

Uso de antibióticos en oncohematología

Dr. Andrés Novo

Hospital Son Dureta

Introducción

- Las complicaciones infecciosas siguen siendo una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente hematológico.
- El cambio en los agentes etiológicos responsables y las variaciones de los patrones de sensibilidad habituales obligan a la revisión periódica de los protocolos de actuación.
- El fenómeno creciente de la multiresistencia obliga a un correcto manejo de los antibióticos

Neutropenia: A Persistent Problem

- ❖ Rising number of immunocompromised patients
- ❖ Accompanying rise in risk of infection
- ❖ Changing epidemiology of infection
- ❖ Growing resistance to current antimicrobial agents
- ❖ Increasing risk of treatment-related infections

Donowitz et al. *Hematology*. 2001;113-139.



Definitions

- **Fever**
 - A single oral temperature of $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or 101°F
 - *And* febrile state of $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ over at least 1 hour
- **Neutropenia**
 - Absolute neutrophil count $< 500/\text{mm}^3$ or
 - $< 1000/\text{mm}^3$ with predicted decline to $< 500/\text{mm}^3$ in the ensuing 24–48 hours

IDSA Guidelines for Febrile Neutropenia

❖ Neutropenia

- Absolute neutrophil count (ANC) of <500 cells/mm³ or <1000 cells/mm³ with a predicted decrease to <500 cells/mm³
- Duration and severity of neutropenia are important
 - Major risk factors for infection: neutrophil count <500 cells/mm³ for ≥ 10 days
- Many patients have “qualitative” defects in immune response
- A wide spectrum of infections associated with different immunologic deficits

IDSA=Infectious Diseases Society of America.

Hughes et al. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-751.

Factores predisponentes de la infección

- Estado de neutropenia/ inmunodepresión del paciente.
- Exposición al patógeno favorecida por la destrucción de las barreras de protección naturales.

Neutropenia

- Factor de riesgo más importante
- La incidencia de infección aumenta con la intensidad de la neutropenia, sustancialmente si $CAN < 100 \text{ cels/mm}^3$
- Factores de riesgo adicionales son la velocidad de instauración y la duración de la misma.



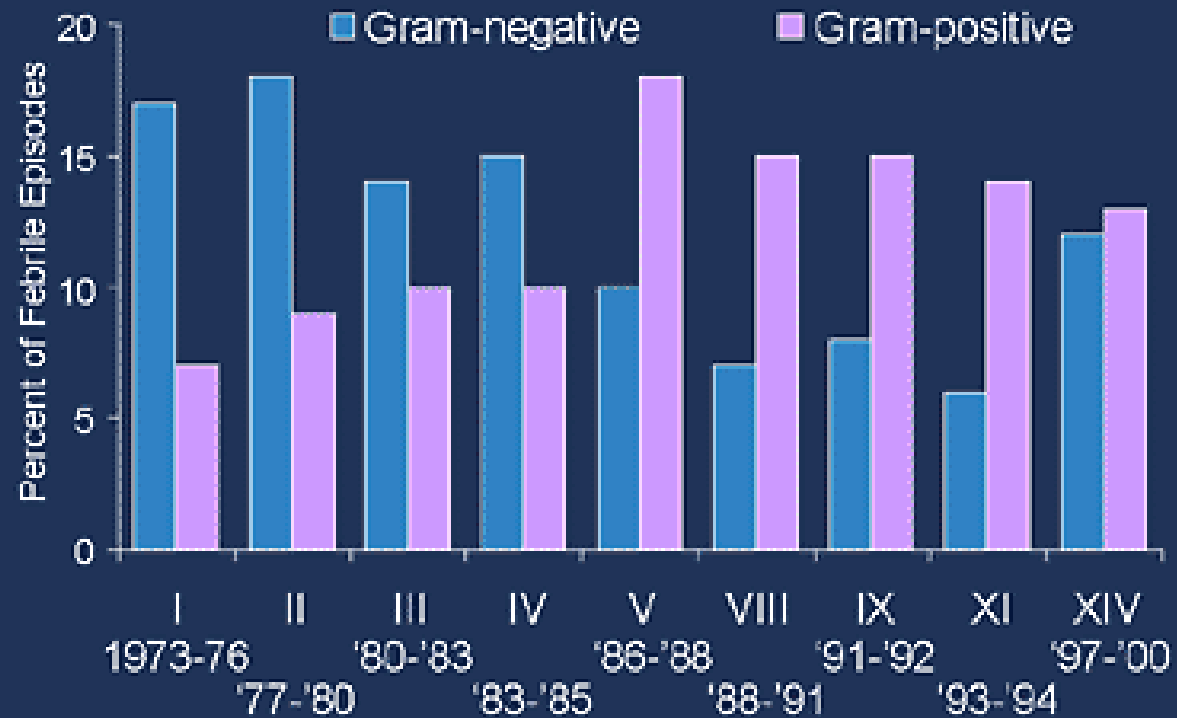
Notes on Neutropenia

- Infection rate and severity are inversely related to the absolute neutrophil count
- Duration of neutropenia is related to risk of infection
 - Less than 100 neutrophils per mm^3 x 3 weeks is associated with an almost 100% chance of infection
- Additional risk factors are almost always present and need to be considered

