

Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados *Infections in non-transplanted oncohaematological patients*

M.C. Mateos, J.M. Arguñano, M.A. Ardaiz, F.J. Oyarzábal

RESUMEN

Los pacientes oncohematológicos presentan elevada incidencia de infecciones siendo éstas una de las principales causas de morbimortalidad. Existen distintos tipos de inmunodepresión relacionados con la enfermedad, el momento evolutivo y el tratamiento recibido. A efectos prácticos vamos a distinguir los pacientes con neutropenia severa, los que tienen alguna alteración de la inmunidad humoral y por último las inmunodeficiencias celulares. No existen inmunodeficiencias asociadas a cada enfermedad, sino que en una misma entidad clínica se pueden asociar varias deficiencias inmunitarias. Los pacientes neutropénicos, generalmente con leucemias agudas y tras quimioterapia intensiva, tienen infecciones bacterianas y fúngicas condicionadas por la intensidad y la duración de la neutropenia. En el caso de los pacientes con inmunodeficiencia humoral (mieloma múltiple, leucemia linfática crónica, esplenectomizados) son frecuentes las infecciones por gérmenes encapsulados. Cuando hay inmunodepresión celular (enfermedad de Hodgkin, síndromes linfoproliferativos crónicos avanzados, tratamiento con glucocorticoides, análogos de las purinas y tratamientos con anticuerpos monoclonales) el riesgo de infecciones por gérmenes oportunistas viene condicionado por la reducción de la cifra de linfocitos CD4. Revisaremos las distintas estrategias de profilaxis y tratamiento en cada una de las situaciones.

Palabras clave. Infección. Inmunodeficiencia celular. Neutropenia. Hipogammaglobulinemia.

ABSTRACT

Oncohaematological patients present a high incidence of infections, which are one of the principle causes of morbidity and mortality. There are different types of immunodepression related to the disease, the moment of its evolution and the treatment received. For practical purposes we will distinguish between patients with severe neutropenia, those with some alteration to humoral immunity and, finally, cellular immunodeficiencies. There are no immunodeficiencies associated to each disease, instead several immunitarian deficiencies can be associated in a single clinical entity. Neutropenic patients, generally with acute leukaemias and following intensive chemotherapy, have bacterial and fungal infections conditioned by the intensity and duration of the neutropenia. In the case of patients with humoral immunodeficiency (multiple myeloma, chronic lymphatic leukaemia, splenectomised) there are frequent infections by encapsulated germs. When there is cellular immunodepression (Hodgkin's disease, advanced chronic lymphoproliferative syndromes, treatment with glucocorticoids, analogues of the purines and treatment with monoclonal antibodies) the risk of infection by opportunist germs is conditioned by the reduction of the figure of CD4 lymphocytes. We review the different strategies of prophylaxis and treatment in each of the situations.

Key words. Infection. Cellular immunodeficiency. Prophylaxis. Treatment.

An. Sist. Sanit. Navar. 2005; 28 (1): 59-81.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 14 de diciembre de 2004.

Correspondencia:

M^º Carmen Mateos Rodríguez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Virgen del Camino
31008 Pamplona
Tfno. 848 429497
E-mail: mmateosr@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

La adecuada prevención y manejo de las complicaciones infecciosas de los pacientes oncohematológicos es un aspecto fundamental de su tratamiento de soporte. La diversidad de patógenos, situaciones de inmunosupresión, pruebas diagnósticas, estrategias de prevención y antimicrobianos disponibles está en constante aumento.

Para que se produzca una infección es necesario que un microorganismo penetre en los tejidos de un paciente susceptible. La susceptibilidad del paciente es escasa en sanos y muy alta en los inmunodeprimidos. Los pacientes hematológicos presentan distintos tipos de inmunodepresión dependiendo de la enfermedad que padecen, del momento evolutivo y del tratamiento que hayan recibido. Cada tipo de inmunodepresión genera un riesgo de infección distinto y predispone a tipos relativamente seleccionados de agentes etiológicos. Los gérmenes responsables son habitualmente ubicuos y no suelen producir infección en sanos, por lo que se conocen como gérmenes oportunistas.

Según la enfermedad hematológica que padezca el paciente infectado, el cuadro clínico que presente y el tipo de tratamiento antitumoral recibido, el médico puede sospechar el microorganismo responsable, determinar las exploraciones diagnósticas a realizar y eventualmente iniciar tratamiento empírico o anticipado, que en muchos casos puede ser vital.

Existen tres tipos básicos de déficit inmune: neutropenia, déficit de inmunidad celular y déficit de inmunidad humoral. Existe una correlación entre el tipo de déficit inmunitario, la enfermedad hematológica y la etiología de la infección. No obstante en las enfermedades hematológicas suelen coexistir diferentes tipos de inmunodeficiencia.

Suele existir neutropenia (o granulocitopenia) en pacientes con leucemia aguda, aplasia medular y/o aquellos tratados con quimioterapia intensiva; en ellos las infecciones son muy frecuentes tanto por bacterias gram positivas (*Staphylococcus*

aureus, *S. coagulans* negativos, estreptococos alfa y beta hemolíticos, *Enterococcus* spp, *Bacillus*) como gram negativas (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp, *Proteus* spp, *S. maltophilia*), hongos (*Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, etc.) y virus (herpes, virus respiratorio sincitial, influenza, parainfluenza, etc.). La infección vendrá condicionada por la intensidad y duración de la neutropenia.

La inmunodeficiencia celular aparece en pacientes con enfermedad de Hodgkin y otros síndromes linfoproliferativos avanzados, en tratamientos con glucocorticoides, análogos de las purinas (por ej. fludarabina) y tratamientos con anticuerpos monoclonales (por ej. antiCD52). Las infecciones son frecuentes aunque menos que en los neutropénicos; las bacterias causantes de infecciones son *Salmonella*, micobacterias, *Listeria*, *Nocardia*, *Legionella*, *Brucella*. También pueden tener infecciones por hongos, virus herpes, citomegalovirus y otros gérmenes como *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jiroveci*, *Leishmania*, etc. Cuanto mayor sea la reducción de linfocitos CD4 más frecuente será la aparición de infecciones.

La inmunodeficiencia humoral suele aparecer en pacientes con mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfática crónica (LLC) y esplenectomizados. Las infecciones son menos frecuentes que en los grupos anteriores y fundamentalmente son originadas por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria catarrhalis* y *Neisseria meningitidis*. La gravedad de la infección se correlaciona con la severidad de la hipogammaglobulinemia¹.

En esta revisión nos vamos a referir a las infecciones del paciente oncohematológico no sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Los niveles de evidencia de las recomendaciones están realizadas de acuerdo con la clasificación del CDC para el grado y solidez de las recomendaciones (Tabla 1).

Tabla 1. Niveles de evidencia. Clasificación del Center for Disease Control (CDC) para el grado y solidez de las recomendaciones.

Sistema de clasificación para determinar la fuerza/solidez de la recomendación		
Categoría	Definición	Recomendación
A	Marcada evidencia de su eficacia y beneficio clínico sustancial	Fuertemente recomendada
B	Eficacia marcada o moderada, pero beneficio clínico limitado	Generalmente recomendada
C	Evidencia insuficiente de su eficacia, o eficacia no supera efectos adversos	Opcional
D	Moderada evidencia en contra de su eficacia o por sus efectos adversos	Generalmente no recomendado
E	Marcada evidencia en contra de su eficacia o por sus efectos adversos	Nunca recomendado

Sistema de clasificación para determinar la calidad de la recomendación	
Categoría	Definición
I	Evidencia basada en al menos un ensayo controlado-aleatorizado correctamente realizado
II	Evidencia basada en al menos un ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización; en estudios de cohortes o de casos y controles; en múltiples series temporales; o en resultados muy evidentes de estudios no controlados
III	Evidencia basada en opiniones de autoridades prestigiosas basadas a su vez en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

INFECCIONES EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

Profilaxis en el paciente neutropénico

Profilaxis antibacteriana en el paciente neutropénico

Se considera que un paciente tiene neutropenia cuando la cifra absoluta de neutrófilos es menor de 1.000/mm³. El riesgo de infección aumenta con la severidad de la neutropenia, duración de ésta, control de la neoplasia, intensidad del tratamiento quimioterápico, daño en las barreras naturales (piel, mucosas), empleo de catéteres tunelizados, realización de procedimientos invasivos, enfermedad dental, empleo de profilaxis antifúngica y alteraciones coexistentes de la inmunidad celular o humoral.

La profilaxis está justificada porque el 50-75% de los neutropénicos experimentan fiebre en relación con infecciones, el 25-

40% documentadas microbiológicamente, generalmente bacteriemias; el 25-30% documentadas clínicamente (mucosas, vías respiratorias, piel y catéteres, etc.) y el 45-50% como fiebre de origen desconocido. La mejoría en los cuidados de soporte y en el manejo de las infecciones en el neutropénico mediante el empleo de antibioterapia empírica precoz han hecho reducir la mortalidad infecciosa del 15-20% a finales de los 60 a menos del 5% actualmente².

La etiología de los procesos infecciosos ha cambiado; así hasta mediados de los años 80 el 70% de las infecciones estaban producidas por gram negativos; desde mitad de los 80 hasta finales de los 90 eran los gram positivos los causantes de la mayoría de las infecciones, probablemente por el empleo de catéteres, quimioterapia más intensiva que originaba más mucositis y empleo de quinolonas como profilaxis antibiótica. Desde finales de los 90 nuevamente existe un incremento de las infec-

ciones por gram negativos (45-50%) según muestran los estudios de la EORTC³.

Generalmente las infecciones son producidas por la flora intestinal del propio paciente y con menor frecuencia la infección proviene de fuentes exógenas. Intentaremos actuar sobre las dos fuentes de infección. Las recomendaciones que se darán a continuación hacen referencia únicamente a pacientes neutropénicos de alto riesgo.

