
Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico

Principal infections in the oncology patient: practical treatment

J. Fortún

RESUMEN

Las complicaciones infecciosas constituyen una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en los pacientes oncológicos.

La neutropenia es el factor de riesgo de desarrollo de infección más importante en el paciente oncológico. Aunque las mortalidades más altas se mantienen asociadas a las infecciones por enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, la frecuencia de las infecciones por gram-positivos es superior. Las infecciones fúngicas profundas, al igual que las producidas por bacterias resistentes o poco frecuentes suelen ocurrir en periodos tardíos de neutropenias prolongadas. En los últimos años ha habido diferentes estudios que han mostrado la eficacia de las pautas antibióticas en monoterapia en el manejo del paciente neutropénico con fiebre.

La inmunosupresión celular no suele tener tanta relevancia como la neutropenia en los pacientes oncológicos no complicados. Sin embargo, el uso de dosis altas de esteroides en algunos pacientes y sobre todo la utilización de análogos de purina y de anticuerpos monoclonales ha hecho cambiar esta situación en los últimos años. En estos pacientes se recomienda la utilización de medidas profilácticas dirigidas frente a *Cytomegalovirus*, virus *Varicela-zoster*, *P. carinii* (o *jirovecii*) e infecciones fúngicas.

La bacteriemia asociada a la cateterización endovascular constituye la principal causa de bacteriemia en estos pacientes, sobre todo por microorganismos gram-positivos. En caso de infección, es aconsejable siempre la retirada del catéter. Sin embargo, en determinadas circunstancias, donde la colocación de un nuevo catéter pueda ser comprometida, dadas las características del paciente y con agentes poco virulentos (por ej. estafilococos coagulase-negativo), puede intentarse un tratamiento conservador. La persistencia de fiebre o bacteriemia tras la retirada del catéter deben hacer sospechar la presencia de una infección profunda, fundamentalmente tromboflebitis supurada o endocarditis.

El conocimiento adecuado de las complicaciones infecciosas en estos pacientes y su correcto manejo y prevención son determinantes para reducir la elevada mortalidad asociada a estos cuadros.

Palabras clave. Fiebre. Neutropenia. Cáncer. Inmunosupresión.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 3): 17-31.

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

ABSTRACT

Infectious complications are one of the most important causes of morbi-mortality in oncology patients.

Neutropenia is the most important risk factor for developing infection in the oncology patient. Although the highest mortalities continue to be associated with infections due to enterobacterias and *Pseudomonas aeruginosa*, the frequency of infections due to gram-positives is higher. Deep fungic infections, like those produced by resistant or infrequent bacteria usually occur in late periods of protracted neutropenias. In recent years different studies have shown the efficiency of antibiotic patterns in monotherapy in the treatment of the neutropenic patient with fever.

Cellular immunosuppression is not usually as relevant as neutropenia in oncology patients without complications. However, the use of high doses of steroids in some patients and above all the use of purine analogues and monoclonal antibodies has changed this situation in recent years. With these patients it is recommendable to use prophylactic measures directed against *Cytomegalovirus*, *Varicela-zoster* virus, *P. carinii* (or *jirovecii*) and fungic infections.

Bacteraemia associated with endovascular catheterisation is the principal cause of bacteraemia in these patients, above all due to gram-positive microorganisms. In case of infection, it is always advisable to remove the catheter. However, under certain circumstances, where the placing of a new catheter might be risky given the patient's characteristics and where there are agents of low virulence (e.g. coagulase-negative staphylococcus), a conservative treatment can be tried. A persistence of fever or bacteraemia following removal of the catheter should lead to suspicion of the presence of a deep infection, fundamentally suppurated thrombophlebitis or endocarditis.

An adequate understanding of the infectious complications in these patients and their correct treatment and prevention are decisive in reducing the high mortality associated with these clinical manifestations.

Key words. Fever. Neutropenia. Cancer. Immunosuppression.

Correspondencia:

J. Fortún Abete
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar Viejo Km. 9,100
28034 Madrid
E-mail: fortun@mi.madridtel.es

ASPECTOS GENERALES DE LAS INFECCIONES EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Uno de los progresos más destacables de la medicina en los últimos años es el incremento de la expectativa de vida en los pacientes oncológicos. Esto es el resultado de la combinación de diferentes medidas terapéuticas entre las que cabe destacar: la administración de quimioterapias más intensivas, el trasplante de médula autóloga y alogénica, las transfusiones de plaquetas, la utilización de factores estimuladores de colonias de granulocitos, la disponibilidad de catéteres intravasculares de larga duración, el progreso de las técnicas de diagnóstico por imagen y el desarrollo de nuevos antimicrobianos en su utilización terapéutica o preventiva. Sin embargo, el incremento de la supervivencia durante períodos de profunda inmunosupresión ha hecho de las infecciones una de las complicaciones más frecuentes y devastadoras en estos pacientes¹.