Etiología de la infección

- Cualquier microorganismo es capaz de causar infección.
- En general las infecciones son causadas principalmente por organismos procedentes de la flora saprófita o transitoria cutánea y mucosa del propio enfermo, del personal sanitario, por gérmenes presentes en objetos con los que el paciente contacta o a través de los alimentos que ingiere.
- La etiología de la infección ha cambiado progresivamente en las dos últimas décadas de tal forma que los primeros puestos ocupados en las décadas 1970-80 por los bacilos gram negativos han sido reemplazados por los cocos gram positivos

Single-Organism Bacteremias EORTC-IATG Trials



The slide is designed to look like a spiral-bound notebook. On the left side, there is a vertical metal spiral binding. The background is a dark blue color. In the top-left corner, there is a small, square inset image showing a microscopic view of a tissue sample, possibly a lung, with a blueish tint. The title "Microbiology Notes" is written in a light blue, sans-serif font at the top. Below the title, there are two bullet points in white text. The overall layout is clean and professional, typical of a medical or scientific presentation.

Microbiology Notes

- Bacteremic infections are more often caused by Gram-positive organisms
- Sites such as lung, small bowel, and rectum usually have a predominance of Gram-negative, anaerobic, and/or polymicrobial infection

The slide is designed to look like a spiral-bound notebook. On the left side, there is a vertical metal spiral binding. The background is a dark blue color. At the top left, there is a small rectangular inset showing a microscopic image of a blue-stained surface. The title 'Microbiology Notes (cont'd)' is written in a light blue font at the top. A single bullet point in white text is centered on the slide.

Microbiology Notes (cont'd)

- Approximately 50% of patients with neutropenic fever will not have a documented infection (unexplained fever). These patients probably have an infection and respond to empiric antibiotics.

The slide is designed to look like a spiral-bound notebook. On the left side, there is a vertical metal spiral binding. The background is a dark blue color. At the top left, there is a small rectangular inset showing a microscopic image of tissue with dark, irregular spots. The title 'Microbiology Notes (cont'd)' is written in a light blue, sans-serif font. Below the title, there is a list of four bullet points in white, sans-serif font. The overall layout is clean and professional, typical of a medical or scientific presentation.

Microbiology Notes (cont'd)

- Most likely cause of initial infection in neutropenic patients is bacterial
- Increase in Gram positives; wider spectrum of Gram negatives (significant resistance issues with both)
- Anaerobes isolated infrequently
- Fungal infections are increasing in frequency and are usually secondary

Etiología de la infección

- El aumento en la frecuencia de infección por gram positivos se ha atribuido a:
 - el empleo frecuente de antibióticos profilácticos con cobertura selectiva frente a bacterias gram negativas
 - el aumento en el uso de catéteres intravenosos
 - las nuevas e intensivas pautas de quimioterapia que provocan mucositis graves.

Bacterias responsables de la infección en neutropénicos

Bacterias grampositivas

Más frecuentes

- Estafilococos coagulasa negativos
- Estrept. grupo viridans
- Staph aureus

Menos frecuentes

- Corynebact spp
- Enterococcus spp
- Streptoc pneumoniae
- Clostridium difficile
- Bacteroides spp

Bacterias gram negativas

Más frecuentes

- Escherichia coli
- Pseudomonas aeruginosa
- Klebsiella sp

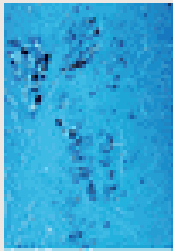
Menos frecuentes

- Enterobacter spp
- Acinetobacter spp
- Haemophilus influenza
- Fusobacterium spp
- Stenotrophomona maltophila



Gram-positive, Coagulase-negative Staphylococci

- *Staphylococcus epidermidis* is the most frequently isolated, particularly from the bloodstream.
- Up to 95% are methicillin resistant.
- Intermediate and total resistance to vancomycin has been observed.
- These are generally not associated with great pathogenicity.



