



ARTÍCULO ESPECIAL

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



Sonia Isabel Cuervo-Maldonado^{a,b,c,*}, Carlos Daniel Bermúdez^{c,d},
Leonardo Enciso^{b,c,d}, Julio César Gómez-Rincón^{a,c}, Juan Sebastián Castillo^{c,e},
Ricardo Sánchez^{b,c,e}, Mónica Patricia Ballesteros^e, Giancarlo Buitrago^{c,f},
Óscar Andrés Gamboa^{c,g}, Surella Acosta^h, Pilar Rivas-Pinedo^{b,c}, Ruth Quevedoⁱ,
Claudia Patricia Arroyo^j, Jorge Augusto Díaz^{c,k} y Grupo desarrollador

^a Grupo de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

^c Grupo de Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas (GREICAH)

^d Grupo de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^e Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^f Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud, IECAS, Bogotá D. C., Colombia

^g Unidad de análisis, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^h Grupo de Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

ⁱ Laboratorio Clínico, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^j Grupo de Microbiología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D. C., Colombia

^k Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

Disponible en Internet el 26 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Guía de práctica
clínica;
Neutropenia febril;
Neutropenia;
Infección;
Fiebre;
Cáncer;
Colombia

Resumen

Objetivos: El tratamiento actual de las neoplasias busca mejorar la supervivencia mediante la aplicación de esquemas de quimioterapia intensificada, que produce una neutropenia más profunda y duradera, que favorece el desarrollo de infecciones bacterianas y micóticas invasoras. Este artículo resume las recomendaciones de una guía para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo.

Métodos: Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Se realizó la definición de preguntas clínicas, la búsqueda sistemática de literatura, la evaluación crítica de la evidencia y la formulación de recomendaciones. Se desarrolló una evaluación económica sobre la eficiencia de dos esquemas diferentes de tratamiento antimicótico.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: scuervo@cancer.gov.co, sicuevom@unal.edu.co (S.I. Cuervo-Maldonado).

Resultados: El presente documento incluye recomendaciones para el diagnóstico de infecciones bacterianas y micóticas en paciente con neutropenia, el uso de profilaxis antibiótica y antimicótica, el tratamiento antibiótico empírico, y el tratamiento antimicótico empírico y anticipado en pacientes mayores de 15 años, acorde con la microbiología del contexto colombiano.

Conclusiones: La implementación oportuna de las recomendaciones de la guía acorde con el contexto clínico de cada paciente debe contribuir a mejorar la supervivencia y morbilidad infecciosa de los pacientes con neutropenia febril derivada de la quimioterapia.

© 2013 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Practice Guideline;
Febrile neutropenia;
Neutropenia;
Infection;
Fever;
Neoplasms/tumors;
Colombia

Recommendations for diagnosis and treatment of bacterial and fungal infections in cancer patients older than 15 years with febrile neutropenia after high-risk chemotherapy: A Clinical Practice Guideline

Abstract

Objective: Current cancer treatment is intended to improve survival by implementing intensified chemotherapy strategies, which increases the likelihood of neutropenia and favors the development of bacterial and invasive fungal infections. This paper summarizes clinical practice guideline recommendations for the diagnosis and treatment of bacterial and fungal infections in patients older than 15 years with febrile neutropenia after high risk chemotherapy.

Methods: Evidence-based clinical practice guideline. A set of clinical questions was defined, a literature search performed, critical appraisal of the evidence, as the development of recommendations. An economic assessment was carried out on two alternative schemes for fungal therapy.

Results: This article includes recommendations for the diagnosis of bacterial and fungal infections in neutropenic patients, prophylaxis for bacterial and fungal infections, empiric antimicrobial treatment, empiric and anticipated antifungal therapy in patients over 15 years, according to the microbiology setting in Colombia.

Conclusions: Timely implementation of these recommendations according to each clinical context, should contribute to improve survival and reduce infection-derived morbidity in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia.

© 2013 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

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

El tratamiento actual de las neoplasias busca mejorar la sobrevivencia mediante la aplicación de esquemas de quimioterapia intensificada, que produce una neutropenia más profunda y duradera y que favorece el desarrollo de infecciones bacterianas y micóticas invasoras¹⁻³. En neoplasias hematológicas como la leucemia, la causa principal de muerte durante el ciclo de inducción es la complicación infecciosa, en particular, la infección micótica invasora (IMI), seguida de las infecciones bacterianas.

El tiempo promedio de recuperación de los neutrófilos oscila entre 18 y 22 días, independientemente de si se incluyen dosis altas de metotrexate y citarabina. El 45% de los pacientes suelen presentar fiebre de origen desconocido⁴⁻⁶. Durante 2005 en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) se atendieron 122.778 consultas y se diagnosticaron

5.958 casos nuevos de cáncer, de los cuales el 11% (660) correspondían a tumores hematolinfoides⁷.

El objetivo de la presente guía de práctica clínica es brindar recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años con neutropenia febril de alto riesgo.