Profilaxis de la infección bacteriana de origen exógeno⁴

La utilidad de estas medidas es limitada, cara y con frecuencia incómoda para el paciente, además de no producir un aumento de la supervivencia. Las recomendaciones sobre estas medidas de profilaxis se basan en el consenso, estudios de tamaño reducido realizados hace años y con otro tipo de antibióticos, por lo que probablemente su impacto en el beneficio del cuidado de los pacientes sea como mucho moderado.

- Dieta del neutropénico. Parece recomendable evitar los alimentos de mayor riesgo (ensaladas, vegetales crudos, carne poco hecha, yogures y quesos frescos), recomendación BIII. La contaminación se debe fundamentalmente a *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*. No hay evidencia de que la comida estéril disminuya la incidencia de infecciones bacterianas.
- Esterilización del agua. No es necesaria en general en países desarrollados. Se recomienda el uso de agua estéril en reservorios de nebulización (BII). El hielo de las neveras convencionales puede estar contaminado.
- Aislamiento protector mecánico (flujo laminar, HEPA). Disminución discreta de infecciones (AIII). Los filtros retienen bacterias aunque son pocas las infecciones bacterianas transmitidas por vía aérea: *Chlamydia* spp, *Mycoplasma*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc. Deben completarse con mascarillas FFP3 o N95 al salir fuera del aislamiento. Los inconvenientes de este tipo de

aislamiento son: falta de efecto en la supervivencia, impacto psicológico y elevado coste.

- Lavado de manos. Probablemente ésta sea la medida más efectiva en la prevención de las infecciones exógenas (AI).
- Uso de mascarilla, guantes y gorro. Utilidad no demostrada (CIII).
- Evitar contacto con agua y tierra de plantas o flores, juguetes de agua (con los que los niños juegan en el baño) pues frecuentemente están contaminados con *Pseudomonas* spp, hongos, etc. (BIII).
- Evitar contacto con animales y personas con infección activa (BIII).
- Cultivos de vigilancia de rutina: no se recomiendan (DII).
- Empleo de guantes y mascarilla por parte del paciente al salir de la habitación (CIII) y permanencia mínima en lugares de paso (BIII).

Profilaxis de la infección bacteriana de origen endógeno

Ésta es la principal fuente de infección en el paciente neutropénico; habrá que actuar a diferentes niveles:

- *Cutáneo*. Adecuada higiene personal (baño o ducha diaria) sin necesidad de jabones antisépticos. La limpieza cuidadosa de las superficies de las paredes antes de la ducha, el baño con esponja o la ducha con mascarilla reducen la nebulización de esporas (BIII). Alternativamente se pueden utilizar filtros semanales que se colocan en la alcachofa de la ducha y que son capaces de eliminar la mayoría de los *Aspergillus* y *Legionella*. Adecuada higiene perineal (BIII). No se recomienda el uso de tampones o la realización de maniobras rectales (enemas, supositorios) (DIII).
- *Oral*. Cepillado suave (BIII). No son necesarios los enjuagues con clorhexidina u otros antisépticos, es controvertida su utilidad para reducir la colonización (CIII). El agua oxigenada y el bicarbonato alteran

el pH y pueden retrasar la regeneración de la mucosa. Siempre que se pueda arreglo y/o extracción de piezas dentales al menos dos semanas antes de la quimioterapia (AIII).

- *Descontaminación intestinal.* Su objetivo es suprimir la flora gram negativa aerobia del colon sin eliminar la flora anaerobia. Se debe comenzar cuando los neutrófilos sean menores de 500/mm³ y continuar hasta que se vuelva a recuperar esta cifra. Las quinolonas son los fármacos de elección (ciprofloxacino, ofloxacino o norfloxacino)⁵. En caso de usar profilaxis habrá que tener en cuenta los patrones de resistencia del hospital, emplearla en el menor número de pacientes y el menor tiempo posible^{4,6}.

Profilaxis de las infecciones fúngicas

La elevada morbi-mortalidad de las infecciones fúngicas en los pacientes hematológicos obliga a adoptar una serie de medidas preventivas. Se pueden tomar medidas de aislamiento ambiental para evitar la adquisición de patógenos y además se puede utilizar la quimioprofilaxis para eliminar los agentes endógenos antes de que puedan cruzar las barreras anatómicas o evitar que produzcan infecciones cuando las hayan cruzado.

Medidas de aislamiento ambiental (profilaxis de las infecciones exógenas)

- Contacto. Lavado de manos del paciente, familiares y personal sanitario, antes y después de cada contacto con el enfermo o al manipular alimentos o excretas (AI). Utilización de batas y gorros sólo cuando deba haber un contacto estrecho con el paciente, por ejemplo al curar catéteres o heridas
- Objetos y alimentos:
 - Evitar manipulación de flores, plantas, tierra (DIII).
 - Emplear depresores linguales esterilizados (BII).
 - Evitar productos naturopáticos por su alto contenido en hongos filamentosos (DIII).

- Emplear alimentos cocinados (BIII) y agua clorada (BIII).
- Inhalación (la concentración de esporas de hongos filamentosos en especial de *Aspergillus* puede ser muy elevada en el aire que nos rodea. Esta concentración aumenta notablemente en sitios donde hay talas de árboles, movimientos de tierras, construcciones, remodelaciones o derribos y en los baños y duchas):
 - Aislamiento del paciente en habitaciones dotadas de aire filtrado (filtros HEPA o LAF) durante la fase de neutropenia extrema y mientras exista una inmunodepresión severa (AIII). Los filtros HEPA retienen el 99,97% de partículas de más de 0,3 micras del aire, eliminando prácticamente todas las esporas. Estas habitaciones deben estar dotadas de presión positiva con respecto al exterior de la habitación y de un sistema de renovación del aire desde el exterior del edificio con un mínimo de 12 renovaciones/hora. Además es necesario el sellado de puertas y ventanas y una adecuada limpieza de la habitación y del sistema del aire acondicionado, evitando todas aquellas actividades y objetos que generen polvo⁷.
 - Empleo de mascarillas FFP3 o N95 al salir fuera del ambiente HEPA (CIII).
- Limpieza cuidadosa de todas las superficies del baño (paredes, suelos y cabezales) antes de la ducha; si esto no es posible ducha con mascarillas o el baño con esponja (BIII).

Prevención de las infecciones endógenas (quimioprofilaxis)

Se deberá elegir entre una quimioprofilaxis frente a *Candida* spp o que también incluya hongos filamentosos (principalmente *Aspergillus* spp).

- *Profilaxis frente a Candida* spp. Se hará con fluconazol⁸. Está recomendado su uso en pacientes con leu-

cemia mieloblástica aguda (LMA) durante la fase de neutropenia post-inducción/intensificación (BIII), así como en el trasplante de médula ósea (TMO) alogénico donde realmente está demostrada su utilidad (AI)⁹. No está indicado su uso en el caso del trasplante autólogo convencional (únicamente sería aconsejable su utilización en pacientes con "purgado"), neutropenia esperable prolongada o tratamiento previo con análogos de las purinas (recomendado durante la fase de neutropenia) (BIII).

- *Profilaxis frente a Aspergillus spp.*
 - Itraconazol solución oral¹⁰. En el caso de las leucemias agudas mieloblásticas se debe emplear durante toda la fase de neutropenia cuando la neutropenia esperada sea de más de dos semanas y no haya posibilidad de aislamiento en habitaciones con aire filtrado. En el caso del alotrasplante está recomendado su uso si hay enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda (\geq grado II) o crónica extensa que requieran tratamiento inmunosupresor¹¹.
 - Voriconazol. Dada su efectividad en el tratamiento de las infecciones por hongos filamentosos y su excelente biodisponibilidad por vía oral es muy probable su potencial papel en profilaxis. Por el momento no hay estudios que permitan recomendar su empleo, salvo en pacientes con una aspergilosis en un episodio previo de neutropenia (profilaxis secundaria).
 - Anfotericina B intravenosa. Sólo indicada como profilaxis secundaria¹².

Tratamiento de las infecciones en el paciente neutropénico

Tratamiento de las infecciones bacterianas^{6,13}

En los pacientes con neutropenia severa, los síntomas y signos de inflamación

pueden ser mínimos o estar ausentes; así, puede haber celulitis sin induración ni eritema, infección pulmonar sin infiltrados en la radiografía de tórax, meningitis sin pleocitosis en el LCR o infecciones urinarias sin piuria. Por tanto es necesario investigar síntomas y signos sutiles, incluyendo dolor en los lugares más frecuentemente infectados como región periodontal, faringe, esófago, pulmón, región perineal y piel, así como sitios de punción de médula ósea, catéteres vasculares y tejido periungueal.

Inmediatamente después de detectar la fiebre se deben obtener hemocultivos para bacterias y hongos, de la vía central (port-a-cath o catéter tunelizado tipo Hickmann) y de una vena periférica¹⁴. Está indicada la realización de cultivos de orina cuando haya síntomas o signos de infección urinaria, el paciente lleve una sonda vesical o los datos del análisis de orina sean anormales. Sólo se hará una punción lumbar cuando se sospeche una infección del SNC y la trombopenia esté ausente o sea manejable. La radiografía de tórax deberá realizarse siempre que haya síntomas o signos respiratorios y también en el caso de que el paciente se vaya a tratar ambulatoriamente aunque no tenga ninguna clínica respiratoria. Si existen lesiones cutáneas es necesaria la punción-aspiración o biopsia de dichas lesiones con estudio citológico, gram y cultivo.

La evaluación inicial de un paciente neutropénico febril debería incluir además del examen físico, un hemograma completo, medida de los niveles de urea, creatinina y transaminasas.

La progresión de la infección en los pacientes neutropénicos puede ser rápida, por eso la terapia antibiótica debe comenzar de forma precoz tras el inicio de la fiebre. Los pacientes neutropénicos sin fiebre pero con síntomas o signos compatibles con infección también deberían comenzar tratamiento antibiótico.