Muchas de las medidas, inicialmente justificadas para prevenir complicaciones, finalmente son utilizadas para justificar riesgos terapéuticos mayores con el consiguiente incremento de complicaciones hemorrágicas, disrupción de mucosas, fallos multi-orgánicos e infecciones.

Existen diferencias importantes entre las enfermedades hematológicas y los tumores sólidos, fundamentalmente en relación con la incidencia y severidad de las complicaciones infecciosas (Tabla 1).

INFECCIONES RELACIONADAS CON LA NEUTROPENIA

La neutropenia es el factor de riesgo de desarrollo de infección más importante en

el paciente oncológico. Aunque se puede presentar de forma espontánea en el contexto de la enfermedad de base, en la gran mayoría de ocasiones tiene lugar como consecuencia de la quimioterapia antitumoral. Son numerosos los agentes quimioterápicos utilizados en el paciente oncológico; la tabla 2 recoge las características de éstos y su efecto mielo-supresivo.

Se puede asumir que el 100% de los pacientes que presentan un recuento de neutrófilos inferior a 500/mm³ durante más de 10 días desarrollarán fiebre y si el recuento es inferior a 100/mm³ dicha complicación puede poner en riesgo su vida².

El inicio precoz de antibioterapia en esta situación es fundamental, además deben ser administrados en la primera hora de la aparición de la fiebre. Aunque es obligado la obtención de hemocultivos de forma sistemática en todo proceso de neutropenia febril, en sólo el 30% de éstas se documentará bacteriemia^{3,4}.

Bacterias y neutropenia

Hasta los años 80 la mayoría de las series en pacientes neutropénicos informaban del protagonismo de los bacilos gram-negativos. En la actualidad, aunque las mortalidades más altas se mantienen asociadas a las infecciones por enterobacterias (*E. coli*, *Proteus* spp, *Klebsiella* spp) y *Pseudomonas aeruginosa*, la frecuencia de las infecciones por gram-positivos supera claramente a las anteriores. La pronta utilización de antibióticos eficaces frente a gram-negativos, la utilización profiláctica de quinolonas y la consiguiente selección de estreptococos, y las infecciones por estafilococos coagulasa-negativos asociada a catéteres explican en gran parte este fenómeno. Los anaerobios justifican

Tabla 1. Características de riesgo de infección en pacientes con leucemia y linfoma en relación con tumores sólidos.

- Neutropenia más intensa y prolongada.
- Mucositis más severa.
- Asociación de neutropenia, mucositis e inmunosupresión celular.
- Diátesis hemorrágicas con afectación cutánea y de mucosas.
- Menor disfunción de órganos.
- Mayor uso de antimicrobianos, de reacciones alérgicas e interacciones.

Tabla 2. Quimioterapia del cáncer.

Agentes alquilantes: inhibición de la síntesis de DNA formando enlaces covalentes con los ácidos nucleicos.

- Mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucil, tiotepa, busulfan.
- Nitrosureas: carmustina y lomustina.
- Compuestos de platino: cisplatino, carboplatino.

Antimetabolitos: Inducen citotoxicidad al servir de sustratos falsos en las rutas bioquímicas. Muchos son análogos de los nucleósidos.

- Antagonistas del ácido fólico. Metotrexate.
- Antimetabolitos análogos de la pirimidina: 5-FU, citarabina.
- Antimetabolitos análogos de la purina: fludarabina, pentostatina, claridinan.

Antibióticos tumorales:

- Antraciclinas: doxorubicina, daunorrubicina, idaurubicina. Interacción de la topoisomerasa II, rompiendo doble hélice. Muy mielosupresoras.
- Mitomicina C.
- Bleomicina.
- Dactinomicina.

Alcaloides de plantas:

- Alcaloides de la vinca: vincristina y vinblastina. Inhiben ensamblaje de los túbulos.
 - Taxanos: paclitaxel estabiliza los microtúbulos y evita el desmontaje.
 - Epipodofilotoxinas: etopósido y tenipósido inhiben topoisomerasa I.I Reparadora del DNA.
-

menos del 1% de las bacteriemias en las neutropenias febriles¹⁴.

Hongos y neutropenia

Las infecciones fúngicas están presentes en el 40% de las necropsias de los pacientes con neoplasias hematológicas. La utilización previa de antibióticos, los corticoides, los catéteres venosos centrales, la nutrición parenteral y la inmunosupresión celular son factores de riesgo de infección fúngica. Los neutrófilos juegan un papel crucial en el control de estas infecciones.

