobertura anti-*Pseudomonas*: ceftazidima o cefepime (A1-2). La elección de una u otra dependerá del foco clínico sospechado, la frecuencia de aislados de *Enterobacteriaceas*, *Pseudomonas* sp y de cócáceas grampositivas y los perfiles de resistencia en cada institución.
 - En instituciones donde no se recupera habitualmente *Pseudomonas* sp como agente de bacteriemia en pacientes con NF, considerar la asociación de ceftriaxona más amikacina (C3).
 - La asociación con aminoglucósidos no parece ser necesaria en la mayoría de los casos (D2) pero es una estrategia válida a evaluar según los patrones de resistencia de los bacilos gramnegativos en cada institución.
 - Se recomienda observar un uso racional de antimicrobianos prefiriendo aquellos de espectro más reducido para combatir infecciones por agentes que sean susceptibles a ellos y reservar el uso empírico de carbapenémicos como segunda línea terapéutica (D3).
 - La cobertura anti *Staphylococcus* sp desde un inicio, es recomendada solamente en situaciones clínicas y epidemiológicas en que *Staphylococcus* sp sea uno de los agentes más probablemente involucrados (C3).
- **Hallazgos microbiológicos:** Pese a haberse precisado la etiología del episodio, se debe mantener terapia de amplio espectro hasta que el RAN sea \geq a 500/mm³, momento en que se recomienda continuar con una terapia de espectro dirigido según sean los hallazgos microbiológicos. Frente a la presencia de *S. aureus* o *S. coagulans* negativa susceptible a oxacilina, la terapia de elección es cloxacilina, aunque la terapia de inicio haya sido vancomicina (B3). Se aconseja retirar la cobertura anti cócáceas grampositivas y anti *Pseudomonas* sp en la evaluación del día cuarto si la respuesta terapéutica es favorable y no se han aislado cócáceas grampositivas o *Pseudomonas* sp en los cultivos obtenidos al ingreso del paciente (C3)^{4,109}.
 - **Precisión de foco clínico:** En este caso se debe ajustar la terapia específica según sea el(los) foco(s) clínico(s) (Tabla 8) (C3).

Ausencia de foco clínico: Se recomienda mantener el tratamiento empírico inicial o realizar un cambio a terapia oral.

- **Cambio a terapia oral:** No se encontró en las fuentes revisadas ensayos clínicos diseñados para evaluar el cambio a terapia antimicrobiana oral en pacientes con episodios de NF de alto riesgo. Los expertos sugieren que es posible cambiar a terapia oral, tanto en adultos como en niños, con posterioridad a la evaluación del día cuarto, si ésta fue considerada favorable. Esto, sumado a la recuperación medular (RAN en ascenso) permiten usar antimicrobianos orales: ciprofloxacina más amoxicilina/ácido clavulánico en adultos, y cefixima, cefuroxima axetil o ciprofloxacina en Pediatría, sin elevar los riesgos para el paciente (B3).

Evolución desfavorable. Se define por una o más de las siguientes condiciones: inestabilidad hemodinámica no atribuible a pérdida de volumen, fiebre persistente (temperatura \geq 38 °C en dos tomas diarias) y sin tendencia a disminuir, aparición de un nuevo foco infeccioso sugerente de IBI, mediciones seriadas de PCR sin reducción significativa a partir del día 3 o en ascenso (criterio validado en Pediatría)²⁸, persistencia de cultivos positivos luego de 72 horas de tratamiento.

La persistencia de fiebre en la evaluación del día cuarto, en un paciente en buenas condiciones clínicas, puede corresponder a la evolución esperable de la curva febril en un episodio de NF de alto riesgo, por lo que este hecho debe evaluarse en el contexto clínico general¹¹².

El hallazgo de evolución desfavorable en la evaluación del día cuarto obliga a la re-evaluación clínica y de laboratorio del paciente, y a realizar ajustes en la terapia antimicrobiana en curso.

La re-evaluación clínica y de laboratorio contempla efectuar un examen físico meticuloso, evaluar los resultados de todos los cultivos solicitados al ingreso, obtener nuevas muestras para cultivos de sangre, orina y otros sitios eventuales de infección, efectuar radiografía de tórax, ecocardiografía en paciente con CVC, y otros estudios por imágenes (TAC de abdomen, tórax, cavidades paranasales), de acuerdo a cuál sea la orientación clínica. Si el paciente está recibiendo aminoglucósidos o vancomicina, se recomienda efectuar la medición de sus concentraciones plasmáticas.

El ajuste del tratamiento antimicrobiano se realizará de acuerdo con:

- **Hallazgos microbiológicos.** Hasta superar la neutropenia severa, se recomienda el uso de

Tabla 8. Ajustes de esquema antimicrobiano empírico inicial según existencia de foco clínico en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre

Localización	Antimicrobianos	Observación
Catéter vascular	Incluir cloxacilina o vancomicina	Uso prudente de vancomicina
Cavidad orofaríngea	Adición de anti-anaerobios	Preferir penicilina
Esófago	Adición de anfotericina B Considerar aciclovir	Requiere biopsia y cultivo
Enteral	Incluir cefalosporinas 3ª gen.* Considerar metronidazol	En sospecha de tiflitis
Cutánea	Incluir cloxacilina Considerar metronidazol Ceftazidima + amikacina	En celulitis perianal En ectima gangrenoso
Ótica	Cefalosporina 3ª gen.*	Requiere cultivo de oído medio
Sinusal	Cloxacilina + cefalosporina 3ª gen.* Considerar anti-anaerobios Considerar antifúngicos	Requiere cultivo senos paranasales por punción <i>Aspergillus, Mucor</i>
Pulmonar consolidante	Cefalosporina 3ª gen.* + cloxacilina o vancomicina	Uso prudente de vancomicina
Pulmonar intersticial difusa	Adición de macrólidos y cotrimoxazol	Requiere LBA
Urinaria	Incluir aminoglucósido o cefalosporina 3ª gen.*	
Meníngea	Cefalosporina 3ª gen.* + ampicilina	Considerar <i>Listeria monocytogenes</i>
Osteoarticular	Cefalosporina 3ª gen.* + cloxacilina o vancomicina	Uso prudente de vancomicina

* Ceftriaxona o cefotaxima.

terapia activa frente a bacilos gramnegativos y cocáceas grampositivas, por el riesgo de sobreinfecciones. Una vez que el RAN sea \geq a 500/ mm³, el paciente quedará con terapia específica contra la cepa bacteriana aislada.

- **Aparición de un nuevo foco infeccioso.** Ante la manifestación de nuevos síntomas y signos respiratorios, como tos, disnea, alteraciones a la auscultación pulmonar e infiltrados pulmonares radiológicos; dolor abdominal o diarrea; secreción o enrojecimiento en relación al CVC; aumento o aparición de nuevas lesiones en la mucosa oral y anal o en la piel, etc, se recomienda ajustar la terapia antimicrobiana (Tabla 8). Para ello se presupondrán las etiologías más probables según sean los hallazgos clínicos y deberá tenerse presente la experiencia de cada institución y los patrones de susceptibilidad *in vitro*.
- **Paciente sin nuevo foco infeccioso.** Se recomienda ajustar la terapia antimicrobiana de acuerdo a la epidemiología institucional de las infecciones y su patrón de susceptibilidad *in vitro*.

En cualquiera de las situaciones anteriores se justifica un cambio de terapia antimicrobiana antes de 72 horas de iniciado, en caso de agravamiento clínico evidente o *shock* séptico, situación en que se recomienda traslado a UCI y cambio a alternativas terapéuticas que deben considerar, de acuerdo a la epidemiología institucional, ciprofloxacina, cefalosporinas de 4º generación (cefepime) o carbapenémicos (imipenem o meropenem) como fármacos activos contra bacilos gramnegativos, adicionando vancomicina como terapia anti cocáceas grampositivas.