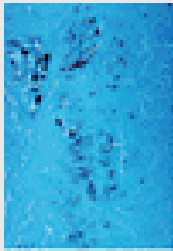
Other Gram Positives

- β -hemolytic *Strep* A, B, C, G, and F
 - Only *Streptococcus pyogenes* is 100% penicillin susceptible
 - *Corynebacterium*
 - *Bacillus* spp
 - *Rhodococcus*
 - *Listeria monocytogenes*
- } Skin dwellers
- } Impaired cell-mediated immunity, steroids, HIV-AIDS



Emerging Gram-negative Pathogens in Neutropenia

- *S maltophilia*
- *Legionella pneumophila*, *Legionella micdadei*
- *Vibrio parahaemolyticus*
- *Capnocytophaga* spp
- *Alcaligenes xylosoxidans*
- *Chryseobacterium meningosepticum*
- *Burkholderia cepacia*
- *Methylobacterium* spp



Polymicrobial Bacterial Infection

- Frequently ignored but up to 30% of documented infection at MD Anderson
- Deep tissue infections (pneumonia, enterocolitis, perirectal)
- ~15%–18% of bacteremia
- 80% will have Gram-negative component
- Increased morbidity and mortality

Evolución de las infecciones en pacientes neutropénicos. H. Clínico Barcelona

	1976-1980	1991-1998
hemocultivos	210	3520
bacteriemias	24 % (n=50)	24% (860)
Gram (-)	92 % (46)	43% (371)
Gram (+)	6 % (3)	52 % (450)
Hongos	2 % (1)	5 % (39)

Infección en paciente autotrasplantado. HSD

Gram (+)	58 %	Staph epidermidis
Gram (-)	25 %	E coli
Hongos	15 %	C. albicans

Bilbao, 2000

Manejo clínico y evaluación del paciente neutropénico con fiebre

- Toma de constantes vitales
 - Temperatura, TA, pulso
- Anamnesis
- Exploración física completa
- Exploraciones complementarios básicos
- Exploraciones complementarias específicas



Notes on Taking a History

- History—include:
 - Nature of chemotherapy
 - History of antibiotic prophylaxis
 - Steroids or other immunosuppressives
 - Recent documented infection with susceptibilities (if available)
 - Recent surgical procedures
 - Allergies

Hughes WT, et al. Clin Infect Dis. 2002;34:730-51.

Exploraciones complementarias básicas

- Extracción analítica :
 - hemograma
 - bioquímica básica
 - gasometría venosa
- Extracción de 2 hemocultivos (uno de catéter y otro de vena periférica)
- Urocultivo (si hay sospecha de infección urinaria)
- Cultivo de muestras de cualquier exudado de foco sospechoso con tinción de Gram
- Pulsimetría
- Rx de tórax



Notes on Doing a Physical

- Look in places often neglected
- Keep in mind a possible lack of inflammatory response if immunosuppressed
 - Masked signs of infection
 - Laboratory changes

Pruebas complementarias específicas

En función de la sospecha etiológica:

- Técnicas radiológicas específicas
 - TAC, TACAR, Ecografías...
- Antigenemias o cultivos de CMV
- Antigenemias de aspergillus: galactomanano
- Antigenuria para *Legionella*
- Cultivo de micobacterias
- Punción lumbar con gram y cultivo en sospecha de meningitis
- Aspirado medular y cultivo
- Coprocultivos con toxina de *Clostridium difficile*
- Fibrobroncoscopia con cultivos específicos

Cultivos de vigilancia

- No unánimemente aceptados
- En presencia de determinados gérmenes son útiles para adaptar el mejor tratamiento antibiótico.

Pautas de tratamiento

- La administración empírica de antimicrobiano de amplio espectro en el paciente neutropénico con fiebre es obligatoria.
- El retraso en la instauración antibiótica se asocia a un incremento en la mortalidad del 70 %
- Existen numerosas pautas de tratamiento empírico, ya sea en monoterapia o en tratamiento combinado.

MILESTONE IN FEBRILE NEUTROPENIA

- **Concept of “empirical therapy” (Schimpf,1971)**
- Prompt institution of therapy
- Empiric use of antibiotics
- Bactericidal antibiotics
- Broad-spectrum coverage
 - intravenous
 - synergistic combination
 - high therapeutic level dosage
 - safe of scarce toxicity
 - appropriate duration

Tratamiento

Pasado

“café para todos”

- Hospitalización
- Tratamiento combinado de amplio espectro iv
- El paradigma beta-lactámico + aminoglicosido

Actual

“tratamiento adaptado al riesgo”

- Desarrollo de modelos predictivos de tratamiento para adaptarlo según el riesgo del paciente

Factores de riesgo

- En determinadas circunstancias algunos pacientes inmunodeprimidos con menor riesgo pueden recibir tratamiento antibiótico ambulatorio evitando el ingreso hospitalario, siempre que además exista un soporte sociosanitario adecuado.
- El tratamiento domiciliario no está exento de riesgo y el paciente debe ser el primero en ser consciente de ello.
- Se precisa igualmente de un acceso hospitalario rápido si las condiciones clínicas se deterioran

Ambulatory Management of Febrile Neutropenia

- Advantages

- Lower cost
- Fewer superinfections caused by nosocomial pathogens
- Improved quality of life and greater convenience for family

- Disadvantages

- Potential for developing serious complications at home (septic shock)
- Risk of noncompliance
- Inadequate monitoring of response to therapy and toxicity

Hughes WT, et al. Clin Infect Dis. 2002;34:730-51.
Talcott JA, et al. J Clin Oncol. 1994;12:107-14.