La construcción de las recomendaciones de la guía para el medio colombiano considerando la mejor evidencia disponible, espera contribuir en el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones infecciosas en los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo, así como procurar un impacto positivo en el uso racional y eficiente de las herramientas del laboratorio y de los antimicrobianos. Para alcanzar tal objetivo, el INC encargó el desarrollo de esta guía a un grupo multidisciplinario de profesionales.

La población objeto de esta guía son los pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo, los temas tratados en la guía se resumen en las siguientes preguntas:

Tabla 1 Microbiología de los episodios de neutropenia febril en el INC

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

BLEE: Beta lactamasa de espectro extendido.

Fuente: Quevedo, R., Rodríguez, E., laboratorio Instituto Nacional de Cancerología (2010).

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

La presente guía y sus recomendaciones deben ser aplicadas en un paciente individualizado, y no pretenden suplantar el juicio médico. El paciente neutropénico febril es un paciente complejo que requiere el abordaje integral del médico tratante, para lo que el contenido de las guías y la información relevante de cada caso particular deben ser consideradas para ofrecer el mejor manejo disponible.

Neutropenia febril y riesgo de infección

La disminución en la cantidad y en la funcionalidad del neutrófilo en los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia, unida con la pérdida de las barreras mucocutáneas (debido al efecto de la quimioterapia y al uso de dispositivos médicos utilizados para el tratamiento), favorece la presentación de infecciones bacterianas y micóticas⁸.

La epidemiología de estas infecciones presenta cambios periódicos, por factores como: la severidad y la duración de la neutropenia; el tipo de quimioterapia y la intensidad del tratamiento; los factores relacionados con el hospedero; la presión selectiva que sobre la flora microbiana

normal ejerce el uso de antibióticos-antifúngicos profilácticos; la terapia antibiótica empírica; el uso de catéteres centrales y otros dispositivos médicos externos; los factores ambientales y geográficos, y la duración de la estancia hospitalaria⁹⁻¹⁶.

En el estudio SEIFEM-2004, una cohorte de 11.802 pacientes con neoplasias hematológicas, de los cuales 4.185 tenían leucemia aguda, 3.457 linfoma no Hodgkin, y 1.616 mieloma múltiple, en un periodo de 4 años se presentaron 538 episodios de infección fúngica invasora probable o demostrada (4,6%), 69% se presentó en pacientes con leucemia mieloide aguda; 346 de estos fueron causados por micelios con el *Aspergillus*. Asimismo, se presentaron 192 casos de infección por levaduras, de donde 175 fueron casos de candidemia.

La tasa de mortalidad global fue del 2% (209/11.802) y la mortalidad atribuible a IMI fue del 39% (209/538). Esta mortalidad varió de acuerdo con el agente etiológico implicado (64% para zigomicetos, 40% para *Aspergillus*). La tasa de mortalidad atribuible a candidemia fue del 33%¹⁷. A pesar de que actualmente se dispone en el laboratorio clínico de herramientas para el diagnóstico de la IMI, la tasa de mortalidad atribuible sigue siendo alta^{18,19}.

Infecciones bacterianas

La información microbiológica en pacientes con neutropenia febril en América Latina es limitada. Los microorganismos identificados más a menudo durante los episodios de neutropenia febril posquimioterapia en pacientes con malignidad hematológica (MH) se resumen en la [tabla 1](#)^{20,21}.

Infecciones micóticas

En una institución como el INC los aislamientos de hongos corresponden al 5% de todos los aislamientos microbiológicos, de los cuales *Candida* representa el 95%, y los mohos (particularmente *Aspergillus*) representan el 5%. La tasa global de mortalidad por candidemia es del 52%²², mientras que la mortalidad global relacionada con especies diferentes de *Candida* fue del 60%^{23,24}. También se han realizado estudios observacionales sobre la utilidad de las pruebas inmunológicas en suero para la detección de *Aspergillus* y de *Candida*^{25,26}.

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

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

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

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

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

^c El antecedente de infección micótica significa infección por hongos demostrada o tratada empíricamente por sospecha de infección micótica.

Definiciones

Fiebre

Se la define como la temperatura oral de 38 °C sostenida durante una hora o una sola toma $\geq 38,3$ °C. Medir la temperatura axilar no se recomienda, porque no representa la temperatura corporal. La temperatura rectal y el tacto rectal están contraindicados en pacientes neutropénicos.

Neutropenia

Se la define como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <500/ μl o <1000 que en las siguientes 48 horas tiendan a disminuir por debajo de 500. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifica como: leve entre 1000 y 500 neutrófilos/ μl ; moderada entre 499 y 100, y grave o profunda, cuando el RAN es <99 neutrófilos/ μl .