Episodios de neutropenia febril de bajo riesgo

Evolución favorable. En el caso de instaurarse manejo ambulatorio, tanto los pacientes adultos como pediátricos, deben concurrir diariamente a evaluación por su médico tratante. Los días no hábiles se mantendrán en contacto telefónico con el equipo profesional (médico/enfermera) para un reporte diario y consultar, en caso necesario, en una unidad de emergencia (B3).

En adultos, si el paciente comenzó tratamiento oral con ciprofloxacina más amoxicilina/ácido

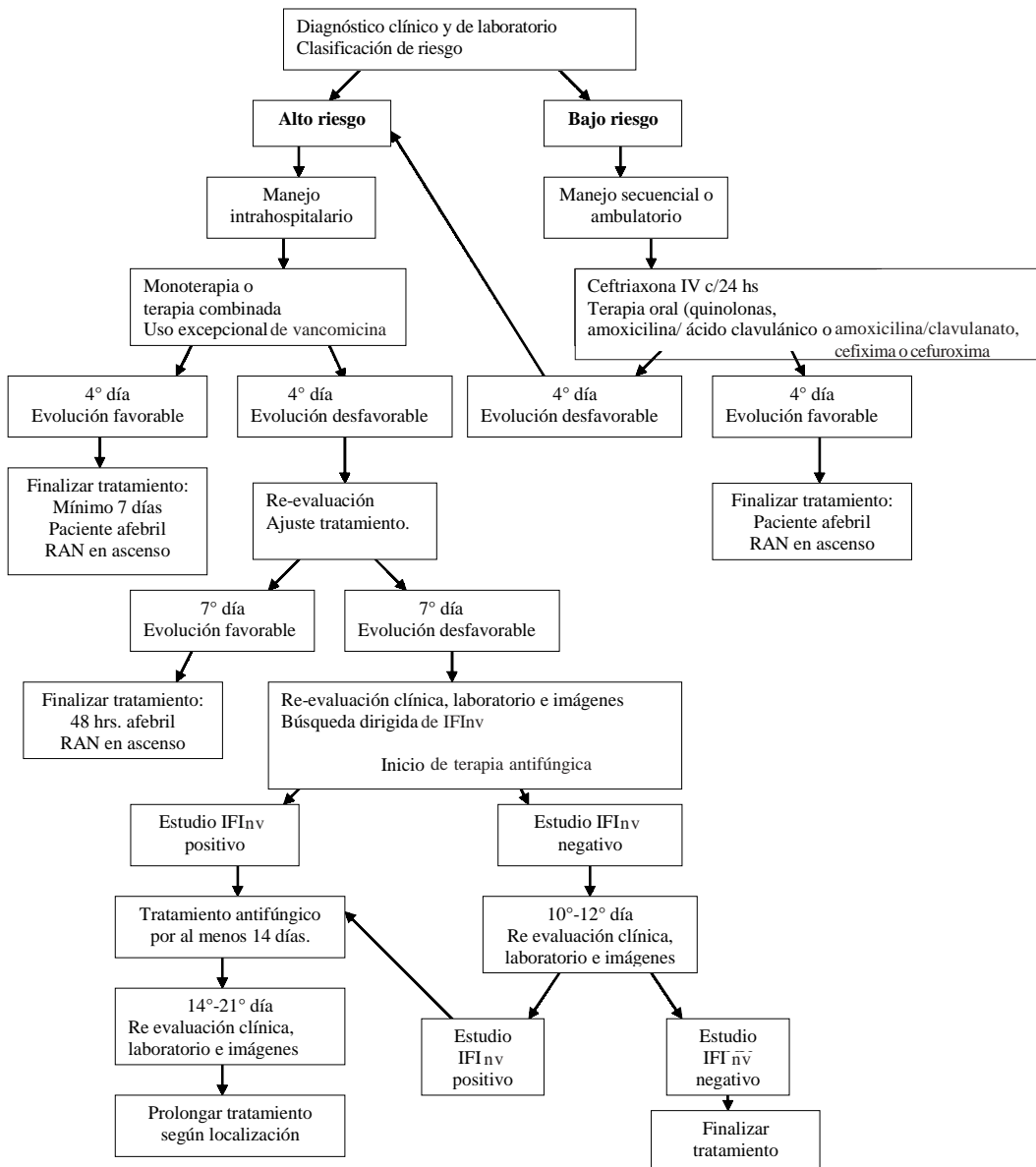
clavulánico y su evolución al día cuarto es favorable, se recomienda mantener dicha terapia hasta que el paciente esté afebril y con RAN en ascenso (A1)^{91,92}.

En pacientes pediátricos, transcurrida la etapa inicial de manejo intrahospitalario (24-48 horas), si el paciente persiste con criterios de bajo riesgo, y se ha comprobado la negatividad de cultivos de sangre y orina, podrá completar su manejo ambulatorio.

Los pacientes continuarán su terapia antimicrobiana con ceftriaxona intravenosa (evitar uso intramuscular) o terapia oral, en base a cefuroxima axetil, ciprofloxacina, amoxicilina/ácido clavu-

lánico o cefixima, hasta que estén afebriles y con RAN en recuperación (A1)^{87,89,95,113}. Si en el estudio del paciente se objetiva la presencia exclusiva de una infección viral como causa de la fiebre, se recomienda suspender el tratamiento antimicrobiano y mantener el seguimiento diario hasta la resolución de la neutropenia severa (A1)¹¹⁴.

Evolución desfavorable. Los pacientes con evolución desfavorable serán reevaluados en sus manifestaciones clínicas y parámetros de laboratorio, ajustando su terapia antimicrobiana, y serán hospitalizados si se había adoptado en ellos una modalidad de manejo ambulatorio (Figura 5).



*IFI_{nv}: infección fúngica invasora

Figura 5. Algoritmo para el manejo de la neutropenia febril en pacientes con cáncer.

En cualquier caso, si la evolución del día cuarto se considera desfavorable, se recomienda cambiar la categorización del paciente, considerándolo desde ese momento como de alto riesgo y adoptando las recomendaciones e indicaciones de manejo correspondientes a pacientes con episodios de NF de alto riesgo (B1).

Duración de la terapia antimicrobiana

Se establecerá de acuerdo a la evaluación de riesgo.

Pacientes con episodios de NF de alto riesgo

La terapia antimicrobiana se extenderá hasta que el paciente esté al menos 48 horas afebril y con RAN $\geq 500/\text{mm}^3$ por dos días consecutivos, completando un mínimo de 7 días (B2)⁴.

En pacientes que han recibido antimicrobianos durante más de 7 días, están más de 48 horas afebriles y permanecen con RAN $< 500/\text{mm}^3$, la duración de la terapia antimicrobiana está menos definida. En opinión de los expertos, una recomendación razonable es suspender terapia antimicrobiana luego de 5 a 7 días de curso afebril, con RAN en recuperación, si el paciente tiene una evolución clínica favorable (B2).

En pacientes con evolución favorable, que permanecen con neutropenia severa, en que no se anticipa la recuperación medular, se recomienda prolongar el tratamiento antimicrobiano durante 14 días, luego suspender y vigilar estrechamente su evolución clínica (C3). No parece necesario prolongar más allá de 14 días el tratamiento antimicrobiano en pacientes con evolución favorable y neutropenia prolongada.