Si existe una infección fúngica en las fases precoces de una neutropenia, habitualmente son secundarias a colonizaciones de catéteres venosos o sinusitis. Las infecciones fúngicas profundas, al igual que las producidas por bacterias resistentes o poco frecuentes, suelen ocurrir en periodos tardíos de neutropenias prolongadas.

La forma de expresión habitual de la aspergilosis es la fiebre refractaria a antibioterapia en presencia de infiltrados pulmonares. La puerta de entrada suele ser

pulmonar. Es preciso sospecharlo en presencia de dolor pleurítico, hemoptisis y la presencia de derrame pleural o infiltrado pulmonar localizado. El hallazgo en la tomografía computarizada de un halo de menor atenuación rodeando un infiltrado pulmonar en un paciente con neutropenia severa es muy sugestivo de aspergilosis. Cuando la neutropenia se recupera, la presencia de una cavitación en el interior del infiltrado constituye el llamado signo de la media luna, también característico de aspergilosis, aunque se puede observar en otras infecciones por hongos hialinos o mucormicosis. La presencia de *Aspergillus* en esputo, aunque puede constituir una colonización debe incitar a un pronto tratamiento ya que la posibilidad de desarrollar una forma invasiva es muy elevada en estos pacientes. Las infecciones en los senos paranasales pueden extenderse rápidamente a las estructuras adyacentes y el cerebro. La inspección visual de la mucosa nasal y la presencia de lesiones focales, sobre todo si son necróticas, pueden adelantar el diagnóstico⁵⁻¹⁰.

Las infecciones por *Candida* spp pueden producir infecciones superficiales limitadas a orofaringe y esófago o producir infecciones profundas. La esofagitis en estos pacientes suele producir disfagia y dolor retroesternal. La endoscopia pone en evidencia exudados blanquecinos, aunque a veces pueden ser confundidos por úlceras más frecuentemente producidas por virus herpes o citomegalovirus. Por ello es necesario un cultivo o incluso un estudio histológico para visualizar la presencia de pseudohifas. La candidemia suele presentarse como fiebre, con repercusión general en presencia de antibioterapia prolongada. Si existen lesiones cutáneas estas suelen ser pequeños nódulos rosados con o sin presencia de un área central necrótica. *Trichosporon beigelii* o *Fusarium* spp pueden producir infecciones similares en neutropenias severas. Neutropenias prolongadas pueden dar lugar a visión borrosa o escotomas por endoftalmítis candidiásica, pero también se pueden observar en fase de recuperación. La candidiasis crónica hepática o candidiasis hepato-esplénica sí que se observa típicamente en la fase de recuperación de la neutropenia. Ésta se caracteriza por la presencia de hepatoesplenomegalia, dolor abdominal y elevación de fosfatasa alcalina en un paciente que se mantiene febril a pesar de recuperar su neutropenia. Una ecografía o una tomografía computarizada suelen poner en evidencia las llamadas lesiones en ojo de buey, que constituyen zonas de necrosis con una zona central más densa a nivel de hígado o bazo. Sólo la presencia de hemocultivos, cultivos de zonas estériles o hallazgos histológicos de afectación tisular deben hacer el diagnóstico de candidiasis invasiva. La presencia de *Candida* spp en secreciones naturales, como secreción nasal, esputo u orina, no debe ser considerada diagnóstica. No obstante, en algunos casos con especial sospecha, el aislamiento de *Candida* en 2 ó más zonas colonizadas puede ser altamente sugestivo de infección diseminada. A pesar de algunas controversias, la presencia de un hemocultivo con *Candida* debe obligar a su tratamiento inmediato, al menos hasta poder descartar una forma invasiva. *Candida albicans* continúa siendo

la especie más frecuente, seguida de *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis*, ésta última habitualmente asociada a infecciones de catéter. Sin embargo, en los últimos años han resurgido otras especies como *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. dublinensis* y *C. guilliermondii*. La introducción de fluconazol y otros azoles ha condicionado la selección de *Candidas* no albicans con resistencia a azoles en estos pacientes como *C. krusei* y *C. glabrata*, aunque también se han propuesto otros factores¹¹⁻¹⁵.

Otros hongos como *Trichosporon beigelii*^{16,17}, *Blastoschizomyces capitatus*¹⁸, *Saccharomyces cerevisiae*¹⁹, *Rhodotorula* spp y *Malassezia furfur* se han identificado también como agentes causantes de funguemia por agentes levaduriformes, siendo la cauterización vascular y peritoneal los principales riesgos para su desarrollo. *Fusarium* es el único hongo filamentoso que suele producir funguemia, habitualmente junto a lesiones cutáneas necróticas en pacientes con neutropenias muy severas. *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides* y *Penicillium marneffeii*, los llamados hongos regionales, pueden producir también funguemia, pero no específicamente en pacientes neutropénicos.