Neutropenia funcional: se refiere a pacientes en donde la neoplasia hematológica (por ejemplo, la leucemia mieloide) produce un defecto cualitativo de los neutrófilos circulantes por la alteración de la fagocitosis y la muerte de los patógenos. A estos pacientes también se los debe considerar como de alto riesgo para presentar infección, pese a tener un recuento absoluto de neutrófilos normal²⁷.

Neutropenia febril de alto riesgo posquimioterapia: es aquella neutropenia grave o profunda con RAN <100/ μl , y de la cual se prevé que será de larga duración. Esto corresponde a más de 7 días de duración¹⁴ o con signos de alarma como hipotensión, neumonía, dolor abdominal de inicio reciente o cambios neurológicos y comorbilidades médicas significativas que incluyen cáncer no controlado, EPOC, pobre estado funcional o edad avanzada.

- Los pacientes con alto riesgo para neutropenia febril: trasplante alogénico de médula ósea, leucemia linfocítica y mieloide agudas en inducción, tratamiento con

alantuzumab, enfermedad injerto contra hospedero con altas dosis de esteroides, neutropenia profunda de más de siete días y neutropenia funcional²⁷.

- La neutropenia febril posquimioterapia se clasifica en bajo y alto riesgo. El puntaje MASCC, desarrollado por Multinational National Association for Supportive Care in Cancer, es una manera objetiva de clasificar el riesgo de la neutropenia. Si la suma de los criterios positivos es <21 se considera al paciente con neutropenia febril de alto riesgo, la cual requiere manejo en el hospital y el uso inmediato de antibióticos por vía endovenosa⁹ (tabla 2).

Metodología

Para la elaboración de la presente guía se emplearon los procedimientos de adaptación descritos por la colaboración ADAPTE²⁸ y la *Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*²⁹.

Los lectores interesados en revisar en detalle la metodología utilizada pueden consultar la versión completa en la página web: www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=480&conID=1194, o solicitar información al correo electrónico guias@cancer.gov.co.

Para completar la información del proceso de adaptación se efectuó una búsqueda de información de fuentes primarias para dar respuesta a las preguntas 3, 4, 5 y 7. Se realizó un consenso de expertos para definir recomendaciones. Se unificaron los diferentes niveles de evidencia y grados de recomendación de las fuentes de información consultada, en un sistema de calificación único (tabla 3).

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

Se evaluó la eficiencia del tratamiento antimicótico (empírico vs. anticipado) en la población objeto de la guía, mediante una evaluación económica cuyos resultados se encuentran publicados³⁰.

Tabla 3 Niveles de evidencia y grados de recomendación

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

Resultados

Para aplicar las recomendaciones de esta guía se tendrá en cuenta exclusivamente a los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo, tal y como se define en los párrafos expuestos arriba. Para pacientes de bajo riesgo se recomienda consultar otros documentos de referencia²⁷.

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

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

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

Otras muestras clínicas (materia fecal, orina, líquido cefalorraquídeo, secreciones de la piel y de los tejidos blandos, y secreciones respiratorias) se deben enviar para cultivo

dependiendo de los hallazgos clínicos individuales de los pacientes (A III).

La radiografía de tórax solo se debe realizar en aquellos pacientes que tienen síntomas respiratorios (A III). Recordar que la radiografía de tórax tiene menos sensibilidad que otras técnicas, por lo que en caso de estar normal debe considerarse el uso de técnicas como la TAC de alta resolución.

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

En general, el abordaje clínico de un paciente con neutropenia febril de alto riesgo sigue las recomendaciones del método clínico, en las cuales la correcta elaboración de la historia clínica y la realización de un exhaustivo examen físico pueden guiar la búsqueda microbiológica en el laboratorio. La elaboración de la historia clínica debe hacer énfasis en la información relacionada con: el estadio de la neoplasia al momento del diagnóstico de la neutropenia febril; el ciclo de quimioterapia; el esquema de administración; el primer día del último ciclo de quimioterapia; los antecedentes de otros episodios de neutropenia febril; los hallazgos microbiológicos en los episodios previos de neutropenia; la utilización de antibióticos previos; la duración del tratamiento; los diagnósticos de patología infecciosa que se hayan identificado de manera previa, y el antecedente de transfusiones, reacciones de hipersensibilidad a medicamentos o a las transfusiones, el uso de profilaxis antimicrobiana y las alergias a antimicrobianos. También es muy importante identificar otras comorbilidades que pueden ser

relevantes para el uso de antimicrobianos y de otros medicamentos.

Aunque en el examen físico pueden faltar los signos de inflamación, este debe ser completo y siempre se deben explorar: el estado de conciencia; la piel; las mucosas oral, nasal, genital y perianal; los sitios de inserción de dispositivos DIV; el bolsillo de los DIV implantados; los sitios de toma de las muestras de biopsia de médula, y los lechos ungueales de pies y manos. Por supuesto, la auscultación pulmonar y la palpación abdominal son fundamentales para guiar la búsqueda por el laboratorio. Se recuerda que el tacto rectal está contraindicado en estos pacientes²⁷.