Recomendaciones para la evaluación de la respuesta a terapia antimicrobiana en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre

- Evaluar diariamente a todos los pacientes hasta que el RAN sea $\geq 500/\text{mm}^3$ y estén afebriles durante 48 horas.
- Evaluar la respuesta terapéutica luego de 72 horas de instaurado el tratamiento antimicrobiano (día cuarto) y luego, cada 3 días, hasta la resolución del episodio.
- Catalogar la evolución como favorable o desfavorable, de acuerdo a definiciones establecidas que consideran parámetros clínicos y de laboratorio.
- Observar el algoritmo de manejo recomendado para las respuestas terapéuticas favorables y desfavorables.

En la situación recién expuesta, algunos autores recomiendan el paso directo de terapia antimicrobiana a profilaxis antimicrobiana, lo que este grupo de expertos no comparte (E3).

Pacientes con episodios de NF de bajo riesgo

La terapia antimicrobiana se extenderá hasta que el paciente esté, al menos, 48 horas afebril y con RAN en ascenso, sin recomendarse una duración mínima^{4,115} (A1).

En pacientes pediátricos existe la experiencia que si se objetiva la presencia exclusiva de una infección viral como causa de la fiebre, se puede suspender el tratamiento antimicrobiano y realizar vigilancia diaria hasta que el RAN sea $\geq 500/\text{mm}^3$ sin aumentar los riesgos para el paciente (A1).

Terapia antifúngica empírica

Inicio de la terapia antifúngica

Alrededor de 20% de los pacientes con neoplasias hematológicas, que presentan neutropenia profunda (RAN $< 100/\text{mm}^3$) y prolongada (> 10 días), tendrán una IFInv, que en la mayoría de los casos será causada por *Candida* sp o *Aspergillus* sp^{116,117}.

El tratamiento precoz de las IFInv es esencial para disminuir la mortalidad asociada a ellas. Aunque los estudios que motivaron los tratamientos antifúngicos empíricos han sido criticados metodológicamente¹¹⁸, la mayoría de los médicos clínicos recomienda introducir antifúngicos en forma empírica, si la neutropenia y fiebre persisten después de 7 días de un tratamiento antimicrobiano apropiado^{4,114,119}, con el objeto de tratar precozmente infecciones micóticas ocultas o prevenir su desarrollo.

Antes del inicio de la terapia antifúngica, se deben hacer todos los esfuerzos para diagnosticar una posible IFInv mediante el siguiente *screening*: examen de fondo de ojo, búsqueda de hifas o pseudohifas en orina, biopsia y cultivo de lesiones de piel, estudio de diversos parénquimas por imágenes: TAC de pulmón, abdomen, y cavidades paranasales. Actualmente existen además nuevas técnicas, tales como búsqueda de antígeno fúngico (galactomanano) de *Aspergillus* y RPC para hongos en sangre¹²⁰⁻¹²².

El antifúngico a usar como terapia empírica en pacientes con episodios de NF debe tener actividad demostrada para los hongos que con mayor probabilidad infectan a estos pacientes: *Candida* sp y *Aspergillus* sp.

Anfotericina B deoxicolato. Ha sido durante muchos años el antifúngico de elección^{4,123-127};

sin embargo, su nefrotoxicidad y las reacciones relacionadas a su infusión han motivado la evaluación de alternativas tales como azoles (fluconazol, itraconazol y voriconazol), formulaciones lipídicas de anfotericina B y equinocandinas en este grupo de pacientes. Estudios comparativos comprobaron que formulaciones lipídicas de anfotericina B pueden ser usadas como alternativa a anfotericina B deoxicolato, presentando eficacia similar y menores reacciones adversas¹²⁷.

Fluconazol. Es activo sobre levaduras con excepción de *Candida krusei* y algunas cepas de *Candida glabrata*, y tiene nula actividad sobre hongos filamentosos. Ha producido respuesta favorable en pacientes seleccionados, en estudios randomizados; puede ser considerado como una alternativa (dosis de 400 mg/día en adulto y 12 mg/kg/día en pacientes pediátricos) si el paciente tiene bajo riesgo de aspergilosis invasora, si no tiene signos o síntomas sugerentes de aspergilosis (síntomas de sinusitis o evidencias radiológicas de infección pulmonar), si los datos epidemiológicos locales sugieren que el paciente tiene bajo riesgo de adquirir infecciones por hongos filamentosos o por especies de *Candida* resistentes a fluconazol, y si el paciente no ha recibido profilaxis con azoles¹²⁸⁻¹³⁰.

En nuestro medio no se practica el estudio de susceptibilidad *in vitro* a antifúngicos en forma rutinaria en los laboratorios asistenciales de microbiología. En un estudio multicéntrico efectuado en Chile sobre 131 levaduras provenientes de pacientes con IFInv, se observó 5% de resistencia global a fluconazol, y 40, 17 y 5% de resistencia en *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, respectivamente¹²⁸. *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* han sido reportadas como las especies de levaduras más frecuentemente aisladas en micosis invasoras en Chile (50, 22 y 15% respectivamente en el antes mencionado estudio multicéntrico). En este escenario, en nuestro país parece riesgoso usar fluconazol de rutina como terapia antifúngica empírica en este grupo de pacientes.

Itraconazol. La evaluación comparativa de itraconazol (400 mg/día intravenoso durante dos días, seguido de 200 mg/día intravenoso por 2 días, y luego 400 mg solución oral/día) y anfotericina B deoxicolato (dosis media 0,7 mg/kg/día) en pacientes adultos, comprobó que el grupo tratado con itraconazol tenía tasas similares de infecciones fúngicas intercurrentes y mortalidad, pero efectos de toxicidad significativamente menor¹²⁹. Sin embargo, no existen a la fecha, en nuestro país, formulaciones de administración intravenosa ni la presentación oral en solución.

La presentación en cápsulas no se considera una alternativa para tratamiento de IFInv, debido a su limitada biodisponibilidad¹³⁰.

Voriconazol. La información científica disponible arroja resultados controvertidos. Como terapia empírica en adultos es levemente inferior a anfotericina B liposomal; sin embargo, al analizar su uso empírico en el subgrupo de pacientes con mayor riesgo de IFInv (leucemia en recaída), voriconazol fue superior a anfotericina B liposomal en prevenir infecciones fúngicas intercurrentes (A1)¹³¹⁻¹³³.

Caspofungina. Es otra alternativa estudiada para uso empírico en esta población de pacientes. Un estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico, recientemente publicado, mostró que en pacientes adultos con episodios de NF, caspofungina presentó eficacia similar que anfotericina B liposomal, como terapia empírica; sin embargo, fue superior a anfotericina B liposomal en la respuesta de IFInv demostradas¹³⁴.

Existe esperanza que en un futuro próximo nuevas técnicas diagnósticas de reciente introducción (galactomanano para *Aspergillus* y RPC para hongos), permitan hacer un diagnóstico precoz de IFInv, para usar oportunamente la mejor estrategia de tratamiento disponible de acuerdo al agente causal, que hagan posible mejorar las respuestas terapéuticas, en especial de infecciones causadas por *Aspergillus* sp, y también evitar tratamientos empíricos innecesarios. Los nuevos antifúngicos han renovado el entusiasmo especialmente en relación al tratamiento de infecciones invasoras por *Aspergillus* sp, donde voriconazol ha demostrado mayor eficacia clínica que anfotericina B¹³⁵, y caspofungina ha demostrado eficacia clínica como terapia de rescate¹³⁶.

Al parecer podrían obtenerse mayores éxitos terapéuticos en IFInv con terapias combinadas, tema en discusión en la literatura científica actual¹³⁷. El factor costo de los fármacos antifúngicos no debe dejarse de lado al definir la conducta para el uso empírico en los pacientes que cursan con episodios de NF (ver dosis y costo de antifúngicos en Tabla 9).