Pseudallescheria spp, *Fusarium* spp y *Alternaria* spp, son hongos filamentosos hialinos que pueden producir infecciones indistinguibles de las producidas por *Aspergillus* spp^{20,21}. Mucormicosis suele producir infiltración vascular y rápida producción de necrosis, aunque esto es extensible a todos los hongos filamentosos. Además de afectación pulmonar y más rara abdominal, es característica en pacientes neutropénicos al igual que en pacientes con cetoacidosis diabética las formas rino-cerebrales, con edema facial unilateral doloroso, oftalmoplejia y descarga nasal serosanguinolenta^{22,23}.

Manejo de la neutropenia febril

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en sus últimas guías terapéuticas de 2002 recoge una clasificación de riesgo de infección en los pacientes con neutropenia y unas pautas de

actuación con relación a estos grupos de riesgo²⁴. El tema se desarrolla ampliamente en otro capítulo de esta monografía, por lo que sólo mencionaremos ahora algunas consideraciones.

En el pasado la mayoría de las recomendaciones hacían hincapié en la utilización de combinaciones antibióticas en esta indicación. Sin embargo, en los últimos años ha habido diferentes estudios que han mostrado la eficacia de las pautas antibióticas en monoterapia²⁵⁻²⁷. Un reciente meta-análisis ha ratificado esta tendencia (Paul M y col). En este estudio se recogieron 7.800 pacientes en 47 ensayos clínicos aleatorizados realizados entre 1981 y 2000. Se comparan pautas en monoterapia (piperacilina/tazobactam, carbapenem, ceftacídima, cefepíma) con pautas en combinación (ureidopenicilina o cefalosporinas de tercera generación + aminoglucósido). La mortalidad global fue del 6,2%, no observándose diferencias significativas entre las diferentes pautas (RR:0,85; CI95%:0,72-1,02). Tampoco se observaron diferencias en relación con el riesgo de colonización o sobreinfección²⁵.

No se recomienda la utilización inicial de vancomicina en estos pacientes salvo que concorra alguna de las siguientes circunstancias:

- a) Sospecha clínica de infección de catéter.
- b) Colonización conocida por *S. pneumoniae* resistente a penicilina o por *S. aureus* resistente a metilicina.
- c) Presencia de mucositis severa.
- d) Pacientes que hayan recibido profilaxis con fluoquinolonas²⁸.

La utilización de antifúngicos en estos pacientes, el tipo y el momento de utilización, han sido también motivo de constante debate. Recientemente la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC), la Sociedad Española de Hematología (AEHH) y la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), han elaborado un consenso que recoge las recomendaciones para el uso de antifúngicos en estos pacientes²⁹. Se mantiene la indicación de introducirlos de forma tardía, tras cuadros febriles superiores a 96 h, refractarios a antibioterapia. Para su uti-

lización se recomienda una correcta evaluación clínica del paciente, que incluye la realización de TC de alta resolución, la determinación (opcional) de galactomanano (antigenemia de *Aspergillus*) en suero, el conocimiento de la profilaxis antifúngica utilizada por el paciente (si la hubiere) y la utilización de ambientes protegidos (aislamiento en habitación con filtros HEPA de alta eficacia). Si el paciente no ha recibido profilaxis antifúngica y ha permanecido en habitación con filtros HEPA se puede utilizar fluconazol, a no ser que la TC y/o un test de galactomanano positivo indiquen una posible aspergilosis. Si el paciente ha recibido profilaxis con azoles o presenta riesgo alto de aspergilosis se recomienda la utilización de anfotericina B o caspofungina. La anfotericina B deoxicolato mantiene su uso en algunos centros. Entre las anfotericinas lipídicas el grupo recomienda el uso de anfotericina liposomal (3 mg/kg/día).

INFECCIONES RELACIONADAS CON INMUNOSUPRESIÓN CELULAR Y HUMORAL

La inmunosupresión celular, a diferencia de otro tipo de pacientes como los infectados por VIH, los trasplantados de órgano sólido o los que padecen enfermedad injerto contra huésped tras un trasplante alogénico de médula ósea, no suele tener tanta relevancia como la neutropenia en los pacientes oncológicos no complicados. Sin embargo el uso de dosis altas de esteroides en algunos pacientes y sobre todo la utilización en los últimos años de análogos de purina como cladribina o fludarabina, que producen una profunda inmunosupresión celular, ha hecho cambiar esta situación en los últimos años.