Modelos predictivos

- **Talcott JA**, Siegel Rd et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective two-center validation of a prediction rule. J Clin Onc 1992
- Validado en 2 instituciones con 444 episodios
- Divide a los pacientes en 4 grupos

Talcot et al

- Grupo I: Hospitalizados
- Grupo II: Ambulatorios con importante comorbilidad
- Grupo III: Ambulatorios con cáncer no controlado
- Grupo IV (Bajo riesgo):
 - fiebre neutropénica que comienza fuera del Hospital
 - remisión de la enfermedad hematológica
 - sin comorbilidad asociada : diabetes mellitus, insuficiencia respiratoria, hepatopatía crónica o insuficiencia renal.

MASCC. Índice pronóstico

Multinational Association for Supportive Care in Cancer

- Gravedad de la enfermedad
 - síntomas inexistentes o leves 5
 - síntomas moderados 3
- Ausencia de hipotensión 5
- Ausencia de EPOC 4
- Neoplasia hematológica sin infección fúngica previa o neoplasia sólida 4
- Ausencia de deshidratación o necesidad de fluidos 3
- Paciente ambulatorio 3
- Edad <60 años 2

Si el paciente alcanza 21 se considera de bajo riesgo

MASCC score

- MD Anderson
 - 230 pacientes ambulatorios
- Predicción de riesgo

MASCC<21

MASCC>21

Nº	61 (27 %)	166 (73 %)
Compl severas	22 (36 %)	9 (5 %)
Muertes	7 (11 %)	2 (1 %)

P 0,001

Innes et al. Cancer 2003

Oral antibiotics with early Hospital Discharge compared with in patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomized study.

- 126 episodios de bajo riesgo con randomización a las 24 horas de observación

	<u>ingresados</u>	<u>ambulatorios</u>
	(60)	(66)
Muerte	1	0
Complicaciones	5	10
Curación	54 (90%)	56(83%)
Coste por episodio(&)	840	470
Horas de enfermería	21	11

Santolaya et al. J Clin Onc 2004

- Early Hospital Discharge Followed by Outpatient versus continued Hospitalization in Children with Cancer and febrile Neutropenia.
- 142 episodios randomizados tras 24-36 horas de observación.

	<u>Ambulatorios</u>	<u>Hospitalizados</u>
	(78)	(71)
Muerte	0	1
Complicaciones	4	3
Curación	74(95%)	66(93%)
Coste (US\$)	638	903
		P=0,03

Tratamiento oral vs IV

tratamiento	episodios	Dias neutropenia	% éxito	mortalidad
Cipro + amoxi-clavulanico	116	3.4	71	0
ceftazidima	116	3,8	67	0

Freidfeld et el N England J Med 1999

Tratamiento oral vs IV

Tratamiento	episodios	Dias de neutropenia	% éxito	mortalidad
Cipro + amoxiclavulánico	177	4	80	2
Ceftriaxona + amikacina	176	4	77	3

Kern et al. N Engl J Med, 1999

Pautas ambulatorias

- Amoxicilina- clavulánico
- Levofloxacino/ ciprofloxacino
- Combinaciones de ambas