Duración de la terapia antifúngica

Según cuál fuera su indicación, la duración de la terapia antifúngica será diferente. Así, si se demuestra una IFInv o se define como probable, el tratamiento será por un mínimo de 14 días y dependerá del agente causal, de la extensión de la enfermedad, la resolución de los síntomas y de la inmunosupresión de base^{4,119,123}. (Figura 5). Por otra parte, si se diagnosticó una IFInv posible o

Tabla 9. Dosis y costo de antifúngicos recomendados en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre

Antifúngico	Dosis diaria		Costo diario asociado a terapia específica (promedio adulto 70 kg)*
	Niños (dosis máxima) mg/kg	Adultos	
Anfotericinas			
Anfotericina B deoxicolato	0,75-1 (1,5)	0,8-1 mg/kg	\$ 64.093 - 80.112
Anfotericina liposomal	3-5 (10)	3 - 5 mg/kg	\$ 1.140.000 - 1.596.000 **
Equinocandinas			
Caspofungina	50 mg/m ²	70/50 mg/día ^a	\$ 188.301
Azoles			
Fluconazol iv	6-12/3-4 ^a	800/400 mg ^a	\$ 98.456-49.448
Fluconazol oral	6-12/3-4 ^a	800/400 mg ^a	\$ 32.082-16.041
Voriconazol iv	12/8 ^a	12/8 mg/kg ^a	\$ 271.341
Voriconazol oral	200/400 ^b	400 mg	\$ 53.205

* Valor en pesos chilenos. Valor de cambio a dólar americano: 1 US\$ = 580 pesos

Fuente: Revista Kairos, N° 183, abril 2005. Valor neto en pesos sin impuestos agregados. Sólo se consideraron fármacos originales.

** Datos estimados de acuerdo a consultas de los autores en Cencomex, junio 2005

a Dosis de carga/de mantención

b < 40 kg / > 40 kg peso.

ella se descartó, no están bien establecidos los plazos de tratamiento. Cuando la neutropenia se ha resuelto, el paciente está clínicamente bien, el examen de fondo de ojo y TAC de tórax y abdomen no revelan lesiones sospechosas, puede discontinuarse el tratamiento. En pacientes que están clínicamente bien, con neutropenia persistente, sin lesiones sospechosas en la evaluación clínica ni en el estudio por imágenes (TAC de tórax y abdomen), se puede suspender el tratamiento una vez completados 14 días. Si el paciente tiene alto riesgo de IFInv y presenta compromiso clínico, puede considerarse continuar la terapia con antibacterianos y antifúngicos durante todo el episodio de neutropenia⁴ (C3).

Es importante señalar que si se confirma una

IFInv la terapia antifúngica debe reiniciarse en cada nuevo ciclo de quimioterapia, por el riesgo cierto de reactivación¹³⁸ (C3).

Recomendaciones para indicar terapia antifúngica en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre

- Iniciar terapia antifúngica al séptimo día de fiebre y neutropenia (no antes), de manera de dar tiempo para evaluar los ajustes efectuados previamente al tratamiento antibacteriano (B2).
- Elegir el antifúngico a usar en forma empírica considerando la experiencia de uso, la toxicidad potencial, los recursos disponibles y el desarrollo eventual de resistencia.

Quimioprofilaxis para pacientes con cáncer y neutropenia post quimioterapia

El objetivo de la terapia antimicrobiana profiláctica en pacientes con cáncer y tratamiento quimioterápico es disminuir el número y gravedad de los episodios de NF provocados por infección bacteriana o fúngica, con la meta global de disminuir su morbimortalidad.

Profilaxis antibacteriana

La indicación de antimicrobianos profilácticos surgió luego de la observación controlada de su eficacia en la disminución de los episodios febriles y las infecciones en los pacientes neutropénicos¹³⁹⁻¹⁴². Sin embargo, pronto fue posible determinar que no había efecto en disminuir la mortalidad asociada a los episodios de NF⁴, y que la antibioprofilaxis se asociaba a algunas desventajas, como toxicidad, emergencia de resistencia bacteriana y aparición de infecciones fúngicas no habituales con alta morbilidad y letalidad¹⁴³⁻¹⁴⁵. Los primeros estudios realizados utilizaron medicamentos orales no absorbibles como aminoglucósidos, polimixinas y vancomicina, en monoterapias o en combinaciones, observándose una escasa tolerancia, lo que sumado a su falta de efecto en disminuir la mortalidad asociada a infecciones, hizo que se probaran otras alternativas como cotrimoxazol, quinolonas, y otros¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

Cotrimoxazol

Ventajas. Disminuye el número de infecciones por bacilos gramnegativos susceptibles, especialmente en pacientes con leucemia aguda y es efectivo en la profilaxis de neumonía por *P. jiroveci* en pacientes con y sin neutropenia^{4, 146}.

Desventajas. Reacciones adversas asociadas a sulfonamidas, mielosupresión, emergencia de cepas resistentes, candidiasis oral, espectro antimicrobiano limitado (no cubre *Pseudomonas* sp)¹⁵⁰.

Quinolonas orales

Ventajas. Efectividad similar o superior a cotrimoxazol, reduciendo la incidencia de fiebre y de infecciones con documentación microbiológica en pacientes neutropénicos^{151,152}.

Desventajas. Induce la emergencia de bacilos gramnegativos resistentes a quinolonas y el aumento de infecciones por cocáceas grampositivas¹⁵³⁻¹⁵⁷.

Vancomicina. Existen algunas experiencias con el uso de vancomicina en pacientes con cáncer portadores de CVC; sin embargo, se ha observado emergencia de infecciones por bacterias resistentes a vancomicina, por lo que se desaconseja fuertemente su uso preventivo^{4,154}.

Profilaxis antifúngica

Se han evaluado distintas alternativas en los últimos 20 años en pacientes neutropénicos sometidos a quimioterapia intensa. Los estudios clínicos, tanto de profilaxis como de tratamiento de IFInv en adultos y niños con enfermedades oncológicas, tienen muchas limitaciones; son a menudo pequeños, no comparativos, enrolan población con diferente categorización de riesgo y usan diferentes criterios para definir éxito o falla terapéutica, lo que dificulta la interpretación de los resultados. La profilaxis antifúngica se puede clasificar en primaria y secundaria.

Profilaxis primaria. Definida como el uso de antifúngicos durante el episodio de NF, con el objeto de disminuir la incidencia de IFInv y reducir la mortalidad en pacientes que cursan con episodios de NF de alto riesgo. Los resultados son contradictorios, no está indicada de rutina y su uso se considera sólo en las siguientes situaciones: Pacientes con episodios de NF de alto riesgo en los que se espera una neutropenia profunda (RAN < 100/mm³) y prolongada (> 10 días), terapia corticoesteroidal prolongada, mucositis intensa (grado III), uso de antimicrobianos de amplio espectro por tiempo prolongado y exposición a faenas de construcción^{138, 158-161}.

Profilaxis secundaria. Se define como el uso de antifúngicos durante los ciclos de quimioterapia en pacientes que tienen el antecedente de IFInv demostrada o probable en episodios previos de NF, con el objetivo de evitar reactivación. Hay consenso en su utilidad¹⁶².