Además de las infecciones por micobacterias, cabe mencionar en este apartado la infecciones por *Listeria monocytogenes*, *Legionella* spp, *Nocardia* spp, *Salmonella* spp. y otros agentes menos comunes³⁰⁻³².

Las dos terceras partes de los pacientes que sufren infección por *Listeria* spp presentan afectación del sistema nervioso central (meningitis, meningoencefalitis y encefalitis) y una tercera parte cursan con bacteriemia primaria. Además, también se

han descrito neumonías, endoftalmitis, abscesos rectales y miocarditis. La puerta de entrada es gastrointestinal, y una parte de los enfermos debutan con diarrea. En el caso de meningoencefalitis, el líquido cefalorraquídeo suele mostrar pleocitosis con predominio de neutrófilos, aunque no siempre, e hipoglucorraquia. La tinción de gram no suele poner en evidencia la presencia de microorganismos. El tratamiento recomendado consiste en ampicilina y aminoglucósidos.

La infección por *Legionella* spp. puede ser nosocomial o comunitaria. La expresión clínica es de neumonía aguda, asociada a cefalea y dolor abdominal. *L. pneumophila* es la especie más habitual, pero se han descrito infecciones por otras especies como, *L. micdadei*, *L. bozemanii* y *L. dumoffii*. Estas últimas especies se han relacionado con una mayor tendencia a producir infiltrados pulmonares con cavitación, aunque la presentación más frecuente es parcheada y con tendencia a la extensión. La visualización en muestras respiratorias del microorganismo mediante inmunofluorescencia o por cultivo constituyen la forma habitual de diagnóstico, aunque si se trata de *L. pneumophila* serotipo 1, que es el que justifica el 80% de las infecciones por esta especie, la detección de antígeno en orina posee una alta rentabilidad. Dada la elevada mortalidad del cuadro, es recomendable ante su sospecha, el inicio de tratamiento empírico. Eritromicina, con o sin rifampicina, ha sido clásicamente el tratamiento de elección. Sin embargo los nuevos macrólidos, especialmente azitromicina, tienen una actividad *in vitro* superior y mayor penetrabilidad intracelular y pulmonar. Las fluoquinolonas también poseen una excelente actividad^{31,32}.

Aunque de forma excepcional, también se producen infecciones por *Nocardia asteroides*, y en menor medida por otras especies. Normalmente cursa con infiltrados nodulares pulmonares con tendencia a la cavitación y acompañados de derrame pleural. Es muy frecuente la afectación del sistema nervioso central, mayoritariamente en forma de abscesos. En el contexto de nocardiosis diseminadas son frecuentes las manifestaciones cutáneas, habitualmente

de tipo ulceroso. Otras localizaciones más raras son: artritis, miocarditis, adrenalitis, orquiepididimitis, y mediastinitis³².

La frecuencia de infecciones por *Salmonella no-typhi* es claramente inferior a la observada en pacientes con infección por VIH pero puede ocurrir en pacientes oncológicos. Su forma de presentación más habitual es la bacteriemia sin foco primario, aunque también se describen infecciones del tracto urinario, gastroenteritis, infección de partes blandas, artritis, neumonías, infecciones vasculares, sinusitis, meningitis, colecistitis y peritonitis³².

Se han comunicado de forma excepcional infecciones por microorganismos poco comunes. En este sentido merecen ser destacados: *Rhodococcus equi*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bartonella henselae*, *Leuconostoc* y otros³².

La inmunosupresión celular predispone a determinadas infecciones fúngicas como criptococosis y pneumocistosis. Ambas son poco frecuentes en pacientes no infectados por VIH.

Las infecciones virales predominantes en los pacientes oncológicos son producidas por *Herpes simplex*, *Herpes zoster* y *Citomegalovirus*. Es muy elevada la frecuencia de estomatitis herpética tras mucositis en pacientes que reciben quimioterapia, con presencia de úlceras dolorosas en mucosa oral, incluido encías. No es infrecuente la extensión a esófago, simulando las infecciones candidiásicas. La afectación perineal en solitario es rara. La diseminación a hígado, bazo, pulmones y riñones puede ocurrir pero es infrecuente^{32,33}.

La reactivación de *Herpes zoster* es frecuente en estos pacientes. Habitualmente afecta a una dermatómera pero con posibilidad de afectación multimetamérica o visceral, incluyendo hígado y cerebro. La neumonía por *Varicela zoster* u otras formas graves se puede ver en niños con leucemia linfática aguda o linfoma³⁴.

Las infecciones por virus B o C son raras en la actualidad dado el control adecuado de los hemoderivados.