¿Qué pruebas específicas y qué cultivos se deben realizar en la valoración inicial para el diagnóstico de las infecciones micóticas?

Sistemas de vigilancia epidemiológica

El seguimiento regular y permanente de la información de los pacientes con IMI y los niveles de certeza del diagnóstico de la infección micótica se deben establecer de acuerdo con los criterios de Invasive Fungal Infection Cooperative Group IFICG- Mycoses Study Group MSG (B II) (Ver tabla A6 en Anexo 8 de la guía completa)³¹.

Manifestaciones clínicas

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

Estudios de muestras clínicas

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

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

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

Uso de pruebas indirectas para el diagnóstico de la candidiasis invasora (CI)

Un hemocultivo negativo nunca excluye una IMI por *Candida*, en especial, si el paciente se encuentra sometido a profilaxis antimicótica. La sospecha clínica debería estimular la búsqueda de la CI mediante procedimientos diagnósticos invasores (B II). La combinación en la detección de antígenos/anticuerpos es útil para el diagnóstico de candidiasis hepatoesplénica (B III).

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

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

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

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

No existe suficiente experiencia en el mundo en cuanto a la detección de GM en el líquido pleural, el esputo o la orina, para hacer alguna recomendación al respecto (C III).

Recomendaciones como estrategia diagnóstica del uso de galactomanano en adultos

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

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

El uso de la detección sérica de GM es una estrategia diagnóstica apropiada, en combinación con la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR), así como una evaluación clínica y microbiológica, para el diagnóstico precoz de AI. Una única muestra con un índice de GM = 0,7 ng/ml, o dos muestras consecutivas con un índice = 0,5 ng/ml, deberían ser consideradas para el diagnóstico y el inicio de terapia antifúngica (A II)³².

En la actualidad la información sobre el rendimiento diagnóstico de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para uso en el diagnóstico de *Aspergillus* en sangre y otros fluidos corporales no permiten una recomendación para su uso clínico.

Recomendaciones para diagnóstico de criptococosis

Se recomienda el uso de la detección del antígeno sérico para diagnóstico de criptococosis diseminada* (B II)*.

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

La detección del antígeno sérico es útil para el diagnóstico de criptococosis pulmonar (C III).

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

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

* Estudios realizados en pacientes VIH positivos.

Recomendaciones para el uso de 1-3 β D glucano (BG)

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

Recomendaciones para el uso del diagnóstico radiológico

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

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

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

En pacientes con evidencia clínica o microbiológica de IMI no concluyente y hallazgos por TAC inicialmente, negativos o con nódulos cambiantes, no progresivos o inespecíficos, se debe repetir la TAC dentro de los siete días siguientes (A II).

Cuando se sospeche sinusitis se debería realizar inmediatamente TAC axial y coronal de los senos paranasales y de las estructuras circundantes (B II). Se deben seguir las indicaciones de TAC de senos paranasales para la investigación de IMI.

En tres de los más grandes estudios clínicos aleatorizados acerca de tratamiento antibiótico empírico las IMI fueron confirmadas en menos del 6% de los pacientes; las especies micóticas mayormente implicadas fueron *Candida sp.* y *Aspergillus spp.*³³. En el estudio de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sobre CI la tasa de mortalidad asociada fue del 39%³⁴, mientras que la tasa de mortalidad asociada a la AI fue del 49,3% durante la quimioterapia, y del 86,7% en pacientes con TCH³⁵. Tales datos pueden ser variables en el tiempo y de acuerdo con los diferentes centros que ofrecen servicios de oncohematología.

En los pacientes con MH se ha demostrado un cambio de CI hacia AI, y dentro de las CI hay un cambio de *C. albicans* a especies *no albicans*. Por consiguiente, la vigilancia epidemiológica activa sobre la recolección prospectiva y continua de la información para conocer la incidencia de las IMI debe ser obligatoria en los centros que ofrecen servicios oncohematológicos, pues dicha incidencia permite el conocimiento del riesgo para desarrollar IMI, su mejor alternativa de diagnóstico y su posible relación con el esquema de quimioterapia empleado³².

¿Cuándo utilizar profilaxis antibiótica y con cuál antibiótico?

A pesar de que existen estudios internacionales con nivel de evidencia I para el uso de fluoroquinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina) en pacientes con leucemia aguda y con trasplante alogénico de células hematopoyéticas y en

la enfermedad injerto contra hospedero, el panel de expertos nacionales estuvo de acuerdo en la recomendación de no efectuar profilaxis antibiótica con quinolonas (C I). Este argumento se sustenta en los datos locales y nacionales de resistencia de *E. coli* y de *Klebsiella pneumoniae* a las quinolonas.

Durante 2010 en el INC la resistencia de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a ciprofloxacina fue del 20% y el 31%, respectivamente. Para 2009 los datos de la epidemiología general de Bogotá en servicios UCI/No UCI, de resistencia a ciprofloxacina de *E. coli* corresponden al 28,3% y el 22,5%, y para *K. pneumoniae*, al 17,7% y el 14,3%, respectivamente³⁶.