Azoles. Fluconazol es el triazol más estudiado, desde inicios de los 90¹⁵⁹. En pacientes con LLA en tratamiento convencional de quimioterapia, el uso de fluconazol profiláctico no se ha asociado a prevención de IFInv ni a disminución de mortalidad¹⁶⁰. Se excluyen pacientes sometidos a tras-

plante de precursores hematopoyéticos en quienes sí se ha demostrado el beneficio de esta estrategia. En adultos, los estudios que han evaluado fluconazol en dosis inferiores a 400 mg/día no han demostrado efectos significativos^{138,162}. Itraconazol presenta un espectro más amplio siendo efectivo en infecciones por *Candida* no albicans y *Aspergillus* sp. Un meta-análisis que incluyó 3.597 pacientes con cáncer demostró que itraconazol reduce las IFInv causadas por levaduras, disminuyendo también la mortalidad asociada a estas infecciones, y reduce significativamente el riesgo de aspergilosis invasora¹⁶³. Estos beneficios se observaron en trabajos que utilizaron la formulación en solución de ciclo-dextrina oral o iv del fármaco¹⁶⁴. Administrado en cápsulas itraconazol no logra concentraciones plasmáticas adecuadas siendo la solución oral e iv las formulaciones aceptadas en pacientes neutropénicos (actualmente no contamos en Chile con estas dos formulaciones). Para asegurar su acción terapéutica se recomienda monitorizar sus concentraciones plasmáticas (concentración óptima deseable > 5µg/ml).

Existe escasa evidencia para recomendar el uso profiláctico de otros azoles, como ketoconazol, miconazol y clotrimazol (C1).

Anfotericina B. La formulación oral usada en adultos, en dosis de 1,5 - 3 gr/día, sólo disminuye la incidencia de infecciones fúngicas superficiales (B1)¹⁶⁴. Anfotericina B en inhalación no elimina el riesgo de aspergilosis invasora (A1)¹⁶⁵. El uso de anfotericina B deoxicolato iv 0,1 mg/kg/día no ha demostrado beneficio en la prevención de IFInv (C1)¹⁶⁶. Anfotericina B liposomal se ha asociado con una baja toxicidad pero no ha sido evaluada su efectividad en la prevención de IFInv en pacientes neutropénicos (C1)¹⁶⁷.

Nistatina. La eficacia de nistatina en suspensión como profilaxis antifúngica ha sido evaluada en un reciente meta-análisis y su eficacia no ha sido demostrada. La recomendación es no utilizarla como profilaxis antifúngica en pacientes con cáncer (D1)¹⁶⁸.

Profilaxis para *Pneumocystis jiroveci*

Pneumocystis jiroveci es un importante patógeno oportunista en hospederos inmunocomprometidos. La infección resulta de la inhalación o deglución desde fuentes ambientales o de la reactivación de una primoinfección latente. El riesgo de infección por *P. jiroveci* depende de la

Recomendaciones relativas a profilaxis antimicrobiana en pacientes con cáncer

- La profilaxis antibacteriana no se recomienda de rutina (D1).
- La profilaxis antifúngica no se recomienda en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia convencional (D1).
- El uso de fluconazol profiláctico estaría recomendado sólo en pacientes con neutropenia profunda y prolongada, terapia corticoesteroidal prolongada, mucositis grado III, uso de antimicrobianos de amplio espectro por tiempo prolongado y exposición a faenas de construcción (B1).
- No se recomienda el uso de nistatina en profilaxis antifúngica (D1).
- Se espera que las nuevas técnicas diagnósticas ayuden a cambiar el paradigma de la profilaxis antifúngica por una estrategia de terapia anticipada (*pre-emptive therapy*).
- La profilaxis de infecciones por *P. jiroveci*, en base a cotrimoxazol, está recomendada en todos los pacientes con LLA y linfoma de células T (A1).

intensidad, tipo y duración de la inmunosupresión¹⁶⁹.

La profilaxis para *P. jiroveci* está recomendada especialmente en pacientes con LLA y linfoma de células T (AI)^{4,146}. El agente de elección en profilaxis es cotrimoxazol. En adulto la indicación es de 80/400 mg o de 160/800 mg (trimetoprim/sulfametoxazol) una vez por día en régimen diario o 3 veces por semana y en niños es de 4/20 mg/kg/día (trimetoprim/ sulfametoxazol) en régimen diario o 3 veces por semana.

Profilaxis antiviral

No se justifica en general en pacientes con cáncer, excepto en contacto de varicela. La recomendación ante la exposición a un caso índice es precisar el antecedente si el paciente padeció antes de varicela y, en pacientes con antecedente poco claro, determinar el grado de susceptibilidad mediante IgG específica. Si existe el antecedente clínico con serología positiva, se recomienda observación durante 28 días post exposición; en estas circunstancias el riesgo de enfermar es mínimo y, de presentarse la enfermedad, su curso será benigno¹⁷⁰. En pacientes que requieran profilaxis se recomienda el uso de

inmunoglobulina específica anti virus varicela-zoster (VZIG) dentro de 96 horas post exposición en dosis de 125 U (1,25 ml-1 vial) cada 10 kg de peso con un máximo de 625 U (6,25 ml-5 viales)^{171,172}. Si no se cuenta con este recurso, la alternativa es usar aciclovir 80 mg/kg/día oral

(fraccionado cada 8 h) durante 7 días, iniciado al día octavo post exposición¹⁷³⁻¹⁷⁵.

La vacuna anti varicela, elaborada en base a virus vivo atenuado, está contraindicada en pacientes con enfermedad oncológica en tratamiento activo con quimioterapia¹⁷⁰.

Referencias

- 1.- Pizzo P A, Robichaud K J, Wesley R, Commers J R. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61: 153-65.
- 2.- Bodey G P, Buckley M, Sathe Y S, Freireich E J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40.
- 3.- Schimpff S, Satterlee W, Young V M, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284: 1061-5.
- 4.- Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
- 5.- Glauser M P, Calandra T. Infections in patients with hematologic malignancies. In: Glauser M P, Pizzo P A, eds. *Management of Infections in Immunocompromised Patients*. London: WB Saunders ed; 2000; 141-88.
- 6.- Segal B, Walsh T, Holland S. Infections in the cancer patient. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ed; 2001; 2815-68.
- 7.- Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359: 723-5.
- 8.- Bochud P Y, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97: 256-64.
- 9.- Cometta A, Calandra T, Bille J, Glauser M. *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1240-1.
- 10.- Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 795-805.
- 11.- Payá E, Álvarez A, Avilés C, Cofré J, Enríquez N, Salgado C, et al. Agentes causantes de infecciones del torrente circulatorio en niños con cáncer, en cinco hospitales de Santiago (1994-1998). *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1297-304.
- 12.- Santolaya M E, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001 19: 3415-21.
- 13.- Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 678-83.
- 14.- Puga B, Puga I, Cabrera M E, Undurraga M S, Guerra C, Urrejola G, et al. Neutropenia febril de alto riesgo en leucemia aguda. Experiencia en un hospital público. Programa nacional de drogas antineoplásicas del adulto (PANDA), Hospital del Salvador, 1991-2001. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 1023-30.
- 15.- Ramos G, Domínguez I, Benítez R, Guzmán A M, García P, Sánchez T, et al. Etiología de bacteriemias en neutropenia febril de pacientes adultos con cáncer. Hospital Clínico Universidad Católica 2001-2004. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar 13-16 de octubre 2004. Pág 42, resumen CO1.
- 16.- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E B, Boyer M, Elting L, Feld R, 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.
- 17.- Rabagliati R, Benítez R, Domínguez I, Ramos G, Ocquetau M, Álvarez M. Perfil clínico y categorización de riesgo de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar 13-16 de octubre 2004. Pág 42, resumen CO2.
- 18.- Morales R, Rojas L, Palma S, Donaire L, Beltrán C, Muñoz L. Análisis descriptivo de 74 episodios de neutropenia febril en adultos. Hospital Barros Luco Trudeau. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar 13-16 de octubre 2004. Pág 43, resumen CO3.
- 19.- Bustos M, Rojas L, Rojas C, Braun S, Rubio G. Caracterización de pacientes portadores de neoplasia hematológica sometidos a quimioterapia que cursan con neutropenia febril en un hospital de Santiago. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar, 13-16 de octubre 2004. Pág 43, resumen CO4.
- 20.- Chang H Y, Rodríguez V, Narboni G, Bodey G P, Luna MA, Freireich E J. Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 259-68.
- 21.- Wingard J R, Merz W G, Rinaldi M G, Johnson T R, Karp J E, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325: 1274-7.
- 22.- White M H. The contribution of fluconazole to the