Las bacterias gram positivas son causantes del 60-70% de las infecciones microbiológicamente documentadas, aunque está aumentando la incidencia de infecciones por gram negativos. Algunas de las infecciones causadas por gérmenes gram

positivos pueden ser meticilin-resistentes y son sensibles solo a vancomicina, teicoplanina, quinupristina-dalfopristina y linezolid. Estas infecciones a menudo son indolentes (infecciones por estafilococos coagulasa negativos, enterococos resistentes a vancomicina o *Corynebacterium jeikeium*) y unos cuantos días de retraso en el inicio del tratamiento antibiótico no son perjudiciales para el pronóstico del paciente, aunque pueden prolongar la hospitalización. Sin embargo, otras infecciones por bacterias gram positivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* y neumococo) pueden producir infecciones fulminantes que a veces llevan a la muerte si no se tratan de forma precoz¹⁵. Las infecciones por bacilos gram negativos, especialmente *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Klebsiella* spp siguen siendo causas importantes de infección y deben ser tratadas con antibióticos seleccionados¹⁶. Aunque las infecciones fúngicas son usualmente sobreinfecciones, en algunos casos *Candida* u otras especies de hongos pueden causar infecciones primarias.

En la selección del tratamiento antibiótico inicial se debería tener en cuenta el tipo, frecuencia y sensibilidad antibiótica de los aislamientos bacterianos del hospital. El uso de ciertos antibióticos puede estar limitado por circunstancias como alergias a fármacos, insuficiencia renal o hepática.

Hay pacientes neutropénicos adultos con bajo riesgo de complicaciones que

pueden ser tratados con antibióticos por vía oral (AI). En general sólo puede considerarse la vía oral para aquellos pacientes que no tengan foco de infección o síntomas y signos sugestivos de infección sistémica (por ej. escalofríos, hipotensión) aparte de la fiebre. Es necesaria, de cualquier manera, una vigilancia estricta y poder asegurar un rápido acceso al cuidado médico durante las 24 horas del día los 7 días de la semana. Los pacientes en fase de recuperación de la neutropenia son los mejores candidatos para este tratamiento oral ambulatorio. Los pacientes asociados con menor riesgo de complicaciones y mayor probabilidad de éxito con tratamiento oral ambulatorio son aquellos que según el sistema de puntuación de la tabla 2 tienen un índice de riesgo igual o mayor de 21 puntos¹⁷ (Índice MASCC).

El pronóstico de los pacientes de bajo riesgo tratados con antibióticos orales es equivalente al tratamiento intravenoso en régimen de ingreso hospitalario. El tratamiento oral tiene las ventajas de que es más barato, facilita el tratamiento ambulatorio y evita el uso de catéteres, reduciendo así el riesgo de infección hospitalaria y relacionada con el catéter. Entre los regímenes orales se han usado: ofloxacino, ciprofloxacino en monoterapia y ciprofloxacino más amoxi-clavulánico.

Como una alternativa al tratamiento ambulatorio se puede optar por un alta hospitalaria precoz tras un ingreso hospitalario corto, que nos permita descartar

Tabla 2. Sistema de puntuación para identificar los pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo. Índice MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*)¹⁷.

Característica	Puntuación
Extensión de la enfermedad:	
- Ausencia de síntomas	5
- Síntomas leves	5
- Síntomas moderados	3
No hipotensión	5
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido o no infección fúngica	4
No deshidratación	3
Ambulatorio al comienzo de la fiebre	3
Edad menor de 60 años (no niños)	2

infección fulminante y tener el resultado de los cultivos, con administración de antibióticos intravenosos inicialmente y alta temprana con antibioterapia oral.

Recientemente se ha estudiado la neutropenia febril en niños y se ha llegado a la conclusión de que se pueden incluir como neutropenia febril de bajo riesgo a aquellos niños con fiebre con recuento de monocitos mayores o iguales a $100/\text{mm}^3$, sin comorbilidad asociada y con una radiografía de tórax normal¹⁸.

El primer paso por tanto ante un paciente con fiebre es decidir si es candidato al ingreso o no y si va a recibir antibióticos orales o por vía intravenosa. En el caso de la vía intravenosa hay 3 esquemas con eficacia similar: monoterapia, terapia con dos drogas sin glucopéptido y tratamiento con glucopéptido más una o dos drogas.

Hay diversos estudios que demuestran que la monoterapia es tan eficaz como la combinación de antibióticos en el tratamiento de los pacientes neutropénicos con episodios febriles no complicados¹⁹⁻²². Se puede usar como monoterapia una cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftazidima o cefepima) o un carbapenem (imipenem-cilastatina o meropenem). La aparición de beta-lactamasas de espectro ampliado y beta-lactamasas de tipo 1 han reducido el uso de la ceftazidima. Cefepima, imipenem-cilastatina y meropenem por el contrario, tienen excelente actividad frente a *Streptococcus viridans* y neumococo. Piperacilina/tazobactam es también eficaz como monoterapia, aunque ha sido menos usada que los anteriores. Se han evaluado los resultados de monoterapia con quinolonas y aunque los resultados han sido dispares no se puede aconsejar su uso como monoterapia empírica inicial intravenosa. Tampoco se aconsejan los aminoglucósidos en monoterapia ya que su efecto es subóptimo. Recientemente, se han publicado los resultados de una revisión sistemática y meta-análisis de la colaboración Cochrane en que demuestran que la terapia combinada de beta lactámico con aminoglucósido no es mejor que la monoterapia con beta lactámico²³.

El paciente debe ser vigilado de forma estrecha para detectar falta de respuesta, emergencia de sobreinfecciones, efectos adversos y el desarrollo de microorganismos resistentes. Puede ser necesario añadir otro antibiótico si hay una progresión del cuadro ya que los antibióticos anteriormente mencionados usualmente no son activos frente a estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus* meticilin-resistente, enterococos resistentes a vancomicina, algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae* penicilin-resistentes y *Streptococcus viridans*.

Cuando se usa terapia con dos fármacos sin glucopéptido los protocolos más usados son: un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina o amikacina) combinado con una carboxi o ureidopenicilina (ticarcilina-clavulánico o piperacilina/tazobactam) o con una cefalosporina anti-pseudomonas (cefepima o ceftazidima) o con un carbapenem ((imipenem-cilastatina o meropenem). En general cualquiera de las combinaciones ofrece resultados similares. Las ventajas de la combinación de antibióticos son: el potencial efecto sinérgico de ambos fármacos sobre algunos bacilos gram negativos y la mínima emergencia de bacterias resistentes durante el tratamiento. Las principales desventajas son la falta de actividad de algunas combinaciones como ceftazidima y aminoglucósido contra algunas bacterias gram positivas y la nefrotoxicidad, ototoxicidad e hipokaliemia asociadas con aminoglucósidos y carboxipenicilinas. Cualquier régimen de tratamiento antibiótico deberá incluir drogas con actividad frente a *Pseudomonas spp*^{24,25}.

Han aparecido microorganismos vancomycin-resistentes, fundamentalmente enterococos, por lo que la administración de vancomicina debería estar limitada a indicaciones específicas. La EORTC mostró que la vancomicina no era necesaria como parte del tratamiento antibiótico inicial, pudiendo añadirse posteriormente. Las infecciones causadas por bacterias gram positivas son con frecuencia indolentes y muchas veces son sólo tratamiento con glucopéptidos. Ocasionalmente pueden ser graves y producir la muerte en menos de 24 horas si no son tratadas de

forma precoz, así la mortalidad por *Streptococcus viridans* puede ser mayor en aquellos pacientes que no han recibido vancomicina desde el momento inicial del tratamiento. En general la piperacilina, el cefepima y los carbapenemes tiene excelente actividad frente a la mayor parte de estreptococos viridans. De cualquier forma, en aquellos centros en que estas bacterias gram positivas sean una causa frecuente de infecciones graves debería asociarse vancomicina u otro glucopéptido en el régimen terapéutico inicial de los pacientes de alto riesgo y suspenderla 24-48 horas después si dicha infección no se identifica. Hay algunas especies de *Bacillus* y *C. jeikeium* que sólo son susceptibles a vancomicina, pero al no producir infecciones graves se puede esperar al aislamiento microbiológico para añadir el glucopéptido. La adición de un glucopéptido como tratamiento empírico inicial puede ser prudente en determinados pacientes con infecciones relacionadas con el catéter clínicamente graves (por ej celulitis, bacteriemia), colonización conocida por neumococo resistente a penicilina y cefalosporinas o estafilococos aureus resistente a meticilina, hemocultivos positivos para gram positivo antes de la identificación de la sensibilidad antibiótica, hipotensión u otro deterioro cardiovascular^{26,27}.

En algunos centros además se aconseja el tratamiento inicial con un glucopéptido en el caso de pacientes que han recibido quimioterapia intensiva que produce mucositis importante (como las dosis altas de citarabina) que incrementa el riesgo de infecciones por estreptococos resistentes a penicilina (por ej. infección por estreptococos viridans), así como en pacientes en profilaxis con quinolonas. Un incremento brusco de la temperatura a más de 40°C puede ser predictivo de sepsis por estreptococo viridans²⁸.

La teicoplanina ha sido usada como alternativa a la vancomicina con buenos resultados y escasa nefrotoxicidad. Al no estar aprobada por la FDA americana existen menos estudios.

El linezolid, una oxazolidinona, parece un fármaco prometedor para el tratamiento de infecciones por bacterias gram posi-

tivas resistentes, incluyendo los enterococos vancomicin-resistentes. Su principal efecto secundario es la mielosupresión. La quinupristina-dalfopristina, otra droga recientemente aprobada por la FDA, también parece efectiva contra *Enterococcus faecium* vancomicin-resistentes²⁹.