Fiebre neutropénica

fiebre y neutropenia

Bajo riesgo

Tto oral

Alto riesgo

monoterapia

Tto combinado

Notes on Combination Therapy

- Pros

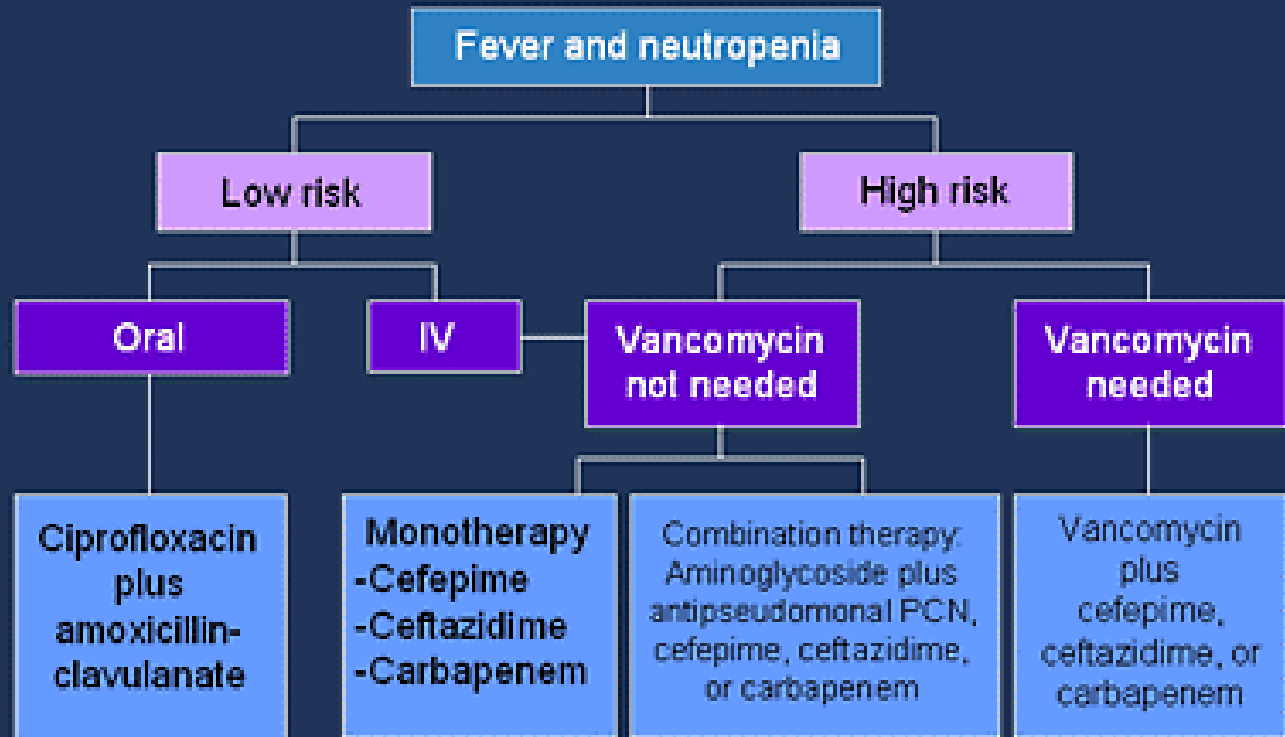
- Potential synergy
- Reduce risk of resistance
- Wider spectrum

- Cons

- Increased risk of toxicity
- Increased cost

No differences between monotherapy and combination therapy without vancomycin

Initial Management of Febrile Neutropenic Patients



Adapted from Hughes WT, et al. Clin Infect Dis. 2002;34:730-51. Used with permission of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

tratamiento

- La **monoterapia** se considera hoy en día el tratamiento estándar (metaanálisis Cochrane, documentos de consenso para el tratamiento de las infecciones en el paciente neutropénico de laAEHH y SEQ)

Regímenes de monoterapia

- La elección de los distintos antibióticos dependerá de la sensibilidad de los microorganismos más frecuentes en cada centro
 - carbapenens (imipenem / meropenem)
 - piperacilina/tazobactam
 - cefepima

¿ Cuándo añadir un glucopeptido?

- Pese a la elevada incidencia de infección por estafilococo gram positivos ningún estudio a demostrado beneficio convincentemente añadir un glucopeptido al tratamiento inicial , salvo en las situaciones siguientes:
 - presencia de signos de infección en el catéter
 - mucositis grave
 - colonización (cultivos de vigilancia) por Staph aureus o neumococo
 - hemocultivo positivo a coco gram positivo
 - shock séptico
- En caso de su utilización de entrada valorar su retirada a las 72 horas si los hemocultivos no dan resultado positivo

glucopéptidos

- Vancomicina 1g/12 h
- Teicoplanina 400 mg/24 h
- Linezolid 600 mg/12 h
- Quinopristina/dalfopristina 500/8 h

¿Cuándo añadir un aminoglicósido?

- Colonización por *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Ectima gangrenoso
- Shock séptico o deterioro cardiovascular

aminoglicósidos

- Se recomienda dosis única (igual efectividad y menores efectos adversos, básicamente nefrotoxicidad)
- En casos de insuficiencia renal puede emplearse como alternativa el ciprofloxacino
- Valorar la retirada del mismo si a las 72 horas el hemocultivo no confirma la presencia de gérmenes gram negativos.

¿Cuándo añadir metronidazol?