- changing epidemiology of invasive candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1129-30.
- 23.- Sepkowitz K A. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1098-107.
 - 24.- Hughes W T, Feldman S, Aur R J, Verzosa M S, Hustu H O, Simone J V. Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Cancer* 1975; 36: 2004-9.
 - 25.- Sepkowitz K A, Brown A E, Telzak E E, Gottlieb S, Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA* 1992; 267: 832-7.
 - 26.- Lucero Y, Brucher R, Álvarez A M, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Infección micótica profunda en niños con cáncer, neutropenia y fiebre, en Chile. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 1139-46.
 - 27.- Wood M J. Viral infections in neutropenia-currents problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 Suppl D: 81-93.
 - 28.- Santolaya M E, Cofré J, Beresi V. C-reactive protein: A valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 589-95.
 - 29.- Bodey G, Buelmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 99-109.
 - 30.- Cornely O A, Schirmacher P. Clinical picture: Bacterial translocation in neutropenic sepsis. *Lancet* 2001; 358: 1842.
 - 31.- Fatkenheuer G, Buchheidt D, Cornely O A, Fuhr H G, Karthaus M, Kiso J, et al. Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Central venous catheter (CVC)-related infections in neutropenic patients- Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82: S149-57.
 - 32.- Paisley J, Lauer B. Pediatric blood cultures. *Clin Lab Med* 1994; 14: 17-30.
 - 33.- Blot F, Nitenber G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999; 354: 1071-7.
 - 34.- Rijners B J, Verwaest C, Peetermans W E, Wilmer A, Vandecasteele S, Van Eldere J, et al. Difference in time to positivity of hub-blood versus nonhub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 1399-403.
 - 35.- Raad I, Hanna H, Alakech B, Chatzinikolaou I, Jonson M, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004; 140: 18-25.
 - 36.- Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, Decker M, Stefanik D, Wisplinghoff H, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 118-23.
 - 37.- Donowitz G R, Maki D G, Crnich C J, Pappas P G, Rolston K V. Infections in the neutropenic patient – new views of an old problem. *Hematology (Am Soc Hematol Edu Program)* 2001; 113-39.
 - 38.- Capdevila JA, Planes A M, Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1992; 11: 403-7.
 - 39.- Quilici N, Audibert G, Conroy M C, Bollaert P E, Guillemin F, Welfringer P, et al. Differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis in intensive care units. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1066-70.
 - 40.- Gerain J, Sculier J P, Malengreaux A, Rykaert C, Themelin L. Causes of death in an oncologic intensive care unit: clinical and pathological study of 34 autopsies. *Eur J Cancer* 1990; 26: 377-81.
 - 41.- McDonald L C, Weinstein M P, Fune J, Mirrett S, Reimer L G, Reller L B. Controlled comparison of BacT/ALERT FAN aerobic medium and BACTEC fungal blood culture medium for detection of fungemia. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 622-4.
 - 42.- Donnelly J.P. Symptoms and diagnosis of nosocomial fungal infections-State of the Art. *Eur J Med Res* 2002; 7: 192-9.
 - 43.- Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, Heussel C P, Kiehl M, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82: S118-S26.
 - 44.- Labarca J, Hervé B, Fica A, Arancibia F, Ruiz M, Yunge M. Consenso nacional de neumonía asociada a ventilación mecánica. Diagnóstico. *Rev Chil Infect* 2001; 18: 539-40.
 - 45.- Monheit J, Cowan D, Moore D. Rapid detection of fungi in tissues using calcofluor white and fluorescent microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 616-8.
 - 46.- García P, Beltrán C, Guzmán A M, León P, Arredondo M, Fonseca X. Diagnóstico rápido de dos casos de mucormicosis con tinción de blanco de calcofluor. *Rev Chil Infect* 2001; 18: 285-90.
 - 47.- Kovacs J A, Ng V L, Masur H, Leoung G, Hadley W K, Evans G, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 1988; 318: 589-93.
 - 48.- Cregan P, Yamamoto A, Lum A, Van der Heide T, MacDonald M, Pulliam L. Comparison of four methods for rapid detection of *Pneumocystis carinii* in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2432-6.
 - 49.- Sandven P, Lassen J. Importance of selective media for recovery of yeast from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3731-2.
 - 50.- Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3223-8.
 - 51.- Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, Lioure B, Waller J, Campos F et al. Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1898-906.
 - 52.- Ascioglu S, Rex B, Bennett J E, Bille J, Crokaert D, Denning J P, et al. Defining opportunistic invasive

- fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
- 53.- Ison M. Viral infections in immunocompromised patients: what is new with respiratory viruses? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 355-67.
- 54.- Echavarría M. Prediction of severe disseminated adenovirus infection by serum PCR. *Lancet* 2001; 358 (9279): 384-5.
- 55.- Hamelin M E, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (7): 983-90.
- 56.- Storch G A. Viral Infections in Immunocompromised Patients. En: Storch G A. *Essentials in Diagnostic Virology*. Churchill Livingstone Ed, 2000; 203-32.
- 57.- Coria P, Mamani N, O’Ryan M, Vidal R, Noemí I, Mosso C, et al. Diarrea aguda en niños con cáncer y neutropenia febril. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Chileno de Infectología, Viña del Mar, 13-16 de octubre 2004. Pág 76, resumen CO49.
- 58.- Gómez L, Martino R, Rolston K V. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definitive and possible cases. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 695.
- 59.- Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leucopenia. *Infec Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-82.
- 60.- López F, Sanders CV. Dermatologic infections in the immunocompromised (non-HIV) host. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 671-702.
- 61.- Elting L S, Rubenstein E B, Rolston K, Bodey G P. 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.
- 62.- Talcott J, Finberg R, Mayer R, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-8.
- 63.- Talcott J, Siegel R, Finberg R, Goldman L. Risk Assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-22.
- 64.- Kern W V. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 415-22
- 65.- von Lilienfeld-Toal M, Sievers E, Bodemuller V, Mihailescu C, Marten A, Gorschluter M, 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.
- 66.- Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol* 1997; 99: 580-8.
- 67.- Rackoff W, Gonin R, Robinson C, Kreissman S, Breitfeld P. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 919-24.
- 68.- Klaassen R J, Goodman T R, Pham B, Doyle J J. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-9.
- 69.- Pizzo P A. Empirical therapy and prevention in the immunocompromised host En: Mandell, Douglas and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases 5ª ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Churchill Livingstone 2004; 3102-11.
- 70.- Schimpff S C, Hahn D M , Brouillet M P, Young V M, Fortner C L, Wiener P H. Infection prevention in acute leukemia: Comparison of basic infection prevention techniques, with standard room, reverse isolation or with reverse isolation plus added air filtration. *Leuk Res* 1978; 2: 231-40.
- 71.- Levine A S, Siegel S E, Schreiber A D, Hauser J, Preisler H, Goldstein I M, et al. Protect environment and prophylactic antibiotic. A prospective controlled studying of their utility in the therapy of acute leukemia. *N Engl J Med* 1973; 288: 477-83.
- 72.- Rodríguez V, Bodey G P, Freireich E J, McCredie K B, Gutterman J U, Keating M J, et al. Randomized trial of protected environment prophylactic antibiotic in 145 adults with acute leukemia. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 253-66.
- 73.- Nauseef W M, Maki D G. A study of the value of simple vs protective isolation in patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1981; 304: 448-53.
- 74.- Garner J S and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for Isolation Precautions in Hospitals. From the Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia. 2004. disponible en URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/ISOLAT/Isolat.htm> (accedido en mayo 12, 2004)
- 75.- Boyce J M, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guidelines for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/ APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Am J Infect Control* 2002; 30: S1-46.
- 76.- Knittle M A, Eitzman D V, Baer H. Role of hand contamination of personnel in the epidemiology of gram-negative nosocomial infections. *J Pediatr* 1975; 86: 433-7
- 77.- Larson E, Mayur K, laughon B A. Influence of two handwashing frequencies on reduction in colonizing flora with three handwashing products used by health care personnel. *Am J Infect Control* 1989 ; 17: 83-8.
- 78.- Garner J S. Guideline for isolation precautions in hospitals. Part I. Evolution of isolation practices. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1996; 24: 24-31.
- 79.- Garner J S. Guideline for isolation precautions in hospitals. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1996; 24: 32-52.
- 80.- Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional. Riesgo de infección en el paciente oncológico. *Arch Arg Pediatría* 2003; 101: 270-95.
- 81.- Paugam A, Renaud B, Bousset B, Salmon D, Dupouy Camet J. Contribution of air mycological control for the prevention of invasive aspergillosis. *Pathol Biol Paris* 1997; 45: 410-3.
- 82.- Sánchez-Payá J. Prevención de la aspergilosis nosocomial. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: S100-2.
- 83.- Nolard N. Links between risks of aspergillosis and environmental contamination. Review of the literature. *Pathol Biol (Paris)* 1994; 42: 706-10.
- 84.- Loo V G, Bertrand C, Dixon C, Vitye D, DeSalis B,