Información de varias ciudades del país (incluidos datos de Bogotá), tales como Medellín, Cali, Bucaramanga, Barranquilla, Pereira e Ibagué³⁶, muestra a *E. coli* con el 25% de resistencia a ciprofloxacina en servicios UCI/No UCI. Esto comparado con otro estudio realizado entre 2003 y 2005, en UCI de las mismas ciudades, excepto Ibagué, y en el cual la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacina fue del 31%³⁷.

Por otro lado, dos experiencias clínicas de un grupo de hematólogos de Bogotá, en cohortes pequeñas de pacientes (uno con LMA y otro con TCH), en quienes se utilizó levofloxacina como profilaxis antibiótica durante la fase de quimioterapia de condicionamiento, se observó una disminución en los días de hospitalización, en la presentación de fiebre, en el número de días de uso de antibióticos y de antimicóticos y en la mortalidad. Sin embargo, no se informa el impacto sobre la resistencia antibiótica en estos centros hospitalarios, como tampoco si los mencionados desenlaces tuvieron significación estadística³⁸.

En conclusión, para el medio colombiano, con una resistencia a ciprofloxacina >10%, *no se recomienda el uso de fluoroquinolonas para profilaxis en pacientes con neutropenia de alto riesgo* (C I). (Consenso de expertos^{39,40})

Prevención de neumonitis por *Pneumocystis jirovecii*

Hughes (1987) demostró la alta efectividad de la profilaxis con Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP/SMX) para prevenir la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes neutropénicos y no neutropénicos. Por tal razón, en pacientes con alto riesgo para desarrollar neumonitis por *Pneumocystis jirovecii*, como en los pacientes con leucemia, se recomienda el uso de TMP-SFX⁴¹.

Factores de riesgo para infecciones por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con cáncer⁴¹

- Tratamiento prolongado con corticosteroides (equivalentes a 20 mg de prednisolona por más de 3 semanas).
- Quimioterapia intensa, particularmente, en neoplasias hematológicas o irradiación del mediastino.
- Linfopenia
- Receptores de trasplante de órgano sólido durante los seis primeros meses después del trasplante.
- Trasplante alogénico de células hematopoyéticas durante los seis primeros meses después del trasplante, o que continúen con inmunosupresión.
- Leucemia linfocítica aguda.

La dosis recomendada de TMP-SMX es de 160-800 mg lunes, miércoles y viernes, o de 80-400 todos los días. Sin

embargo, con el uso de esta última dosis se incrementa el riesgo de infecciones por *Candida*.

¿Con cuál antibiótico se debe iniciar el tratamiento antibiótico empírico?

Para el tratamiento antibiótico empírico de la neutropenia febril, la monoterapia con cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem/cilastatina o meropenem es tan efectiva como la combinación de betalactámicos con aminoglucósidos o con glucopéptidos (A I). Es decir, la asociación de un aminoglucósido y un betalactámico anti-*Pseudomonas aeruginosa* para el tratamiento antibiótico empírico inicial o para pacientes con fiebre persistente no es una práctica recomendada en el medio colombiano, debido a que ofrece riesgos importantes de nefrotoxicidad y ototoxicidad, sin beneficios relacionados con disminución de la mortalidad.

El uso de un antibiótico beta-lactámico combinado con un aminoglucósido para el tratamiento de infecciones documentadas por *P. aeruginosa*, bacilos Gram negativos resistentes, pacientes con sepsis, choque séptico o con diagnóstico de neumonía es una recomendación (C III).

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

No se recomienda la asociación de un antibiótico glucopéptido y un betalactámico anti-*Pseudomonas aeruginosa* para el tratamiento antibiótico empírico inicial o para pacientes con fiebre persistente (A I). Acorde con la epidemiología local, si se identifican cocos Gram positivos resistentes (*S. aureus* meticilinoresistente, *S. pneumoniae* resistente a penicilina) en más del 10% de los eventos de neutropenia febril con identificación microbiológica se puede considerar el uso, de manera empírica, de glucopéptido.

En caso de SAMR se podría considerar la adición temprana de vancomicina, linezolid o daptomicina. En caso de *Enterococcus* resistente a vancomicina (EVR) se podría considerar la adición temprana de linezolid o daptomicina. Estas recomendaciones no cuentan aún con evidencia que las respalde (C III).

¿Cuándo modificar el tratamiento antibiótico?

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

Se recomienda cambiar el esquema antibiótico en pacientes de neutropenia febril con deterioro clínico (cambio en

las características del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o en la sintomatología, o estado general insatisfactorio en la valoración clínica) al tercer día de seguimiento (72 horas) (A III), y adicionar antimicótico (C III).

¿Por cuánto tiempo se debería administrar el tratamiento antibiótico empírico?