Las infecciones por *Citomegalovirus* suelen ser reactivaciones asociadas a inmunosupresión intensa o primoinfeccio-

nes tras hemoderivados o trasplantes. Aunque pueden cursar con síndrome viral, no son raras las manifestaciones gastrointestinales, como hepatitis o ulceraciones esofágicas o intestinales^{35,36}.

También son prevalentes en estos enfermos las infecciones por virus respiratorios, como virus respiratorio sincitial, influenza, parainfluenza, adenovirus y picornavirus³⁷.

La inmunosupresión celular predispone a infecciones por parásitos y protozoos pero su incidencia es extremadamente baja en pacientes oncohematológicos. No obstante, es preciso tener en cuenta aspectos epidemiológicos como historia de viajes o enfermedades previas en este tipo de pacientes ante cuadros febriles no explicados. La reactivación de *Toxoplasma gondii* puede producir abscesos cerebrales. Se han descrito enterocolitis por *Cryptosporidium*. *Strongiloides stercoralis* puede también producir diarrea y cuadros graves de hiperinfestación. En pacientes residentes en zonas endémicas de *Strongiloides stercoralis* es recomendable un análisis de heces para descartar estados de portador asintomático antes de ser sometido a inmunosupresión³⁸.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS ASOCIADAS AL USO DE ANÁLOGOS DE PURINAS

Los análogos de purina son habitualmente utilizados en neoplasias hematológicas de origen linfoide, aunque también se utilizan en la macroglobulinemia de Waldstrom, linfomas no-Hodgkin, síndrome de Sezary y tricoleucemia.

Incluyen: fludarabina, cladribine, y pentostatina.

Producen diferentes grados de inmunosupresión. A nivel celular provocan linfopenia de células T e inhibición de citoquinas; a nivel granulocítico, fludarabina y cladribine producen neutropenia en 15-75%; y además favorecen el descenso de células B, de monocitos y de inmunoglobulinas^{39,40}.

Los datos iniciales con la utilización de análogos de purina mostraron aumento de la tasa de infecciones por *P.carinii* y *Liste-*

ria monocytogenes en fases precoces (primeras 6 semanas), e infecciones por virus varicela zoster en fases más tardías, con linfocitopenias más profundas. También se han observado infecciones por *Nocardia*, tuberculosis e infecciones fúngicas.

Todo esto ha propiciado la utilización de profilaxis en pacientes que reciben análogos de purina. Ésta incluye fundamentalmente la prevención de *L. monocytogenes*, virus *Varicela zoster*, *P. carinii* e infecciones fúngicas. En pacientes que reciben fludarabina, algunos autores proponen la utilización de cotrimoxazol, tres veces por semana, hasta 2-6 meses después de suspender el tratamiento con fludarabina. La prevención antiherpática se realiza con aciclovir (200 mg/8h po), o famciclovir (500 mg/12 horas), o valaciclovir (500 mg/12 hras) y su utilización se recomienda en pacientes con infecciones herpéticas previas o serología positiva, si existen recuentos de linfocitos CD4 < 50/mm³, manteniendo la misma pauta en casos de recurrencia. También se plantea la utilización de inmunoglobulinas y/o vacunación en los casos seronegativos. Si se lleva a cabo un TMO autólogo y se utiliza fludarabina en el acondicionamiento se recomienda la monitorización de citomegalovirus con antigenemia o PCR, con utilización de ganciclovir en casos de replicación y profilaxis antifúngica, de forma similar a lo que se hace en TMO alogénicos^{41,42}.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS ASOCIADAS AL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

La tabla 3 recoge los diferentes anticuerpos monoclonales con utilización terapéutica oncológica y los antígenos a los que van dirigidos.

Alemtuzumab (CAMPATH-1H) es un anticuerpo dirigido frente a la glicoproteína de membrana celular CD52, expresado en la mayoría de linfocitos B y T normales y malignos, células NK, monocitos y macrófagos. Produce mielosupresión, con neutropenias profundas en la quinta parte de los pacientes. Produce infecciones oportunistas por linfopenia (CD4 y CD8), con recuperación lenta de recuentos (hasta 1 año). Un reciente estudio (Keating

Tabla 3. Anticuerpos monoclonales.