- McLean A P. Control of construction associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 360-4.
- 85.- Opal S M, Asp A A, Cannady P B Jr, Morse P L, Burton L J, Hammer P G 2nd. Efficacy of infection control measures during a nosocomial outbreak of disseminated aspergillosis associated with hospital construction. *J Infect Dis* 1986; 153: 634-7.
- 86.- Paganini H, Sarkis C, De Martino M, Zubizarreta P, Casimir L, Fernández C, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88: 2848-52.
- 87.- Shenep J L, Flynn P M, Baker D K, Hetherington S V, Hudson M M, Hughes W T, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 36-43.
- 88.- Paganini H, Rodríguez-Briehscke T, Zubizarreta P, Latella A, Firpo V, Casimir L, et al. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. *Cancer* 2001; 91: 1563-7.
- 89.- Paganini H, Gomez S, Ruvisky S, Zubizarreta P, Latella A, Fraquelli L, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2003; 97: 1775-80.
- 90.- Freifeld A, Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 140-6.
- 91.- Kern W V, Cometta A, DeBock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-8.
- 92.- Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J. A double-blind comparison of empirical oral or intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-11.
- 93.- Cornely O A, Wicke T, Seifert H, Bethe U, Schwonzen M, Reichert D, et al. Once daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. *Int J Hematol* 2004; 79: 74-8.
- 94.- Vidal L, Paul M, Ben dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral *versus* intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 29-37.
- 95.- Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, Cofré J, Cumsille M A, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3784-9.
- 96.- Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, Trigo J M, Colomer R, Perea S, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever. *Cancer* 1999; 85: 213-9.
- 97.- Malik IA, Khan W A, Karim M, Aziz Z, Khan M A. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98: 224-31.
- 98.- Furno P, Dionisis M S, Bucaneve M, Menichetti F, Del Favero A. Ceftriaxone versus beta-lactams with antipseudomonal activity for empirical, combined antibiotic therapy in febrile neutropenia: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2000; 8: 293-301.
- 99.- Paul M, Soares-Eiser K, Grozinski S, Leibovici L. β -lactam *versus* β -lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 100.- Tamura K, Imajo K, Akiyama N, Suzuki K, Urabe A, Ohyashiki K, et al. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S15-24.
- 101.- Raad I I, Escalante C, Hachem R Y, Hanna H A, Husni R, Afif C, Boktour M R, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 2003; 98: 1039-47.
- 102.- Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, Wulff B, Havers W, Marklein G, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 47: 841-53.
- 103.- Biron P, Fuhrmann C, Cure H, Viens P, Lefebvre D, Thyss A, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC (Study Group of Infectious Diseases in Cancer). *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 511-8.
- 104.- Pérez C, Sirham M, Labarca J, Grebe G, Lira P, Oliva J. Imipenem/cilastatin versus ceftazidima-amikacina en el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles. *Rev Méd Chile* 1995; 123: 312-20.
- 105.- Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, 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.
- 106.- Johnson P R, Yin J A, Tooth T A. High dose intravenous ciprofloxacin in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemoter* 1990; 26 Suppl F: 101-7.
- 107.- Meunier F, Zinner S H, Gaya H, Calandra T, Viscoli C, Klastersky J, et al. Prospective randomized evaluation of ciprofloxacin versus piperacillin plus amikacin for empirical antibiotic therapy of febrile granulocytopenic cancer patients with lymphomas and solid tumors. European Organization for Research on Treatment of Cancer International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 873-8.
- 108.- Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 231-42.
- 109.- Tamura K, Imajo K, Akiyama N, Suzuki K, Urabe A, Ohyashiki K, et al. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S15-24.
- 110.- Ohyashiki K. Monotherapy *versus* dual therapy based on risk categorization of febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S56-8.
- 111.- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendation for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hos-