Los dispositivos de acceso vascular (catéteres de Hickmann-Broviac o reservorios subcutáneos tipo port-a-cath) pueden mantenerse incluso cuando haya infección del punto de entrada o bacteriemia relacionada con el catéter (AII). Las infecciones más frecuentes asociadas con el catéter son debidas a *S aureus* y estafilococos coagulasa negativos y generalmente responden al tratamiento antibiótico parenteral, sin necesidad de retirar el catéter salvo que haya infección del túnel del mismo. En ocasiones es necesaria la retirada del catéter, independientemente de la etiología, si la infección es recurrente o si la respuesta a antibióticos no es aparente en dos o tres días de tratamiento. La evidencia de infección del túnel subcutáneo o infección alrededor del reservorio, émbolos sépticos o hipotensión asociada al uso del catéter son indicaciones de retirada del catéter con rápida administración de antibióticos (AII). La retirada del catéter combinada con desbridamiento generoso del tejido infectado es también recomendable para pacientes con infección por micobacterias atípicas (AII). Las bacteriemias debidas a *Bacillus* spp, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *C jeikeium* o enterococos resistentes a vancomicina y la fungemia debida a *Candida* spp, con frecuencia responden pobremente al tratamiento antimicrobiano y se recomienda retirar el catéter si es posible (CIII)¹⁴. Las infecciones establecidas por especies de *Acinetobacter* frecuentemente precisan de la retirada del catéter infectado.

Algunos investigadores han propuesto el uso de catéteres impregnados de antibióticos, la administración de antibióticos a través de las distintas luces y el sellado del catéter con soluciones con heparina y antibióticos. Estas prácticas son muy controvertidas y ninguna puede recomendarse como tratamiento estándar para todos los pacientes.

Generalmente se requieren 3-5 días para determinar la eficacia del régimen antibiótico inicial. Posteriormente se decidirá la sustitución de antibióticos según la evolución del paciente (aparición de neumonía, bacteriemia, si la fiebre se ha resuelto y si la condición del paciente se ha deteriorado). A veces el deterioro del paciente es muy rápido y ocurre antes de que hayan pasado 3 días lo cual obligará a realizar un cambio en la antibioterapia inicial. Si hay un aislamiento microbiológico también puede ser necesaria la adaptación del régimen antibiótico.

Si el paciente está afebril a los 3-5 días, el tratamiento antibiótico debe continuarse al menos 7 días o hasta que los resultados de los cultivos muestren que el microorganismo ha sido erradicado, la infección se ha resuelto en todas las localizaciones y el paciente está libre de síntomas y signos. Es deseable que cuando se suspenda el tratamiento antibiótico la cifra de neutrófilos sea mayor de 500/mm³. Sin embargo, si la neutropenia es prolongada y las respuestas anteriores han sido conseguidas, puede suspenderse el tratamiento antibiótico aunque persista la neutropenia; en este caso sería preciso un control estrecho del paciente, la integridad de las membranas mucosas y piel y que el paciente no vaya a ser sometido a procedimientos invasivos.

En el caso de que no haya una enfermedad infecciosa con foco evidente (neumonitis, enterocolitis, cecitis, endocarditis, infección asociada al catéter o celulitis severa) ni un cultivo positivo el tratamiento se puede cambiar a vía oral después de 2 días de tratamiento intravenoso. Si el paciente es de alto riesgo continuará con los mismos antibióticos por vía intravenosa (BII). Es fundamental en todos los casos realizar un análisis exhaustivo de cada paciente en concreto.

Cuando la fiebre persiste durante más de 3-5 días y no se ha identificado ningún germen, puede ocurrir que el paciente tenga una infección no bacteriana, una infección bacteriana resistente a los antibióticos, una respuesta lenta a los antimicrobianos utilizados, la emergencia de una segunda infección, inadecuados niveles

séricos o tisulares del antibiótico, fiebre por drogas o infección de un lugar extravascular (por ej. abscesos o catéteres). A veces ocurre que infecciones microbiológicamente documentadas pueden tardar en responder más de 5 días. Generalmente a los 3-5 días se hará una reevaluación que incluye una revisión de todos los resultados de los cultivos previos, un examen físico metódico, radiografía de tórax, valoración del estado de las vías de acceso vascular, realización de nuevos hemocultivos y cultivo de muestras de lugares específicos de infección y realización de técnicas de imagen de cualquier órgano sospechoso de estar infectado (ecografía, TC de alta resolución). Si es posible, se hará una determinación de la concentración sérica de antibióticos, fundamentalmente de los aminoglucósidos. Si la fiebre persiste y la reevaluación no ha dado ningún resultado positivo existen varias opciones: continuar el tratamiento con los mismos antibióticos, cambiar o añadir antibióticos o añadir un antifúngico con o sin cambio de los antibióticos anteriores. Una cuarta posibilidad sería la suspensión de todos los antimicrobianos en casos altamente seleccionados y con sospecha firme de fiebre por antibióticos.

Si no han existido cambios en la situación del paciente y el paciente permanece febril pero estable, se puede continuar con los mismos antibióticos que llevaba.

Si hay evidencia de enfermedad progresiva o aparece alguna complicación como dolor abdominal debido a enterocolitis o cecitis, lesiones mucosas nuevas o empeoramiento de las ya existentes, inflamación alrededor de la zona del catéter, infiltrados pulmonares, toxicidad u otros efectos adversos causados por fármacos o cambios en las bacterias de las membranas mucosas, será conveniente añadir nuevos antibióticos o cambiar los iniciales. Si el paciente lleva tratamiento con una o dos drogas sin vancomicina se añadirá ésta (CII). Si el paciente llevaba un glucopéptido desde el principio y la fiebre persiste sin aislamiento de un gram positivo, se suspenderá el glucopéptido para evitar el desarrollo de resistencias antibacterianas.

La tercera opción es añadir tratamiento antifúngico.

Tratamiento antifúngico del paciente neutropénico

Terapia antifúngica empírica

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) aparecen en el 5-25% de los pacientes con neutropenia prolongada o sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. La mortalidad es muy elevada, oscila entre el 20-40% para las infecciones por *Candida* spp. y el 68-95% para las infecciones por *Aspergillus* spp. El diagnóstico es con frecuencia difícil; es necesario un elevado grado de sospecha clínica y una rápida actuación terapéutica. Desde principios de la década de los ochenta se sabe que los pacientes neutropénicos con fiebre persistente pese al tratamiento antibacteriano de amplio espectro tienen un riesgo aproximado del 20% de desarrollar una infección fúngica invasiva^{30,31}. La adición de tratamiento antifúngico empírico al régimen antimicrobiano redujo la incidencia de esta complicación. Desde entonces es una práctica habitual añadir antifúngico a todo paciente neutropénico que continúa con fiebre tras un tratamiento antibiótico de amplio espectro durante 4-6 días (AII). El factor de riesgo más importante para el desarrollo de una micosis invasiva es la neutropenia prolongada³². Existen otros factores que también favorecen su aparición (Tabla 3).

El éxito del tratamiento depende de un diagnóstico precoz, una rápida iniciación del tratamiento antifúngico y de la recuperación de la neutropenia.

Tabla 3. Factores de riesgo de micosis invasora en neutropénicos. Riesgo alto³².

- < 100 neutrófilos/mm ³ > 3 semanas
- Trasplante de médula ósea no relacionado
- Enfermedad injerto contra huésped
- Neutropenia < 500 /mm ³ > 5 semanas
- Corticoides > 2 mg/kg > 2 semanas
- Corticoides > 1 mg/kg con neutropenia
- Ara C a dosis altas
- Fludarabina

La anfotericina B desoxicolato ha sido durante décadas el tratamiento empírico estándar. La anfotericina B presenta toxicidad aguda en el 40% de los pacientes durante su infusión (fiebre, escalofríos, tiritona, mialgias, etc.) que puede mejorar con paracetamol, antihistamínicos y meperidina. Además presenta nefrotoxicidad con disminución del filtrado glomerular, hipomagnesemia e hipopotasemia, con respuesta parcial a la suplementación de líquidos y de electrolitos.

Esta toxicidad de la anfotericina B desoxicolato ha hecho que se compare su eficacia con antifúngicos menos tóxicos como: preparaciones lipídicas de anfotericina B, fluconazol e itraconazol. Los resultados obtenidos han sido similares; sin embargo hay que tener en cuenta que el fluconazol no es activo frente a *Aspergillus* y determinadas especies de *Candida*, que las formulaciones lipídicas son excesivamente caras y que el itraconazol produce toxicidad gastrointestinal que a veces provoca el abandono del tratamiento. En los pacientes con creatinina basal mayor de 1,8 mg/dl, con intolerancia a la infusión de anfotericina B convencional y aquellos que reciban otros fármacos nefrotóxicos (ciclosporina, vancomicina, aminoglucósidos, etc.) es recomendable elegir un fármaco alternativo a la anfotericina B. La aportación fundamental de las formulaciones lipídicas de anfotericina B es su mejor tolerancia y la menor nefrotoxicidad frente a la anfotericina B desoxicolato. En España están comercializadas la anfotericina B liposomal y la anfotericina B complejo lipídico; sólo existe un estudio aleatorizado que compare la seguridad de ambas, en él se demuestra que la primera se asoció con menor nefrotoxicidad y reacciones durante la infusión³³.

En los últimos años la aparición de los nuevos antifúngicos como voriconazol y caspofungina han hecho cambiar esta situación.

El voriconazol es el último triazol comercializado. Su biodisponibilidad oral es excelente siempre que se administre fuera de las comidas. Se metaboliza en el hígado vía citocromo P450, lo que explica su elevado potencial de interacciones medi-

camentosas. Tiene un amplio espectro antifúngico³⁴. Un ensayo aleatorizado publicado en 2002 comparando la eficacia de voriconazol frente a anfotericina B en pacientes con aspergilosis invasiva, demostró que el voriconazol era más eficaz y además reducía de manera significativa la mortalidad en los pacientes que lo recibieron³⁵. En la actualidad es el tratamiento de elección de la aspergilosis invasiva.

La caspofungina es el primer representante de una nueva familia de antifúngicos llamados equinocandinas, que a diferencia de otros antifúngicos actúan sobre la pared celular del hongo inhibiendo la síntesis de 1-3 β -D-glucano. Este glucano no está presente en las células de los mamíferos lo que explica su escasa toxicidad sobre las células humanas. Su espectro de acción antifúngica es amplio y gracias a su diferente mecanismo de acción puede usarse asociada a otros fármacos como anfotericina B o voriconazol en caso de infecciones muy graves³⁴.