- *En la neutropenia febril sin foco clínico ni microbiológico identificado.* Tradicionalmente la duración del tratamiento antibiótico empírico en neutropenia febril sin foco identificado se extiende hasta que el RAN sea >500 cél/mm³, en por lo menos una cuantificación de neutrófilos, y que dicho aumento sea sostenido. Tal observación ha probado ser efectiva y segura⁴². Esta recomendación se basa en el argumento de que es la recuperación de los neutrófilos lo que protege al paciente de la infección. Las variables que pueden afectar esta conducta terapéutica incluyen la duración esperada de la neutropenia y la rapidez y la confiabilidad de esa recuperación hematológica. El uso profiláctico de factores estimulantes de granulocitos y el estado funcional de la médula ósea son determinantes y de gran importancia en la recuperación hematológica, y también ayudan en la toma de la decisión para suspender de manera segura los antibióticos.
- *En la neutropenia febril con infección clínica o microbiológicamente documentada.* La duración del tratamiento antibiótico debe ajustarse al diagnóstico clínico y al microorganismo identificado, independientemente del tiempo en el que el RAN sea >500 cél/mm³; o puede coincidir con la recuperación de la neutropenia o extenderse aun después de tener más de 500 cél/mm³ (B III). En la mayoría de las infecciones del torrente sanguíneo, de la piel y de los tejidos blandos, y de neumonía, la duración del tratamiento antibiótico es de 10-14 días. En algunos eventos de neutropenia febril, el tratamiento antibiótico se debe extender hasta que la fiebre y la neutropenia se resuelvan. Cuando la neutropenia y la fiebre se resuelven es posible disminuir el espectro antibiótico a los microorganismos identificados como causantes del proceso infeccioso. Además, si el paciente acepta y tolera la vía oral es posible que el tratamiento se pueda completar con antibióticos orales.
- *Neutropenia con fiebre de origen desconocido.* La recomendación es continuar con el tratamiento antibiótico inicial hasta que el RAN sea >500 cél/mm³ (B II). En todo caso, siempre se debe procurar que se descarte la infección, cambiar el esquema antibiótico de acuerdo con los hallazgos clínicos o microbiológicos, buscar a través de la TAC de tórax infección micótica invasora o adicionar antimicótico. Un número limitado de estudios ha demostrado que los pacientes con neutropenia y supresión persistente de la médula ósea tienen alto riesgo de fiebre recurrente y de sepsis^{43,44}. Por lo tanto, pacientes con mielosupresión profunda y persistente sin foco identificado deben permanecer con antibiótico hasta que no haya recuperación de la médula ósea. Algunos expertos recomiendan que en pacientes con fiebre de origen desconocido que permanezcan afebriles por 4-5 días se pueden cambiar los antibióticos empíricos a profilaxis con fluoroquinolona durante el tiempo que dure la neutropenia⁴⁵. El cambio de

la administración del antibiótico de vía parenteral a vía oral en pacientes que persisten con neutropenia febril, combinado con un seguimiento clínico diario, puede ser una alternativa razonable para pacientes con hospitalización prolongada en espera de la recuperación de la médula ósea. Aunque dichas estrategias se llevan a cabo en algunos centros oncológicos, a la fecha no hay estudios clínicos publicados que respalden la eficacia ni la seguridad de tal conducta terapéutica.

¿Cuándo utilizar profilaxis antifúngica, y con cuál antimicótico?

Profilaxis antifúngica primaria

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

La *profilaxis antifúngica primaria se recomienda* en TCH alogénico y en la fase de quimioterapia intensiva para la leucemia aguda, debido al riesgo significativo de IMI en ambos grupos de pacientes, cuando la prevalencia de las IMI sea $\geq 6\%$ (A I).

La profilaxis para *CI* está recomendada en pacientes con TCH alogénico y con leucemia aguda en la fase de quimioterapia de inducción o de rescate. Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, caspofungina y micafungina son alternativas aceptables, por ser medicamentos seguros y de poca toxicidad (A I). Se prefiere fluconazol, por su tolerabilidad, su efectividad y su seguridad.

La profilaxis para *AI* se recomienda en la fase de quimioterapia intensiva para LMA y síndrome mielodisplásico, con posaconazol (B I). Se recomienda hacer estudios en Colombia para determinar su costo-efectividad.

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

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

Profilaxis antifúngica secundaria

Se recomienda en IMI previas y totalmente resueltas, en un episodio nuevo de neutropenia (generalmente, inducida por quimioterapia) y en grave inmunosupresión (generalmente, postrasplante) (B II).

¿Cuál estrategia utilizar, entre tratamiento antifúngico empírico vs. anticipado?, ¿cuál antifúngico utilizar?