Anticuerpo	Antígeno	Conjugado
Alemtuzumab (CAMPATH-1)	CD52	Ninguno
Rituximab (C2B8, Rituxan, MabThera)	CD20	Ninguno
Epratuzumab (Lymphocide)	CD22	Ninguno
Hu-1D10 (apolizumab)	HLA-DR	Ninguno
IDEC-152	CD23	Ninguno
IDEC-114	CD80	Ninguno
Bevacizumab (Avastin)	VEGF	Ninguno
BL-22	CD22	Pseudomonas

y col) con alemtuzumab en pacientes con fallo a fludarabina confirmó la presencia de infección en el 55% de los pacientes, siendo severa en el 27% de ellos. El 10% presentaron sepsis (gram-positivos y gram-negativos) y un 20% desarrollaron infecciones oportunistas durante o tras el tratamiento (*Citomegalovirus*, *Herpes zoster*, *P. carinii*, aspergilosis...). Por ello, los autores recomiendan profilaxis en los pacientes que reciben alemtuzumab con cotrimoxazol, fanciclovir, fluconazol o itraconazol en neutropenias severa >10-14 días y monitorización de CMV durante el tratamiento o incluso durante los siguientes meses⁴³⁻⁴⁵.

Rituximab (Rituxan[®]) es un anticuerpo dirigido frente al antígeno CD20 presente en los linfocitos B. CD20 se expresa en >90% de todas las células B de linfomas no-Hodgkin y leucemias linfoides crónicas. Está indicado en LNH-B folicular o de bajo grado, en recaída o refractario, y en LNH-B de grado alto o intermedio, sólo o en combinación con quimioterapia. Se han descrito asociadas a Rituximab las siguientes complicaciones: reactivación de hepatitis B, reactivación de citomegalovirus y virus herpes y parvovirus B19 con producción de aplasia de serie roja⁴⁶⁻⁴⁸.

MANEJO DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A CATÉTERES VENOSOS CENTRALES

La bacteriemia asociada a la cauterización endovascular constituye la principal causa de bacteriemia en estos pacientes, sobre todo por microorganismos gram-positivos.

Diagnóstico de la bacteriemia asociada a catéter

En presencia de signos locales inflamatorios en la puerta de entrada del catéter o hemocultivos positivos obtenidos mediante venopunción directa, el diagnóstico de certeza de infección asociada a catéter pasa por la retirada de éste y confirmación de la colonización del segmento distal del mismo. Ésta queda establecida cuando se observan mediante cultivo semi-cuantitativo la presencia de >15 u.f.c. tras rodamiento de dicho segmento en placa (técnica de Maki) o más de 1.000 u.f.c./ml si se aplica una técnica cuantitativa (técnica de Cleri). En presencia de bacteriemia es posible atribuir el origen de la misma al catéter sin necesidad de retirar éste, mediante la utilización de hemocultivos cuantitativos pareados (a través de catéter y a través de venopunción directa). Si no se dispone de hemocultivos cuantitativos, la interpretación cualitativa de los hemocultivos siempre es controvertida dado el frecuente papel contaminante de hemocultivos de los agentes habitualmente implicados en la infección de catéter. Entre las circunstancias que apoyan que el catéter sea la fuente real de bacteriemia al utilizar hemocultivos cualitativos se encuentran el aislamiento repetido del mismo microorganismo (por lo menos 2 hemocultivos positivos para estafilococos coagulasa-negativo), el crecimiento en menos de 24-48 h. desde la extracción, la presencia de signos inflamatorios en la inserción del catéter, y la ausencia de otro foco evidente productor de bacteriemia⁴⁹⁻⁵¹.

Importancia del agente causal

El agente causal debe ser valorado no sólo en la elección de la antibioterapia específica sino también a la hora de optar por conservar el catéter. La experiencia obtenida en los casos de infecciones producidas por levaduras, *S. aureus*, *Bacillus spp*, *Corynebacterium JK* y bacilos gram-negativos (fundamentalmente *Pseudomonas spp* y *Stenotrophomonas spp*) no es favorable, con un elevado índice de recidivas, muy superiores a las observadas cuando las infecciones son producidas por otros agentes, fundamentalmente por estafilococos coagulasa-negativo. Por ello, en presencia de estos agentes no es recomendable un tratamiento conservador del catéter^{51,52}.

Cómo tratar sin necesidad de retirar el catéter

Si existe sospecha de infección, siempre hay que intentar la retirada del catéter. Sin embargo, en determinadas circunstancias, donde la colocación de un nuevo catéter pueda ser comprometida dadas las características del paciente y con agentes poco virulentos (p.e estafilococos coagulasa-negativo) puede intentarse un tratamiento conservador. Es recomendable que la antibioterapia sea administrada a través de las luces del catéter, incluso de forma rotatoria, y garantizar una exposición antibiótica mantenida, prolongando la duración de la administración. La evidencia de esta necesaria exposición prolongada de antibióticos a nivel endoluminal lo constituyen las técnicas que conllevan el sellado endoluminal con antibióticos. Este sellado consiste en la adición de antibióticos a la solución anticoagulante que se aplica tras el uso del catéter hasta su próxima utilización. Posibilita incluso evitar la necesidad de administración sistémica de antibióticos más allá de la prolongación del cuadro séptico asociado, aunque en espera de estudios controlados es recomendable la utilización del sellado como un tratamiento aditivo y no sustitutivo de la antibioterapia sistémica. Las dosis recomendadas oscilan entre 0,1 mg/ml y 5 mg/ml. Se han utilizado con éxito en el sellado diferentes antimicrobianos, como vancomicina, tei-