Ante la existencia de estos nuevos fármacos y en un intento de maximizar la eficacia con la menor toxicidad posible, la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) y la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) han hecho un documento de consenso con las indicaciones y pautas de tratamiento antifúngico

empírico en el paciente con neutropenia febril persistente (Tabla 4)³⁶.

Terapia antifúngica anticipada

En los últimos años y gracias a la aparición de nuevas técnicas diagnósticas la tendencia es iniciar el tratamiento antifúngico ante la presencia de datos objetivos precoces de IFI. En comparación con el tratamiento empírico permite delimitar mejor los pacientes subsidiarios de recibir terapéutica antifúngica evitando así toxicidades innecesarias, pero a la vez realizando un tratamiento precoz.

Entre las técnicas de diagnóstico surgidas recientemente debemos destacar tres: TAC de alta resolución, detección de antígenos fúngicos y detección de ADN fúngico mediante técnicas de biología molecular.

La TAC de alta resolución puede mostrar datos sugestivos de infección fúngica incluso en pacientes en que la radiografía de tórax es normal; por tanto ante todo paciente con fiebre neutropénica persistente con antibioterapia de amplio espectro estaría indicada la realización de una TAC³⁷. Un signo precoz de infección por *Aspergillus* es el signo del halo (lesiones nodulares redondeadas rodeadas de un área de atenuación) que puede preceder a los infiltrados de la radiografía de tórax en una semana. Otro signo de infección por *Aspergillus* es el de la semiluna (nódulos

Tabla 4. Indicaciones y pautas de tratamiento antifúngico empírico en el paciente neutropénico con fiebre persistente. Documento de consenso de AEHH y SEQ³⁶.

■ Paciente que no recibe profilaxis con un azol y está ingresado en habitación con aire filtrado (HEPA o similar):
Entre el cuarto y el sexto día de fiebre persistente sin causa aparente está indicado iniciar tratamiento antifúngico empírico. Puede emplearse fluconazol.
Como alternativa puede utilizarse anfotericina B desoxicolato a dosis de 0,6 mg/kg/día.
Si no se confirma la existencia de una infección fúngica el tratamiento se mantiene hasta la recuperación de la neutropenia.
■ Paciente en profilaxis con un azol u hospitalizado en una habitación sin flujo de aire laminar ni filtros HEPA
Entre el cuarto y el sexto día de fiebre persistente sin causa aparente está indicado iniciar tratamiento antifúngico empírico. Puede emplearse anfotericina B desoxicolato a dosis de 0,7 a 1 mg/Kg/día o preferiblemente un antifúngico mejor tolerado, como caspofungina o una formulación lipídica de anfotericina B o itraconazol IV (este último cuando esté disponible).
Si no se confirma la existencia de una infección fúngica el tratamiento se mantiene hasta la recuperación de la neutropenia.

pulmonares cavitados en fases iniciales) que se detecta tras la recuperación de los neutrófilos. El signo del ojo de toro, típico de candidiasis hepato-esplénica, aparece también tras la recuperación de la neutropenia.

El *Aspergillus* es un hongo ubicuo y es un contaminante frecuente en las muestras de laboratorio, aunque la aspergilemia es excepcional, representando solamente el 0,5-2% de las fungemias. En los pacientes muy inmunocomprometidos no hay aumento de anticuerpos frente a *Aspergillus*, por lo que su determinación habitualmente carece de utilidad. Desde hace años se conoce la presencia de antígenos en el suero de los enfermos con aspergilosis invasora. El galactomanano es un componente de la pared celular del género *Aspergillus*, siendo el principal exoantígeno liberado durante la invasión tisular. La mejor técnica para detectarlo es el Elisa, que con un límite de detección de 0,5-1 ng/ml, tiene una sensibilidad del 58-90% y una especificidad del 82-97%. La mayor eficacia se obtiene cuando se realizan determinaciones 2 ó 3 veces por semana. Para considerar positiva la prueba deben existir dos determinaciones positivas en suero en días separados (se considera criterio microbiológico). Se observan resultados positivos una media de una semana antes que los exámenes radiológicos o clínicos. Existe correlación entre la carga fúngica y los niveles de galactomanano, por lo que la técnica es útil también en el seguimiento de la infección tras instaurar el tratamiento. A veces existen resultados falsos positivos en niños, receptores de alotrasplantes y también en pacientes que están recibiendo piperacilina/tazobactam entre otras situaciones^{38,39}.

La detección del ADN fúngico es una técnica no suficientemente estandarizada para uso clínico. Es una técnica de PCR panfúngica que permite, usando cebadores comunes para todos los hongos y posteriormente técnicas de diferenciación de especies, estudiar diferentes IFI. Esta técnica presenta una mayor sensibilidad y una menor especificidad que la anterior. En los pocos estudios comparativos realizados se ha observado que la detección de

galactomanano es más precoz que la positividad de estas técnicas de PCR⁴⁰.

Fármacos antivirales en el paciente neutropénico⁶

Habitualmente no hay indicación para su administración de forma empírica en pacientes neutropénicos febriles sin datos que hagan sospechar una infección vírica. Si existe afectación cutánea o de membranas mucosas por virus del herpes simple o varicela-zoster, aunque no haya fiebre, deben ser tratados con aciclovir. Existen medicamentos más modernos como el valaciclovir y el famciclovir que se absorben mejor por vía oral y tienen intervalos de dosis más largos por lo que pueden ser preferidos para tratamiento oral.

La infección sistémica y la enfermedad por citomegalovirus son muy raras como causa de fiebre en el paciente neutropénico, salvo que éste haya sido sometido a un trasplante de médula ósea. El tratamiento de la infección por CMV se hace con ganciclovir o foscarnet.

Hay algunas infecciones virales del tracto respiratorio que, si son identificadas precozmente tras la aparición de la fiebre neutropénica deben tratarse con agentes antivirales, por ej. ribavirina para el virus respiratorio sincitial y zanamivir, oseltamivir, rimantadina o amantadina para infecciones por virus influenza.

Factores estimulantes de colonias en el neutropénico⁶

Se han estudiado el G-CSF (filgrastim) y GM-CSF (sargramostim) como terapia adyuvante de la antibioterapia en pacientes neutropénicos febriles. Varios trabajos demuestran que aunque la neutropenia se acorta, no existen cambios significativos en cuanto a la duración de la fiebre, uso de anti-infecciosos o coste del episodio febril neutropénico. Cuando hay un empeoramiento y además se espera un retraso en la recuperación de la neutropenia sería aconsejable asociarlos especialmente si hay neumonía, episodios hipotensivos, y fallo multiorgánico secundario a sepsis. El tratamiento con factores estimulantes de colonias también debería ser considerado

en pacientes severamente neutropénicos con infección documentada que no estén respondiendo adecuadamente a la terapia antimicrobiana.

INFECCIONES EN LOS PACIENTES CON DEFECTOS EN LA INMUNIDAD HUMORAL

Las inmunoglobulinas son glicoproteínas producidas por las células plasmáticas que favorecen la destrucción de microorganismos mediante la lisis de bacterias susceptibles, la opsonización y posterior destrucción por fagocitos y la neutralización de toxinas⁴¹. Por ello poseen un papel muy relevante en la defensa inmune del organismo, debido a su capacidad de unión a antígenos extraños. En aquellas enfermedades en que disminuyen los niveles de inmunoglobulinas hay un incremento del riesgo de infección, especialmente por bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *N. meningitidis*, ya que los anticuerpos opsonizantes específicos juegan un papel primordial en la respuesta inmune frente a estas bacterias^{41,42}. No se dispone de un parámetro que evalúe la inmunidad humoral con valor predictivo de infección similar a la cifra de neutrófilos; no obstante, los niveles séricos de inmunoglobulinas permiten identificar a los pacientes con riesgo de infección por bacterias encapsuladas.

Son varias las enfermedades que cursan con una disminución de los niveles séricos de inmunoglobulinas. En las gammopatías monoclonales existe un incremento en la producción de un subcomponente específico, con una disminución del resto de las inmunoglobulinas policlonales de forma compensatoria. También existe una importante hipogamma-globulinemia en los pacientes con LLC, aunque en esta enfermedad son muchos los mecanismos implicados en el aumento de la incidencia de infecciones. En la esplenectomía el déficit se limita fundamentalmente a la subclase IgM, que determina el déficit de opsoninas⁴³. El tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti CD20 rituximab produce un descenso en el número de los linfocitos B, de los que derivan las células plasmáticas pero no se asocia a una reducción en

los niveles séricos de inmunoglobulinas⁴⁴. A pesar de ello, su utilización incrementa el riesgo de infecciones por virus herpes simple y zóster⁴⁵.

Infecciones en los pacientes con gammopatías monoclonales

En el mieloma múltiple los niveles de inmunoglobulinas policlonales suelen estar disminuidos, aunque otros factores como trastornos en la activación del complemento y en la función de los neutrófilos también contribuyen a la infección⁴⁶. Se distinguen: una fase inicial tras el diagnóstico hasta el control de la enfermedad, una segunda fase de meseta con la enfermedad controlada y una tercera fase de enfermedad refractaria⁴⁷. Las infecciones son más frecuentes en las fases primera y tercera. Los patógenos más frecuentemente implicados en el momento del diagnóstico son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*. El tratamiento de la enfermedad puede predisponer a la infección por otros patógenos gramnegativos y oportunistas, especialmente si se utilizan corticoides.

Profilaxis

Las medidas de profilaxis más aceptadas son la vacunación antineumocócica, frente a *H. influenzae* y antigripal en el momento del diagnóstico (BIII), aunque la respuesta de anticuerpos es subóptima⁴⁸, así como la profilaxis antibacteriana con cotrimoxazol durante el tratamiento quimioterápico⁴⁹. El uso de inmunoglobulinas intravenosas a dosis altas una vez al mes puede ser útil si las infecciones han sido frecuentes, aunque su uso no prolonga la supervivencia⁵⁰.