En la actualidad, con la información disponible en el tema, persiste la controversia. El consenso nacional de expertos no logró acuerdo sobre la preferencia de terapia antifúngica empírica (TAFE) o terapia antifúngica anticipada (TAFE),

como estrategias para la adición de antifúngico en pacientes con neutropenia de alto riesgo en el país. (Consenso de expertos)

Recomendaciones para TAFE

Para el momento de la redacción de estas recomendaciones, la opinión de los expertos internacionales sobre la TAFE también se encuentra dividida. En la recomendación de IDSA 2010²⁷ se anota que la TAFE y la investigación de IMI se deben considerar en pacientes con fiebre persistente o recurrente después de cuatro a siete días del uso de antibióticos de amplio espectro y en pacientes en quienes se espera que la neutropenia dure más de siete días (A I). De manera contraria, la TAFE, según la Sociedad Británica⁴⁶ no se recomienda con el mismo nivel de evidencia (A I), debido a que en episodios de neutropenia febril persistente con antibacterianos de amplio espectro no existe eficacia probada, lo cual puede hacer desaconsejable dicha estrategia terapéutica.

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

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

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

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

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

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

¿Cuál es el costo-efectividad del tratamiento antifúngico empírico vs. anticipado en el medio colombiano?³⁰

Para evaluar el costo-efectividad de estrategias de tratamiento antimicótico en pacientes con neutropenia febril

persistente y con tratamiento antibiótico de amplio espectro: tratamiento antifúngico empírico (TAFE) vs. tratamiento antifúngico anticipado (TAFE), se construyó un modelo de decisión para evaluar el costo-efectividad de estrategias de tratamiento antimicótico en pacientes con neutropenia febril que no respondieron a un tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Las estrategias incluidas fueron: 1) TAFE con anfotericina B deoxicolato; 2) TAFE con anfotericina B liposomal; 3) TAFE con caspofungina; 4) TAFE con voriconazol (anfotericina B deoxicolato en los pacientes que inician tratamiento a pesar de tener negativas la TAC y el galactomanano); 5) TAFE con voriconazol (anfotericina B liposomal en los pacientes que inician tratamiento a pesar de tener negativas la TAC y el galactomanano); 6) TAFE con voriconazol (caspofungina en los pacientes que inician tratamiento a pesar de tener negativas la TAC y el galactomanano).

Las muertes evitadas se usaron como medida de efectividad. Se calcularon razones de costo-efectividad y costo-efectividad incremental. Se condujeron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, la eficacia de las estrategias en evaluación y los supuestos del modelo. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos, y se construyeron regiones de confianza y curvas de aceptabilidad.

Los resultados mostraron que la TAFE con anfotericina B deoxicolato fue la menos costosa y efectiva; la TAFE con caspofungina fue la más efectiva. El costo por muerte evitada adicional para la caspofungina cuando se la compara con la anfotericina B deoxicolato fue de \$17.011.073,83, costo que es menor 3 veces el PIB de Colombia (\$39.660.621), lo cual indicaría que dicha estrategia sería costo-efectiva para el país. La TAFE con anfotericina B liposomal y las TAFE con voriconazol (caspofungina) fueron dominadas por la TAFE con caspofungina, al ser esta menos costosa y más efectiva.

En conclusión, la TAFE con caspofungina sería costo-efectiva para Colombia si el umbral es tres veces el PIB del país. Si el umbral es una vez el PIB la TAFE con voriconazol (anfotericina B deoxicolato) sería la más costo-efectiva. Ni las estrategias con anfotericina B liposomal ni los tratamientos anticipados que incluyen caspofungina serían costo-efectivos, al ser más costosos y menos efectivos que la TAFE con caspofungina.

Financiación

El desarrollo de esta guía se logró gracias a la financiación con recursos de inversión de la Nación y recursos de funcionamiento del Instituto Nacional de Cancerología ESE, en el marco del programa institucional para el desarrollo de guías y protocolos basados en evidencia.

Conflicto de intereses

Los autores y participantes en los ejercicios de consenso y reuniones de grupo desarrollador realizaron declaración de potenciales conflictos de interés, los cuales se encuentran detallados en la versión completa de la guía.

Bibliografía

- Atallah E, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Rios MB, Estey E, et al. Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2007;110:3547-51.
- Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, Gale RP, Messerer D, Klein JP, et al. Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. The Acute Lymphoblastic Leukemia Working Committee. *Ann Intern Med*. 1995;123:428-31.
- Sheinberg D, Maslak P, Weiss M. Acute leukemias. En: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg S, editores. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2088-116.
- Rosales J, Duque JE, Abello V, Grajales M, Gómez M, Sossa C, et al. Consenso colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Rev Colomb Cancerol*. 2006;10:223-33.
- Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortés J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18:547-61.
- Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-801.
- Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico 2005. Bogotá [internet]. 2007 [citado: 24 Sep. 2010]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/documentos/AnuarioEstadístico/2005/Anuario2005.pdf>.
- Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Eiting 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.
- Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis*. 1999;29:490-4.
- Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, et al. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1144-5.
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005; Suppl 4:S240-5.
- Figuera Esparza M, Carballo M, Silva M, Figueredo A, Avilán J. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas. *Rev Españ Quimiot*. 2006;19:247-51.
- Muñoz Maya OG, Rodelo Vélez AM, Carvajal JJ, González JM, Jaimes Barragán FA. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. *Iatreia*. 2008;(59):21.
- Rabagliati R, Fuentes G, Orellana E, Oporto J, Domínguez I, Benítez R. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chil Infectol*. 2009;26:106-13.
- Meunier F, Lukan C. The First European Conference on Infections in Leukaemia - ECIL1: a current perspective. *Eur J Cancer*. 2008;44:2112-7.
- Pagano L, Caira M, Van Lint MT, Irrera G, Bonini A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;1:1068-75.