- pital Infection and Control Practice Advisory Committee (HICPAC). MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1995; 44 (N° RR-12): 1-13.
- 112.-Elting L S, Rubenstein E B, Rolston K, Cantor S B, Martin C G, Kurtin D, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. J Clin Oncol 2000; 18: 3699-706.
 - 113.-Petrilli A S, Dantas L S, Campos M C, Tanaka C, Ginani V C, Seber A. Oral ciprofloxacin vs intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. Med Pediatr Oncol 2000; 34: 87-91.
 - 114.-Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, Cofré J, Payá E. Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Comité de Infectología, Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) Rev Chil Infect 2004; 21: 213-22.
 - 115.-Santolaya M E, Villarroel M, Avendaño L, Cofré J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: A prospective study. Clin Infect Dis 1997; 25: 92-7.
 - 116.-Pizzo P A, Robichaud K J, Gill F A, Witebsky F G. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982; 72: 101-11.
 - 117.-EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Project Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. Am J Med 1989; 86: 668-72.
 - 118.-Bennett J E, Kauffman C, Walsh T, de Pauw B, Dismukes W, Galgiani J, et al. Forum Report: Issues in clinical trials of empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. Clin Infect Dis 2003; 36 Suppl 3: S117-22.
 - 119.-Pappas P G, Rex J H, Sobel J D, Filler S G, Dismukes W E, Walsh T J, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 161-89.
 - 120.-Lin M, Lu H, Chen W L. Improving efficacy of antifungal therapy by polymerase chain reaction-based strategy among febrile patients with neutropenia and cancer. Clin Infect Dis 2001; 33: 1621-7.
 - 121.-Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patient and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. Blood 2001; 97: 1604-10.
 - 122.-Benítez R, Ramos G, Domínguez I, Guzmán AM, Castillo C, Rabagliati R. Experiencia del uso del test de detección de antígeno de galactomanana sérico en el proceso diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasora en pacientes adultos con patología hematológica. Libro de Resúmenes XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar, 13-16 de octubre 2004. Pág 93, Resumen CO82.
 - 123.-Gotzsche P C, Johansen H K. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer (Cochrane Review) The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.
 - 124.-Walsh T J, Finberg R W, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodenteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 1999; 340: 764-71.
 - 125.-Malik I A, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric antifungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. Amer J Med 1998; 105: 478-83.
 - 126.-Viscoli C, Castagnola E, Van Lint M T, Moroni C, Garaventa A, Rossi M R, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomized clinical trial. Eur J Cancer 1996; 32A: 814-20.
 - 127.-Winston D J, Hathom J W, Schuster M G, Schiller GJ, Territo M C. 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.
 - 128.-Silva V, Díaz M C, Febré N. Red de diagnóstico en micología médica. Vigilancia de la resistencia de levaduras a antifúngicos. Rev Chil Infect 2002; 19 Supl 2: S149-56.
 - 129.-Boogaerts M, Winston D J, Bow E J, Garber G, Reboli AC, Schwarzer AP, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycolate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2001; 135: 412-22.
 - 130.-Fica A. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. Primera parte: fluconazol, itraconazol y voriconazol. Rev Chil Infect 2004; 21: 26-38.
 - 131.-Walsh T J, Pappas P, Winston D J, Lazarus H M, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazol compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002; 346: 225-34.
 - 132.-Powers J H, Dixon C A, Goldberger M J. Voriconazole versus liposomal amphotericin B in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 2002; 346: 289-90.
 - 133.-Walsh T J, Pappas P, Winston D J, Lazarus H M, Petersen F, Raffalli J. Voriconazole versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy (reply). N Engl J Med 2002; 346: 1745-7.
 - 134.-Walsh T, Teppler H, Donowitz G, Maertens J, Baden L, Dmoszynska A, et al. Caspofungin vs liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004; 351: 1391-402.
 - 135.-Herbrecht R, Denning D W, Petterson T F, Bennett J E, Greene R G, Oestmann J W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347: 408-15.
 - 136.-Maertens J, Raad I, Petrikos G, Selleslag D, Petersen F, Sable C, et al. Update of the multicenter noncomparative study of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillosis (IA) refractory (R) or intolerant (I) to others antifungal agents: analysis of 90 patients. Program and Abstracts of the 42th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002 San Diego, USA: 388 (abstr M-686).
 - 137.-Del Favero A. Management of fungal infections in neutropenic patients: more doubts than certainties? Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 135-7.
 - 138.-Bow E J, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients. A meta-analysis

- of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002; 94: 3230-46.
- 139.-Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Brown A E, Edwards J E, Feld R, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
 - 140.-Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, Trigo J M, Gómez C, Perea S, et al. Lack of ability of ciprofloxacin-rifampin prophylaxis to decrease infection-related morbidity in neutropenic patients given cytotoxic therapy and peripheral blood stem cell transplants. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1175-7.
 - 141.-Engels E A, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179-87.
 - 142.-Muñoz L, Martino R, Subira M, Brunet S, Sureda A, Sierra J. Intensified prophylaxis of febrile neutropenia with ofloxacin plus rifampin during severe short-duration neutropenia in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999; 34: 585-9.
 - 143.-Zinner S H. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 490-4.
 - 144.-Raje N S Rao S R, Iyer R S, Kelkar R S, Pai S K, Nair C N, Kurkure P A, et al. Infection analysis in acute lymphoblastic leukemia: a report of 499 consecutive episodes in India. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11: 271-80.
 - 145.-Kern W V Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker J, Marre R. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 681-7.
 - 146.-EORTC Trimethoprim-sulfamethoxazole in the prevention of infection in neutropenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. *J Infect Dis* 1984; 150: 372-9.
 - 147.-Kerr K G. The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 587-91.
 - 148.-Tjan-Heijnen V C, Postmus P E, Ardizzoni A, Manegold C H, Burghouts J, van Meerbeeck J, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1359-68.
 - 149.-Castagnola E, Boni L, Giacchino M, Cesaro S, De Sio L, Garaventa A, et al. Infectious Diseases Study Group of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. A multicenter, randomized, double blind placebo-controlled trial of amoxicillin/clavulanate for the prophylaxis of fever and infection in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 359-65.
 - 150.-Jiménez Martínez C, Ribera Santasusana J M, Giménez Pérez M, Batlle Masana M, Flores López A, Fernández-Aviles F, et al. Prevention and treatment of infections in patients with neutropenia and fever: the role of *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Clin Esp* 1998; 198 Suppl 2: 44-50.
 - 151.-Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 795-805.
 - 152.-Cruciani M. Antibacterial prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 123-5.
 - 153.-Catarrala J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 557-60.
 - 154.-Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4127-37.
 - 155.-Bow E J, Mandell L A, Louie T J, Feld R, Palmer M, Zee B et al. Quinolone-based antibacterial chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 183-90.
 - 156.-Prentice H G, Hann I M, Nazareth B, Paterson P, Bhamra A, Kibbler C C. Oral ciprofloxacin plus colistin: prophylaxis against bacterial infection in neutropenic patients. A strategy for the prevention of emergence of antimicrobial resistance. *Br J Haematol*. 2001; 115:46-52. Erratum in: *Br J Haematol* 2002 Jun; 117 (4): 1002.
 - 157.-Gracia Escudero A, Martín González M, Giménez Garrido F, Clavero Farre C, García Pérez MJ, Álvarez Corral G. A prospective, controlled, non-randomized study of three cohorts to test the effectiveness of two antibiotics, levofloxacin and cotrimoxazol on antibacterial prophylaxis in neutropenic patients. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 321-5.
 - 158.-De Pauw B. Preventative use of antifungal drugs in patients treated for cancer. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 130-2.
 - 159.-Goodman J L, Winston D J, Greenfield R A, Chandrasekar P H, Fox B, Kaizer H. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 845-51.
 - 160.-Winston D, Chandrasekar P, Lazarus H, Goodman J, Silber J, Horowitz H, et al. Fluconazole prophylaxis infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1993; 118: 495-503.
 - 161.-Castagnola E, Machetti M, Bucci B, Viscoli C. Antifungal prophylaxis with azoles derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Suppl 1: S86-95.
 - 162.-Cornely O A, Bohme A, Buchheidt D, Glasmacher A, Kahl C, Karthaus M Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl 2: S186-200.
 - 163.-Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignances. Evidence from a meta-analysis of 3597 patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4615-26.
 - 164.-Harousseau J L, Dekker A W, Stamatoullas-Bastard A, Fassas A, Linkesch W, Gouveia J, 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 itra-

- conazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemoter* 2000; 44: 1887-93.
- 165.-Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, 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.
- 166.-Perfect J R, Klotman M E, Gilbert C C, Crawford D D, Rosner G L, Wright K A. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1992; 165: 891-7.
- 167.-Mattiuzzi G, Estey E, Raad I, Giles F, Cortes J, Shen Y, et al. Liposomal amphotericin B versus the combination of fluconazole and itraconazole as prophylaxis for invasive fungal infections during induction. *Cancer* 2003; 97: 450-6.
- 168.-Gotzsche P C, Johansen H K. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002033. Review.
- 169.-Yoshida M, Ohno R. Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 1: S565-7.
- 170.-Gershon A, Steinberg S. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Eng J Med* 1989; 320: 892-7.
- 171.-Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987; 80: 465-72.
- 172.-Varicella zoster immune globuline for the prevention of chickenpox. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1984; 33: 84-90, 95-100.
- 173.-Nyerges G, Meszner Z, Gyarmati E, Kerpel-Fronius S. Acyclovir prevents dissemination of varicella in immunocompromised children. *J Infect Dis* 1988; 157: 309-13.
- 174.-Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993; 92: 219-22.
- 175.-Wagstaff A J, Faulds D, Goa K L. Acyclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48: 199-226.