- Sospecha de infección por anaerobios
- Gingivitis necrotizante
- Tiflitis
- Infección perineal
- Colitis necrotizante

- Si el paciente recibe cobertura monoterápica con carbapenens o piperacilina/tazobactam su eficacia es dudosa

Evolución

- Es preciso un plazo de 72 horas para evaluar la eficacia de un antibiótico.
- No está bien definido el tiempo que se debe mantener en pacientes afebriles que permanezcan neutropénicos

Recomendaciones generales

- Si el paciente está afebril a los 3 días, sin documentación microbiológica, se mantendrá el tratamiento >7 días y se suspenderá cuando la cifra de neutrófilos >500
- Si la neutropenia persiste severa <100 , se debe mantener el tratamiento, especialmente si se suman otros factores de riesgo como mucositis importante o cualquier signo de inestabilidad hemodinámica.
- En casos de cultivos positivos se debe adecuar el tratamiento al antibiograma del organismo aislado

A spiral-bound notebook with a brown cover and a white page. The word "MIC" is written in large, black, serif capital letters in the center of the page. A horizontal line is drawn across the page, just above the text. The spiral binding is visible on the left side.

MIC

A spiral-bound notebook with a brown cover and a white page. The spiral binding is on the left side. The text "MIC ?" is written in a large, black, serif font in the center of the page.

MIC ?