Tratamiento

Los pacientes deben recibir tratamiento antibiótico orientado hacia los gérmenes más frecuentes. La fiebre de origen desconocido en pacientes con afectación del estado general, la neumonía con infiltrado pulmonar en la radiografía y la infección urinaria con fiebre deben tratarse con ceftriaxona o cefepima. La fiebre de origen desconocido en pacientes con buen estado general puede tratarse con amoxicilina-clavulánico asociada a quinolonas, mien-

tras que en las infecciones urinarias sin fiebre se utilizará cotrimoxazol o más frecuentemente quinolonas⁵¹.

Infecciones en los pacientes esplenectomizados

Los pacientes con asplenia anatómica o funcional presentan un incremento del riesgo de infecciones graves. Esto se debe a que el bazo ejerce dos funciones importantes en la respuesta inmune: en primer lugar la producción de anticuerpos y en segundo lugar la retirada de patógenos de la circulación sanguínea. El riesgo de sepsis tras esplenectomía varía ampliamente entre un 1,5 y un 24% y es mayor en niños, en los primeros años tras la esplenectomía, en los pacientes con diagnóstico de linfoma o talasemia y en los que reciben quimio o radioterapia tras la esplenectomía⁵². El riesgo de sepsis es más bajo si la esplenectomía se ha realizado por traumatismo o cirugía. Este riesgo, aunque con variaciones, persiste durante toda la vida. Son características las infecciones por bacterias encapsuladas (neumococo, *Haemophilus* y meningococo), por *Capnocytophaga canimorsus* y por los protozoos intraeritrocitarios *Babesia* y *Plasmodium*, aunque también puede haber infecciones graves por estafilococos y por bacilos gramnegativos⁵³. El neumococo es el causante del 90% de los episodios de sepsis fulminante, y el agente causal más frecuente de sepsis y meningitis.

Profilaxis

En el manejo de estos pacientes es importante una educación adecuada, la vacunación y el tratamiento precoz ante la sospecha de infección, pudiendo añadirse la quimioprofilaxis. Los pacientes deben conocer los riesgos asociados a los viajes a zonas de paludismo endémico y a las mordeduras de animales. Asimismo, deben ser instruidos para reconocer los signos de infección y buscar atención médica inmediata ante su aparición.

Se recomienda la vacunación frente a neumococo, meningococo, *Haemophilus* y virus influenza. Las vacunas se deben administrar como mínimo dos semanas antes de la esplenectomía programada o

en caso contrario al menos quince días después de la intervención quirúrgica. Se recomienda una única revacunación frente a neumococo a los cinco años. En el caso de tratamiento inmunosupresor o radioterapia la vacuna se administrará seis meses después de la finalización de dicho tratamiento⁵⁴.

No existe consenso acerca de la utilidad de la quimioprofilaxis. En los niños con drepanocitosis se recomienda un mínimo de dos años tras la administración de las vacunas, hasta llegar como mínimo a los cinco años de edad (AII). En los adultos, algunos autores recomiendan la administración profiláctica de antibióticos, sobre todo si existe inmunosupresión asociada, y mientras dure la misma (BIII). Los antibióticos posibles son penicilina vía oral, ampicilina, amoxicilina y ácido clavulánico o eritromicina. La duración de esta profilaxis según los diversos autores va desde dos años hasta el tratamiento de por vida.

Tratamiento

La fiebre o cualquier otro síntoma de infección es indicación de tratamiento empírico. La cobertura inicial puede realizarse con cefalosporinas de tercera o cuarta generación, añadiendo vancomicina si existe un alto riesgo de *S. pneumoniae* resistente a penicilina. Si se sospecha una infección por enterobacterias puede asociarse un aminoglucósido. En el caso de mordedura de animal puede administrarse amoxicilina y clavulánico con el objeto de cubrir la infección por *Capnocytophaga canimorsus*.

Si se trata de pacientes que viven alejados de un centro sanitario, es recomendable que dispongan en su domicilio de una dosis de antibiótico; para ello pueden ser útiles la amoxicilina, sola o asociada al ácido clavulánico, trimetoprim-sulfametoxazol, macrólidos o quinolonas, que pueden atenuar la gravedad del cuadro mientras se acude a un centro sanitario.

Otros defectos de la inmunidad humoral

El uso del anticuerpo monoclonal rituximab (Mabthera®), aunque causa dismi-

nuciones duraderas en los recuentos de linfocitos B, no produce descenso en los niveles séricos de inmunoglobulinas. No obstante, está comprobado un aumento en la incidencia de infecciones por virus del grupo herpes aunque no se recomienda profilaxis específica. Es importante realizar una vigilancia y tratamiento precoz de posibles reactivaciones del herpes simple y zóster⁴⁵.

Infecciones en los pacientes con leucemia linfática crónica

En la LLC coexisten diferentes formas de inmunodeficiencia, sin embargo se incluirá en este apartado porque la hipogammaglobulinemia es la más constante de todas.

La infección es la principal causa de muerte en los pacientes con LLC⁵⁵. La enfermedad cursa con un defecto importante en la producción de inmunoglobulinas, que aparece desde las fases iniciales de la enfermedad y que se va agravando con la evolución de la misma y con los tratamientos⁵⁶. Este déficit inmune se ha asociado a una menor supervivencia y a una mayor incidencia de infecciones, especialmente por gérmenes encapsulados⁵⁷. También se ha asociado la infección al déficit de determinadas subclases de inmunoglobulinas. Otras alteraciones inmunes presentes en la LLC afectan al complemento, la inmunidad celular, la actividad de las células NK y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. El tratamiento con quimioterápicos clásicos produce neutropenia, con lo que se incrementa el riesgo de infección. Además, el uso de análogos de las purinas y de alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti CD 52) causa un profundo déficit de inmunidad celular que aumenta notablemente el número y la gravedad de las infecciones. En un estudio reciente se ha visto que los principales factores de riesgo para la infección en la LLC son la edad avanzada, el número de tratamientos administrados previamente y el tratamiento actual⁵⁸.

En las fases iniciales de la enfermedad la incidencia y gravedad de las infecciones no parecen ser diferentes a las de la población general; conforme avanza la enferme-

dad aumenta el riesgo para las infecciones por *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* y las reactivaciones del herpes zóster. Con el tratamiento quimioterápico convencional se suma la neutropenia a las alteraciones inmunes, apareciendo las infecciones por gramnegativos⁵⁶. En el caso de tratamiento con análogos de las purinas predomina un severo déficit de la inmunidad celular con descensos muy importantes de la cifra de linfocitos CD 4, que aparecen precozmente durante su uso y pueden persistir varios meses tras la suspensión del mismo. Esto favorece la aparición de infecciones oportunistas, especialmente por *P. jiroveci* y las reactivaciones de virus zóster, especialmente en los primeros ciclos. A esto se suma también un incremento de la susceptibilidad a las infecciones por *Listeria monocytogenes*. El uso del anticuerpo monoclonal alemtuzumab añade la posibilidad de infecciones por hongos oportunistas como *Candida spp* y *Aspergillus spp* y especialmente la posibilidad de reactivaciones de citomegalovirus, que ocurre en alrededor del 25% de estos enfermos⁵⁶.

Profilaxis

La profilaxis dependerá por tanto del tratamiento recibido por el paciente. La respuesta a la vacunación no es óptima en la mayoría de los pacientes y se ha comprobado en los casos de *H. influenzae* tipo b y de *S. pneumoniae* que la respuesta es mayor cuando se trata de vacunas conjugadas frente a las habituales compuestas de polisacáridos⁵⁶. La vacunación frente al virus de la gripe se recomienda sistemáticamente aunque no se ha comprobado su eficacia. En aquellos pacientes que han tenido infecciones de repetición y en los que se comprueba la hipogammaglobulinemia, se ha demostrado efectiva la administración de inmunoglobulinas intravenosas cada 4 semanas, que consiguen disminuir la tasa de infecciones graves y de hospitalización aunque no modifican la supervivencia.

En los pacientes tratados con fludarabina se recomienda el uso de antibióticos. El uso de cotrimoxazol como profilaxis de la neumonía por *P. jiroveci* debe mantenerse hasta varios meses después de finaliza-

do el tratamiento. Durante los períodos de neutropenia algunos autores recomiendan el uso de ciprofloxacino así como profilaxis antifúngica con triazoles, si bien estas medidas deben reservarse para los pacientes con un episodio previo de infección. Si ha existido historia de infección o de exposición a micobacterias, se recomienda la profilaxis con isoniacida durante 6 meses⁵¹. Las reactivaciones de virus varicela-zóster son muy frecuentes en estos pacientes y aunque raramente son graves, son causa de morbilidad por la alta frecuencia de neuralgia postherpética. No se ha generalizado el uso de antivirales profilácticos vía oral ya que no se ha podido identificar un grupo de alto riesgo. Sería aceptable la profilaxis antivírica en pacientes mayores de 70 años, seropositivos y con un recuento de linfocitos CD 4 menor de 50 cel/mL⁵⁹. Pueden utilizarse aciclovir, valaciclovir o famciclovir.