18. Du B, Zhang H, Chen D. [Invasive fungal infection in 3447 autopsy cases]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 1996;76:352-4 [Artículo en chino].
19. Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients-recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2009;88:97-110.
20. Bernal EA, Cuervo SI, Arroyo CP, Ramos P. Microbiología y susceptibilidad antimicrobiana en neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá. *Infectio*. 2008;12:51-2.
21. Cortés JA, Cuervo SI, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancerol*. 2003;7:5-11.
22. Sánchez R, Rivas P, Cuervo SI, Cortés JA. Frecuencia y factores predictores de mortalidad asociados a candidemia en pacientes con cáncer (1999-2009). *Infectio*. 2010;14:39.
23. Cuervo SI, Rivas P, Sánchez R, Cortés JA. Epidemiología, sensibilidad antifúngica y factores de riesgo de mortalidad por fungemia no *Candida* en pacientes con cáncer (1999-2009). *Infectio*. 2010;14:44.
24. Rivas P, Cuervo SI, Sánchez R. Tendencia en la frecuencia y susceptibilidad in vitro a agentes antifúngicos de aislamientos de hongos diferentes a *Candida* spp. a partir de hemocultivos en pacientes con cáncer (1999-2009). *Infectio*. 2010;14:39.
25. Marín EM, Rincón T, Rias P, Cuervo S, Sánchez R, Arias G. Utilidad clínica de la detección del antígeno de manano para diagnóstico de candidiasis invasiva en pacientes oncológicos. *Infectio*. 2010;14:39.
26. Pardo P, Rivas P, Cuervo S, et al. Valor diagnóstico del galactomanano y proteína C reactiva (PCR) en pacientes con neoplasia hematolinfóide y neutropenia con factor de riesgo de aspergilosis invasiva. *Rev colomb cancerol*. 2010;4:47.
27. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2011;52:427-31.
28. The ADAPTE Collaboration The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0 [internet]. 2009 [citado: 20 de febrero de 2012]. Disponible en: www.g-i-n.net
29. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social (MPS), Colciencias, et al. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: MPS-Colciencias; 2010.
30. Gamboa O, Fuentes JC, Cuervo SI, Gómez JC, Castillo JS. [Análisis de costo efectividad de estrategias de tratamiento antimicótico en pacientes con neutropenia febril persistente y tratamiento antibiótico de amplio espectro]. *Value in Health Regional Issues*. 2012;1(2):201-10.
31. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Steven DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-21.
32. Kami M, Tanaka Y, Kanda Y, Ogawa S, Masumoto T, Ohtomo K, et al. Computed tomographic scan of the chest, latex agglutination test and plasma (1AE3)-beta-D-glucan assay in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study of 215 patients. *Haematologica*. 2000;85:745-52.
33. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006;91:986-9.
34. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med*. 1989;86:668-72.
35. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al. [Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) guidelines for the diagnosis of invasive fungal infections. 2010 update]. *Enferm Infecci Microbiol Clin*. 2011;29, 39.e1-15. [Artículo en español].
36. Leal AL, Cortés JA, Ovalle MV. Boletín epidemiológico de resistencia bacteriana SIVIBAC, 2008-2009. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá [internet]. 2010 [citado: 5 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/SiteCollectionDocuments/Boletín_SIVIBAC_2008-2009.pdf.
37. Briceño DF, Correa A, Valencia C, Torres JA, Pacheco R, Montealegre MC, et al. [Antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia]. *Biomedica*. 2010;30:371-81 [Artículo en español].
38. Abello V, Rosales C, Pedraza E, et al. Effects of changes in conditioning regimen and supportive care on outcomes in patients with acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic stem cell transplantation (Allo-SCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;(S2):S232.
39. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Int Med*. 2005;142:979-95.
40. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1998;6:1179-87.
41. Hughes WT. Treatment and prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Parasitol Today*. 1987;3:332-5.
42. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22 Suppl 2:S79-113.
43. Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 1:S49-52.
44. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med*. 1986;80:13-20.
45. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID*. 1997;25:551-73.
46. Prentice A, Glasmacher A, Hobson R, et al. Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for haematological malignancy [internet]. 2010 [citado: 3 de junio 2011]. Disponible en: <http://www.bcshguidelines.com>