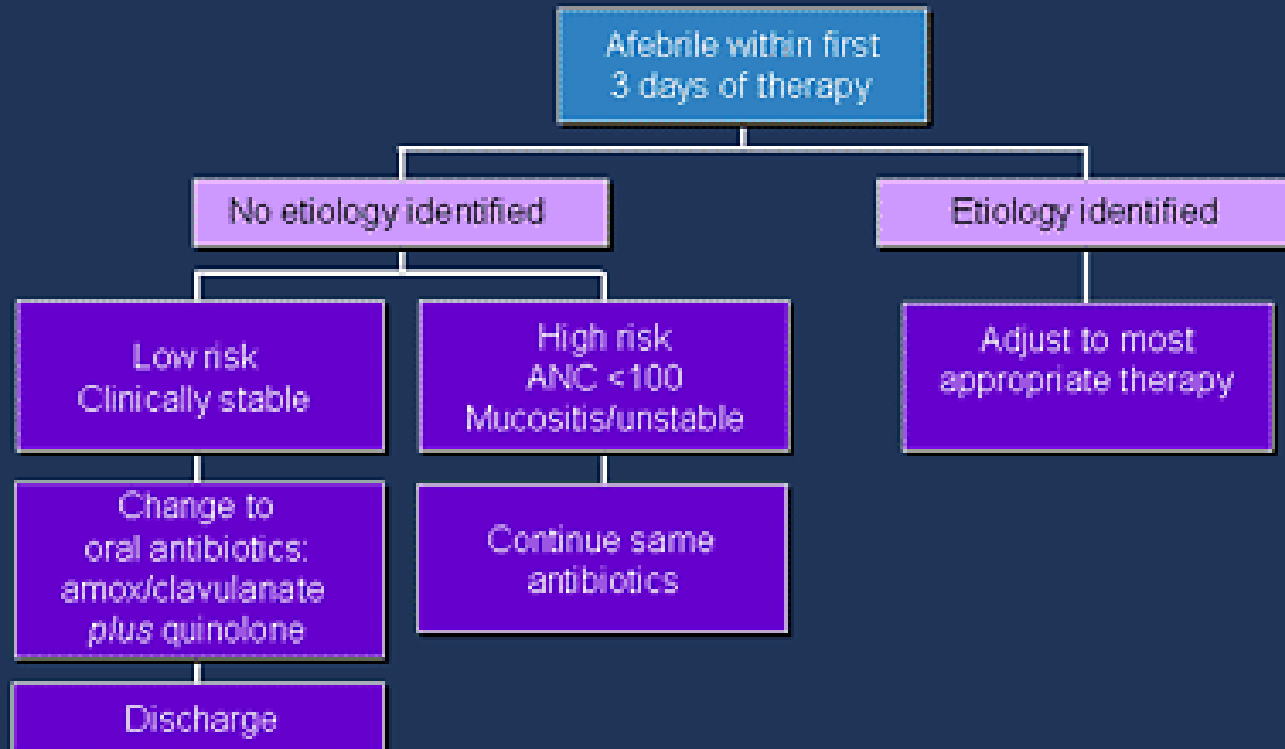


Marginal

Interest

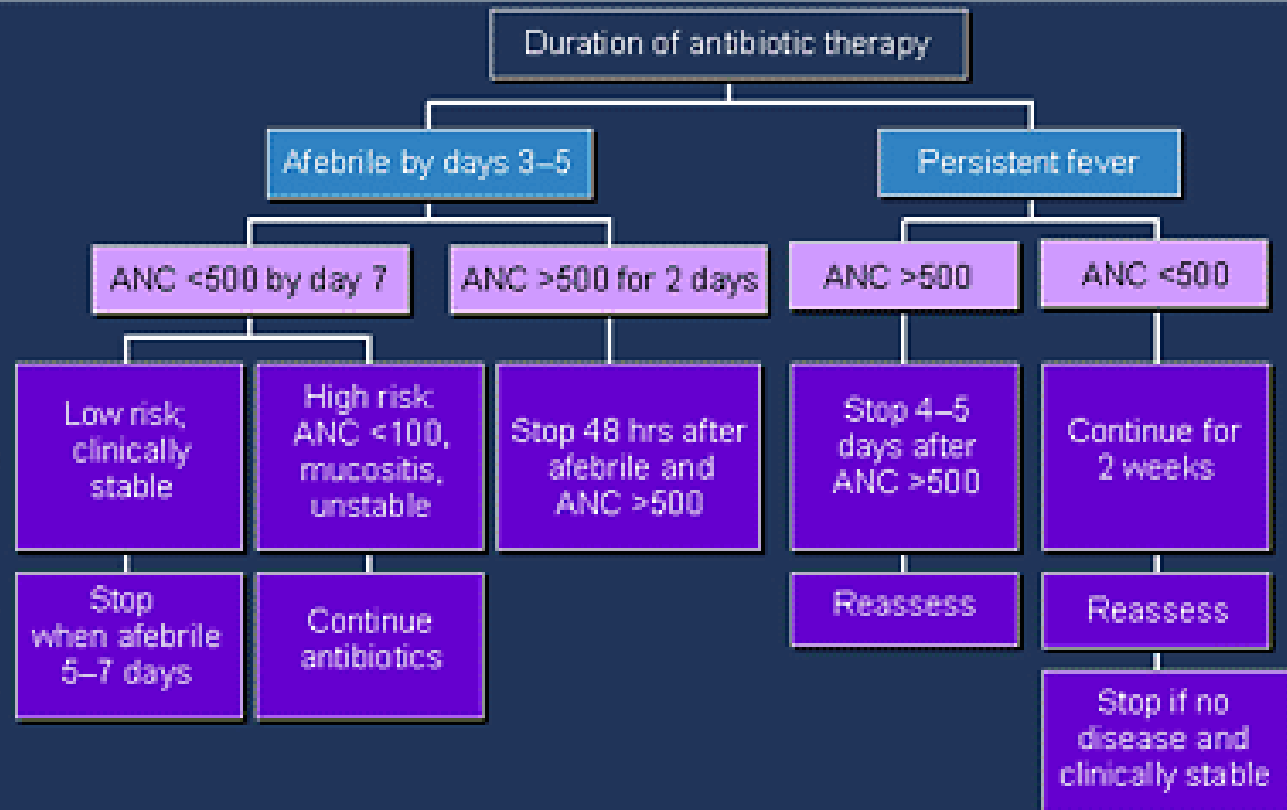
Clinicians

Continuing Patient Evaluation



Adapted from Hughes WT, et al. Clin Infect Dis. 2002;34:730-51. Used with permission of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

Duration of Therapy



Adapted from Hughes WT, et al. Clin Infect Dis. 2002;34:730-51. Used with permission of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

Evolución

- Si el paciente persiste febril más allá del tercer día:
- Hemocultivos de seguimiento
- Pautas de tratamiento empírico secuencial, en general considerar la adición de un glucopéptido
- Si el paciente persiste febril al 5º día, se debe iniciar el tratamiento empírico antifúngico
- Considerar la lista de causas de fiebre no infecciosa



Unexplained Fever After Adequate Antibiotic Trial

- Reassess for occult infection, including
 - Fungal (ie, chronic candidiasis, *Aspergillus*)
 - Viral
- Consider noninfectious fever (drugs, tumors)

¿Retirada de catéter?

- Retirada inmediata
- Retirada diferida

Retirada inmediata

- signos inflamatorios locales
 - eritema, supuración o necrosis en el orificio de inserción.
 - celulitis del trayecto subcutáneo
 - flebitis
- Presencia de embolias sépticas
- Sepsis grave
- Presencia en cultivo de Pseudomona, hongos o Staph aureus.

Retirada diferida

- Persistencia de la fiebre, especialmente con cultivo positivo a germen sensible por antibiograma a antibióticos ya en uso.

Prevención de la infección

- Higiene
- Aislamiento de pacientes neutropénicos
- Descontaminación intestinal

Higiene

- La única medida considerada de obligado cumplimiento por su comprobada eficacia en la disminución de la infección es el **lavado de manos**, con la utilización de preferencia de antisépticos en solución alcohólica.

Unidades de aislamiento

Evitar la adquisición de infecciones por gérmenes presentes en el ambiente que rodea a los pacientes:

- Filtrado de aire
 - HEPA (High Efficiency Particulate Arresting), son los más eficaces ya que retiene el 99.9 % de partículas >0.3 micras
- Uso de mascarillas, solo aconsejable para personas en contacto con el paciente. Si el propio paciente sale de la Unidad debe protegerse con mascarillas de alta eficacia (FFP3)
- Se recomienda igualmente el sellado de puertas y ventanas
- El empleo de calzas, batas, guantes y gorros está en desuso
- Respecto a la dieta, se recomienda en lo posible evitar la ingesta de crudos, mariscos y embutidos.