En el caso de tratamiento con el anticuerpo monoclonal alemtuzumab se recomienda la profilaxis frente a *Pneumocystis* y frente a los virus del grupo herpes de forma continua, hasta varios meses después de la finalización del tratamiento. El problema de la frecuente reactivación de la infección por citomegalovirus obliga a la monitorización semanal del antígeno del CMV o a la detección de ADN o ARN vírico en sangre (prueba de la reacción en cadena de la polimerasa), instaurándose tratamiento con ganciclovir o foscarnet cuando los resultados sean positivos aunque el paciente esté asintomático. Debido a su alta sensibilidad, se requieren dos PCR consecutivas positivas antes de iniciar tratamiento precoz. La duración del tratamiento antivírico debe ser hasta la negativización de la antigenemia o PCR y durante dos semanas más como mínimo⁶⁰.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones debe ser rápido y es frecuente la necesidad de ingreso hospitalario y el uso de antibióticos de amplio espectro. Asimismo es fundamental establecer el riesgo, recopilando los tratamientos recibidos por el paciente así como la profilaxis administrada. En el caso de un foco infeccioso mucocutáneo

se debe comenzar tratamiento con aciclovir a dosis suficiente para el tratamiento del herpes zóster. Si el foco es pulmonar la administración de cotrimoxazol a dosis altas constituye el tratamiento empírico de la neumonía por *Pneumocystis*, que es imprescindible en el caso de hipoxemia. Si es posible, debe practicarse un lavado broncoalveolar para determinar la etiología si no se ha conseguido con el cultivo de esputo y el hemocultivo, ya que así se pueden identificar hongos y micobacterias. Los síntomas del sistema nervioso central obligan a tratar empíricamente las infecciones por *Listeria monocytogenes*, con ampicilina o cotrimoxazol asociado a cefepima. La detección de anticuerpos anti toxoplasma o de antígeno de criptococo puede orientar hacia estos patógenos. En el caso de fiebre sin foco si el paciente está estable y no está neutropénico puede tratarse de forma ambulatoria con antibióticos de amplio espectro. Si presenta neutropenia es recomendable usar además del cotrimoxazol de modo empírico, piperacilina/tazobactam o bien un carbapenem. Si el paciente no responde al tratamiento inicial y está inestable iniciaremos tratamiento antifúngico empírico⁵¹.

INFECCIONES EN LOS PACIENTES CON DEFECTOS EN LA INMUNIDAD CELULAR

La inmunidad celular es primordial en la protección frente a patógenos intracelulares, por lo que los defectos de los linfocitos T y de los fagocitos mononucleares predisponen a infecciones por estos microorganismos y también por otros diferentes (Tabla 5). Los linfocitos T CD 4 intervienen en casi todos los mecanismos de la inmunidad debido a su capacidad de inducir respuestas inmunes específicas en otras células del sistema inmune⁴⁶. Además, la inmunosupresión T facilita las infecciones virales que a su vez también aumentan la inmunosupresión. En estos cuadros el diagnóstico de sospecha es importante porque se trata de patógenos difíciles de tratar de forma empírica. La inmunidad celular se ve afectada en los pacientes con enfermedad de Hodgkin y en los que reciben tratamiento con glucocor-

Tabla 5. Patógenos causantes de infecciones en pacientes con disfunción de la inmunidad celular.

Virus
Citomegalovirus
Herpes simple
Varicela-Zóster
Poliomavirus JC
Herpesvirus 6
Virus respiratorio sincitial
Bacterias
<i>Salmonella</i> spp
Micobacterias
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Nocardia</i> spp
<i>Legionella</i> spp
Hongos
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i> (en zonas endémicas)
<i>Coccidioides immitis</i> (en zonas endémicas)
<i>Pneumocystis jiroveci</i>
Parásitos
<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Leishmania</i> spp
<i>Cryptosporidium</i> spp
<i>Isopora belli</i>
<i>Strongyloides stercoralis</i>

Modificada de Berenguer⁶⁶.

ticoides o con análogos de las purinas. No se tratarán aquí la disminución en la inmunidad celular debida a los tratamientos inmunosupresores o a la enfermedad injerto contra huésped.

Enfermedad de Hodgkin

El trastorno de la inmunidad celular es mayor en los pacientes con enfermedad diseminada y puede persistir varios años tras la remisión de la enfermedad. Es característica la anergia cutánea a varios antígenos. Sin embargo, estos pacientes no suelen padecer infecciones oportunistas al margen del tratamiento con la excepción de las reactivaciones e infecciones por virus del grupo herpes. Estas son muy características de la enfermedad y pueden aparecer antes de administrar tratamiento, aunque la quimioterapia y la radioterapia, así como la esplenectomía favorecen su progresión y gravedad. Es característico el herpes zóster en zonas previamente irra-

diadas⁴⁶. No se indica la profilaxis antivírica en estos pacientes, aunque puede contemplarse en aquellos que han sufrido una infección y van a continuar con tratamiento quimio o radioterápico. El tratamiento debe administrarse por vía intravenosa a la mayor brevedad debido al riesgo de progresión y de complicaciones postherpéticas. Otros patógenos encontrados en pacientes con esta enfermedad son *Listeria*, *Nocardia*, micobacterias, *Cryptococcus*, *Toxoplasma* y *Pneumocystis*.

Tratamiento con glucocorticoides

Los corticoides producen diversas alteraciones en los mecanismos de defensa que resultan en leucocitosis con neutrofilia y linfopenia periférica. Disminuyen la adherencia de los neutrófilos al endotelio, su migración a los focos de infección y su actividad fungicida. También reducen la respuesta proliferativa y la producción de citocinas de los linfocitos T.

Con todo ello el tratamiento con corticoides causa una reducción de las manifestaciones inflamatorias y de la respuesta febril en las infecciones bacterianas que dificulta su diagnóstico⁴⁶. En los pacientes afectados de neoplasias hematológicas los glucocorticoides no constituyen casi nunca el único tratamiento con efecto inmunosupresor, por lo que presenta cierta dificultad atribuirles de forma clara un papel específico. No obstante, es conocido el incremento de las complicaciones infecciosas de los tratamientos quimioterápicos cuando a éstos se añaden los esteroides. La dosis de corticoide a partir de la cual la incidencia de infección aumenta claramente oscila alrededor de los 20 a 40 mg diarios de prednisona o sus equivalentes durante más de 4 a 6 semanas. El riesgo de infección disminuye si se utilizan preparados de acción corta como la prednisona y se administran a días alternos⁶¹. Las infecciones más frecuentes están producidas por el virus del herpes simple, virus varicela zóster, poliomavirus JC, *Listeria*, *Legionella*, *Nocardia*, micobacterias, *Cryptococcus*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis* y *Aspergillus*.

En nuestro medio debe valorarse la profilaxis antituberculosa en pacientes

con historia de contacto reciente con enfermos afectados, prueba de Mantoux positiva o bien alteraciones radiológicas sugestivas de la enfermedad. También debe prevenirse sistemáticamente la infección pulmonar por *Pneumocystis jiroveci* mediante la administración profiláctica de cotrimoxazol dos o tres días por semana. Es asimismo recomendable la prevención de la infección por hongos filamentosos especialmente si en el paciente coexisten otros factores de riesgo. El tratamiento antiinfeccioso en estos enfermos debe hacerse cubriendo los patógenos más frecuentes y valorando en lo posible la retirada del tratamiento esteroideo, especialmente si la infección es grave.

Tratamiento con análogos de las purinas

En la actualidad hay tres fármacos análogos de las purinas: fludarabina, cladribina y pentostatina. Se emplean en el tratamiento de la LLC, de linfomas no Hodgkin e incluso en leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos. Estos fármacos tienen un efecto mielodepresor similar al de otros quimioterápicos, pudiendo producir anemia, trombopenia y leucopenia con disminución de todos los tipos de leucocitos. Además de este efecto, producen una disminución importante en los linfocitos T CD 4, de aparición precoz tras el tratamiento y que se mantiene una media de 9 a 12

meses tras el fin del tratamiento. Este efecto condiciona una susceptibilidad a infecciones cuyo espectro puede asemejarse a las fases terminales de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. De ahí que los enfermos tratados recientemente con análogos de las purinas deban ser considerados como de alto riesgo para la infección a la hora de utilizar las medidas diagnósticas y terapéuticas. Las infecciones que se detectan en las primeras semanas de tratamiento se deben fundamentalmente a la neutropenia, mientras que las que aparecen tras ciclos repetidos de tratamiento son debidas a trastornos de la inmunidad celular.

El riesgo de infección en pacientes tratados con análogos de las purinas puede llegar hasta un 50%. La mayoría de las infecciones ocurre en las primeras semanas de tratamiento y dos tercios de éstas se deben a gérmenes oportunistas. Se han identificado factores que aumentan el riesgo de las mismas (Tabla 6) y también es conocido que la frecuencia y gravedad de las infecciones depende de la enfermedad de base, su extensión y de los tratamientos previos recibidos⁶².

Los patógenos implicados son virus herpes y poliomavirus JC, *Listeria*, *Legionella*, *Nocardia*, micobacterias, *Cryptococcus*, *Toxoplasma* y *Pneumocystis*. La hipogammaglobulinemia asociada favorece la infección por bacterias encapsuladas y la neu-

Tabla 6. Factores que aumentan el riesgo de infección en pacientes tratados con análogos de las purinas.

Mucositis grave
Insuficiencia renal o hepática
Tratamiento previo con otros citostáticos
Neoplasia subyacente en estadio avanzado
Edad avanzada y mal estado general
Exposición a determinados microorganismos
Pancitopenia preexistente
Recuentos bajos de linfocitos T CD4 +
Hipogammaglobulinemia
Respuesta pobre, lenta o nula de la enfermedad subyacente
Dosis mayores de las recomendadas
Tratamiento concomitante con glucocorticoides

Modificado de Berenguer⁶⁶.

tropenia a su vez aumenta el riesgo de infecciones por cocos grampositivos, bacilos gramnegativos y hongos levaduriformes y filamentosos.

Profilaxis

Las principales medidas preventivas van encaminadas a evitar la infección por *Listeria* y *Pneumocystis* así como por bacterias encapsuladas. Es recomendable evitar el consumo de leche no pasteurizada, vegetales crudos y carne aviar o de vacuno poco cocinada puesto que puede contener *L. monocytogenes*. En la actualidad se contraindica el uso de corticosteroides asociados a análogos de las purinas, debido al excesivo riesgo de infección. La profilaxis frente a *Pneumocystis* también cubre las eventuales infecciones por *Toxoplasma*, *Listeria* y otras bacterias, administrando cotrimoxazol diariamente. Esta profilaxis debe mantenerse hasta seis meses después de finalizar el tratamiento con análogos de las purinas. Fuera del trasplante de progenitores hematopoyéticos no se recomienda la profilaxis antifúngica; tampoco es recomendable la administración de inmunoglobulinas salvo si se producen infecciones de repetición por gérmenes encapsulados⁴⁵.