Descontaminación intestinal

- Durante las últimas décadas se han ensayado diferentes pautas de profilaxis antibacteriana
 - antibióticos no absorbibles (vancomicina, gentamicina, nistatina)
 - quinolonas
 - trimetoprima- sulfametoxazol
- El riesgo de desarrollar resistencias, así como el aumento secundario de infecciones fúngicas, ausencia de impacto en la mortalidad e incluso beneficio dudoso en descenso de infección o días de hospitalización hace que se desaconseje formalmente su uso universal

Registro EBMT. Profilaxis

- 180 centros participantes
- Profilaxis antibiótica con quinolonas:
 - Auto TMO 48 %
 - Alo TMO 47 %

Kruger et al, J Haemath Stem Cell Res



Emerging Gram-negative Resistance in Neutropenia

- Fluoroquinolone resistance
 - *E coli*
 - *P aeruginosa*
- Multiple drug resistance
 - *P aeruginosa*
 - ESBL; *Klebsiella pneumoniae*
 - *Enterobacter* spp
 - *Acinetobacter baumannii*
 - *Stenotrophomonas maltophilia*

ESBL=extended-spectrum β -lactamase

Profilaxis con GVN en 95 consecutivos pacientes con severa neutropenia. HCB

	Aislamiento + GVN	No aislamiento
Fiebre	40 %	80%
Infección clínica	25%	55%
Infección bacteriológica	21 %	53 %
Muerte relacionada	8 %	26 %

$P < 0.01$

Ribas-Mundó et al .Cancer 1981

Profilaxis con quinolonas

- Quinolonas Vs Placebo o TMP/SMZ

- 18 ensayos randomizados /1408 pacientes

- Menos infecciones gram negativos
- Menos infecciones documentadas microbiologicamente
- Menos infecciones totales
- Menos dias con fiebre

- Igual infecciones hongos & bacterias gram positivas
- Igual infecciones documentadas clínicamente
- Igual muertes relacionadas con la infección

Emergencia de cocos G + (viridans + Stap coagulasa negativos)

Profilaxis con quinolonas

- Quinolonas + gram (+) vs quinolonas
- 9 ensayos randomizados/1202 pacientes
- Menos episodios de bacteriemia
- Menos infecciones estreptocócicas
- Menos episodios febriles
- Igual fiebres de origen desconocido
- Infecciones documentadas clínicamente
- Muertes relacionadas con la infección
- Aumento de efectos adversos

Cruciani et al, JCO 2003

Quimoprofilaxis

- Guidelines for management HSCT CDC 2000:

“Because of limited data, no recommendations can be made regarding the routine use of antibiotics for bacterial prophylaxis among afebrile, asymptomatic HSCT neutropenic patients”

- sin embargo...

- EBMT muestra que >50 % equipos utilizan profilaxis

- 2002 ISDA (Infectious Disease Society of America):

“There is no consensus to recommend trimethoprim/sulfamethoxazol or quinolones for routine use for all afebrile neutropenic patients. In some special cases, for patients with profound and prolonged neutropenia a quinolone plus penicillin or TMP/SMZ may be considered for critical periods of time”.

Profilaxis vs no profilaxis

- Medicina basada en la evidencia
 - No reducción en las muertes relacionadas con la infección.
 - Emergencia de resistencias.
- Aproximación Clásica
 - Cualquier medida que reduzca morbilidad debe ser aceptada.
 - Las resistencias no son un problema para la práctica de la clínica diaria. Además las resistencias aparecidas son sensibles a los antibióticos habituales.



Conclusions

- Treatment and prevention of infection in the neutropenic host remains in evolution
- Resistance to broad-spectrum antimicrobials continues to evolve
- Empiric choices for therapy may vary, but careful selection of agents used alone or in combination continue to ensure successful treatment outcomes
- Guidelines should be helpful, not constrictive

Conclusiones

- La monoterapia es el estándar de tratamiento en la neutropenia febril
- Se desaconseja el uso sistemático de glucopéptidos en la terapia inicial, salvo en las situaciones ya comentadas
- Racionalización en la duración del uso del antibiótico
- No se recomienda la profilaxis antibiótica universal
- En determinadas circunstancias (bajo riesgo) pueden recibir tratamiento ambulatorio
- Los antibióticos empleados deben adaptarse a la epidemiología y resistencias de los gérmenes más comúnmente aislados en cada Centro.



Questions
are
guaranteed in
life;
Answers
aren't.