Tratamiento

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, ante la sospecha de infección en un paciente tratado con análogos de las purinas, el tratamiento antibiótico debe ser precoz. Las pautas a utilizar en función del foco son las mismas que se han considerado anteriormente para los pacientes con leucemia linfática crónica tratados con fludarabina.

Debe tenerse en cuenta que los pacientes que han sufrido una infección tratada con éxito pueden recaer tras la retirada del tratamiento, especialmente en el caso de virus, hongos y parásitos. De ahí que se recomiende sistemáticamente la profilaxis secundaria frente al germen causal⁴⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. DÍAZ MEDIÁVILLA J. Correlación entre enfermedad hematológica, tipo de inmunodeficiencia y microorganismos. En:

López-Jiménez J, De la Cámara R (Eds). Profilaxis y tratamiento de la infección en el paciente oncohematológico. Ed Drug Farma 2004, Madrid: 19-20.

2. RISI GF, TOMASCAK V. Prevention of infection in the immunocompromised host. Am J Infect Control 1998; 26: 594-606.
3. RAMPHAL R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. Clin Infect Dis 2004; 39 (Suppl 1): 25-31.
4. ROVIRA M. Profilaxis de las infecciones. En: Carreras (Ed). Manual de trasplante hematopoyético. Ed Antares 2000; Barcelona: 315-324.
5. 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.
6. HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP, BOW EJ, BROWN DE, CALANDRE T et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751.
7. CORNET M, LEVY F, FLEURY L, LORTHOLARY J, BARQUINS S, COUREUL MH et al. Efficacy of prevention by high efficiency particulate air filtration or laminar airflow against *Aspergillus* airborne contamination during hospital renovation. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 508-513.
8. KANDA Y, YAMAMOTO R, CHIZUKA A, HAMAKI T, SUGURO M, ARAI C et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized controlled trials. Cancer 2000; 89: 1611-1625.
9. ROTSTEIN C, BOW EG, LAVERDIERE M, IOANNOU S, CARR D, MOGHADDAM N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. Clin Infect Dis 1999; 28: 331-340.
10. HAROUSSEAU JL, DEKKER AW, 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 itraconazole and amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1887-1893.
11. MENICHETTI F, DEL FLAVERO AD, MARTINO P, BUCAVENE G, MICOZZI A, GIRMENIA C et al.

- Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 250-255.
12. CARRERAS E, ROVIRA M. Profilaxis de las infecciones fúngicas. En: López-Jiménez J, De la Cámara R (Eds). *Profilaxis y tratamiento de la infección en el paciente oncohematológico*. Ed Drug Farma 2004, Madrid: 29-33.
 13. 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 unexplained fever. *Infections Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-573.
 14. MERMEL LA, FARR BM, SHERETZ RJ, RAAL II, O'GRADY N, HARRIS JS et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections *Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-1272.
 15. BOCHUD PY, CALANDRA T, FRANCIOLI P. Bacteriemia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97: 256-264.
 16. ROLSTON KV, TARRAND JJ. *Pseudomonas aeruginosa*-still a frequent pathogen in patients with cancer: 11 year experience at a comprehensive cancer center. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 463-464.
 17. KLASTERSKY J, PAESMANS M, RUBENSTEIN EB, BOYER M, ELTING L, FELD R et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-3051.
 18. KLAASSEN RJ, GOODMAN R, PHAM B, DOYLE JJ. "Low risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-1019.
 19. COMETTA A, CALANDRA T, GAYA H, ZINNER SH, DE BOCK R, DEL FAVERO A et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1108-1115.
 20. WANG FD, LIU CY, HSU HC, GAU JP, CHAV WK, HAUNG ML et al. A comparative study of cefepime versus ceftazidime as empiric therapy of febrile episodes in neutropenic patients. *Chemotherapy* 1999; 45: 370-379.
 21. RAMPHAL R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? *Clin Infect Dis* 1999; 29: 508-514.
 22. DEL FAVERO A, MENICETTI 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: 1295-1301.
 23. PAUL M, SOARES-WEISER K, LEIBOVICI L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1111-1119.
 24. SEPKOWITZ KA, BROWN AE, ARMSTRONG D. Empirical therapy for febrile, neutropenic patients: persistence of susceptibility of gram-negative bacilli to aminoglycoside antibiotics. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 810-811.
 25. CHATZINIKALAU I, ABI-SAID D, BODEY GP, ROLSTON KV, TARRAND JJ, SAMONIS G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med* 2000; 160: 501-509.
 26. FELD R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 503-507.
 27. PICO JL, MARIE JP, CHICHE D, GUIGUET M, ANDREMONT A, LAPIERRE V et al. Should vancomycin be used empirically in febrile patients with prolonged and profound neutropenia? Results of a randomized trial. *Eur J Med* 1993; 2: 275-280.
 28. ELTING LS, BODEY GP, KEEFE BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1201-1207.
 29. RUBINSTEIN E, CAMMARATA SK, OLIPHANT TH, WUNDERINK R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 402-412.
 30. PIZZO PA, ROBICHAUD KJ, GILL FA, WITEBSKY GF. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 101-111.
 31. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Project Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86: 668-672.

32. PRENTICE HG, KIBBLER CC, PRENTICE AG. Towards a targeted, risk based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000; 110: 273-284.
33. WINGARD JR, WHITE MH, ANAÏSSIE E, RAFFALLI J, GOODMAN J, ARRIETA A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *L Amph /ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis* 2000; 31: 1155-1163.
34. LUMBRERAS C, LIZASOAIN M, AGUADO JM. Antifúngicos de uso sistémico. En: Pascual A, Martínez L, Almirante B, Miró JM (Eds). *Actualización en antimicrobianos*. Ed Doyma 2004, Madrid: 56-69.
35. HERBRECHT R, DENNING DW, PATTERSON TF. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-415.
36. Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimioterapia* 2002; 15: 387-401.
37. CAILLOT D, CASASNOVAS O, BERNARD A, COUAILLIER JF, DURAND C, CUISENIER B et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15: 139-147.
38. MAERTENS J, VAN ELDERE J, VERHAEGEN J, VERBEKEN E, VERSCHAKELEN J, BOOGAERTS M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002; 186: 1297-1306.
39. 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: 1898-1906.
40. DEL PALACIO A, CUÉTARA MS, PONTÓN J. El diagnóstico de laboratorio de la aspergilosis invasora. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 90-98.
41. DELVES PJ, ROITT IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49.
42. DELVES PJ, ROITT IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 108-117.
43. ORDA R, BARAK A, BARON J, SPIRER Z, WIZNITZER T. Postsplenectomy splenic activity. *Ann Surg* 1981; 194: 771-774.
44. CZUCZMAN MS, GRILLO-LOPEZ AJ, WHITE CA, SALEH M, GORDON L, LOBUGLIO AF et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 268-276.
45. LÓPEZ-JIMÉNEZ J. Profilaxis en situaciones especiales. En: López-Jiménez J, De la Cámara R (Eds). *Profilaxis y tratamiento de la infección en el paciente oncohematológico*. Ed Drug Farma 2004, Madrid: 55-64.
46. BERENGUER J. Complicaciones infecciosas en los pacientes no neutropénicos. *Haematologica* 2002; 87 (Suppl 1): 221-226.
47. HARGREAVES RM, LEA JR, GRIFFITHS H, FAUX JA, HOLT J, REID C et al. Immunological factors and risk of infections in plateau phase myeloma. *J Clin Pathol* 1995; 48: 260-266.
48. The UK Myeloma Forum Guidelines Working Group. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 115: 522-540.
49. KYLE RA. Maintenance Therapy and supportive care for patients with multiple myeloma. *Sem Oncol* 1999; 26 (Suppl 13): 35-42.
50. CHAPEL HM, LEE M, HARGREAVES HM, PAMPHILON DH, PRENTICE AG. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase myeloma patients. *Lancet* 1994; 343: 1059-1063.
51. DÍAZ-MEDIAVILLA J. Infección en síndromes linfoproliferativos crónicos tratados con quimioterapia. En: López-Jiménez J, De la Cámara R (Eds). *Profilaxis y tratamiento de la infección en el paciente oncohematológico*. Ed Drug Farma 2004, Madrid: 133-139.
52. WILLIAMS DN, KAUR B. Postesplenectomy care. Strategies to decrease the risk of infection. *Postgrad Med J* 1996; 100: 195-198.
53. ESCUDERO A, FERNÁNDEZ-RAÑADA JM. Profilaxis y tratamiento de la infección en el huésped inmunocomprometido. En: Fernández-Rañada JM (Ed). *Terapia en Oncohematología*. Harcourt Brace 1998, Madrid: 343-387.
54. DE LA CÁMARA R. Vacunaciones. En: López-Jiménez J, De la Cámara R (Eds). *Profilaxis y tratamiento de la infección en el paciente oncohematológico*. Ed Drug Farma 2004, Madrid: 65-75.
55. SALONEN J, NIKOSKELAINEN J. Lethal infections in patients with haematological

- malignancies. *Eur J Haematol* 1993; 51: 102-108.
56. O'BRIEN S. Managing infections associated with purine analogs and monoclonal antibodies. *Haematology* 2003: 458-472.
57. ROZMAN C, MONTSERRAT E, VINOLAS N. Serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. Natural history and prognostic significance. *Cancer* 1988; 61: 279-283.
58. HENSEL M, KORNACKER M, YAMMENI S, EGERER G, HO A. Disease activity and pretreatment rather than hypogammaglobulinemia are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphatica leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 122: 600-606.
59. ANAISSIE EJ, KONTOYIANNIS DP, O'BRIEN S, KANTARJIAN H, ROBERTSON L, LERNER S et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 559-566.
60. O'BRIEN SM, KANTARJIAN HM, THOMAS DA, CORTES J, GILES FJ, WIERDA WG et al. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 98: 2657-2663.
61. STUCK AE, MINDER CE, FREY FJ. Risk of infectious complications in patients with glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 954-963.
62. SAMONIS G, KONTOYANNIS DP, O'BRIEN S, KANTARJIAN H, ROBERTSON L, LERNER S et al. Infectious complications of purine analog therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 409-413.