coplanina, clindamicina, rifampicina, aminoglicósidos o quinolonas. Es preciso recordar que el tratamiento conservador debe llevar siempre implícito una especial vigilancia clínica del paciente, sobre todo en las primeras 48-72 horas. Si pasado este tiempo el paciente sigue con fiebre o signos sugerentes de infección debe retirarse el catéter^{53,54}.

Antibioterapia y duración

Vancomicina es el tratamiento de elección en las bacteriemias asociadas a catéter producidas por estafilococos resistentes a meticilina. La experiencia con teicoplanina es más reducida, aunque puede ser utilizada con éxito. La duración del tratamiento no está bien definida, sin embargo 7 días de tratamiento son suficientes en bacteriemias por estafilococos coagulasa negativos. En *S. aureus*, vancomicina es la elección en cepas resistentes a meticilina; para las cepas sensibles a meticilina el tratamiento debe hacerse con isoxazol penicilinas, como cloxacilina, o una cefalosporina de primera generación. La duración en bacteriemias por *S. aureus* no complicada deben ser mínimo 10, y posiblemente 14 días. Las causadas por *Candida sp* pueden ser tratadas con fluconazol si el agente es *C. albicans* o *C. parapsilosis*; sin embargo, en *C. glabrata* o *C. krusei*, el tratamiento de elección es anfotericina B. En el resto de agentes etiológicos la elección del antibiótico se realizará según antibiograma. En caso de retirada del catéter, las duraciones anteriormente mencionadas de la antibioterapia pueden reducirse⁴⁹⁻⁵¹.

Manejo en las infecciones complicadas

La persistencia de fiebre o bacteriemia tras la retirada del catéter deben hacer sospechar la presencia de una infección profunda, fundamentalmente tromboflebitis supurada o endocarditis. Un examen físico que incluya la detección de nuevos soplos cardíacos, la realización de ecocardiografía, un examen fundoscópico, o un estudio de flujos venosos, son recomendables, especialmente en bacteriemias por *S. aureus* y *Candida sp*. La confirmación de una infec-

ción complicada asociada (endocarditis o tromboflebitis supurada) antes de la retirada del catéter es una indicación absoluta de retirada del mismo. Una vez retirado el catéter la antibioterapia debe ser mantenida en estos casos durante 4 semanas.

MEDIDAS PREVENTIVAS

El riesgo de infección es muy elevado en determinados pacientes, éste es el caso de los trasplantes de médula ósea y fundamentalmente aquellos que son sometidos a un trasplante alogénico. En estos casos se plantean diferentes estrategias preventivas. A continuación se presentan las líneas generales en que se basan este tipo de medidas.

Profilaxis antibacteriana

Un meta-análisis que recoge 14 estudios y un total de 1.239 pacientes demostró una incidencia significativamente inferior de bacteriemia por gram-negativos con el uso de fluoquinolonas en neutropénicos (1,9% vs 15,9%, $p < 0,001$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en las bacteriemias por gram positivos (18,1% vs 16,9, $p = 0,6$) ni en la mortalidad de causa infecciosa (4,4% vs 5,3%, $p = 0,4$). En algunos estudios se ha señalado que las fluoquinolonas constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemias por gram positivos, especialmente *Streptococo viridans*. Para ello, se han ensayado estrategias que asocian a las fluoquinolonas, antibióticos activos frente a gram positivos, como penicilina, amoxicilina o macrólidos, fundamentalmente roxitromicina. Un meta-análisis de 6 estudios aleatorizados demostró una reducción significativa de la bacteriemia por gram-positivos en los pacientes que recibieron dicha combinación (19% vs 34%, $p < 0,001$) (Bow y col).

En los últimos años se ha observado la aparición reciente de infecciones por *E. coli* resistentes a quinolonas. Esto, unido a la poca influencia que esta medida tiene sobre la mortalidad de los pacientes, ha hecho que algunos hospitales abandonen el uso de fluoquinolonas de forma profiláctica. No obstante, no existe ningún estudio en la actualidad con un diseño correcto que permita definir de forma concluyente

el papel de las fluoquinolonas en esta indicación. En la actualidad, y a la espera de estudios definitivos, los hospitales donde se utilicen las fluoquinolonas de forma profiláctica deberían determinar el porcentaje de pacientes neutropénicos que desarrollan bacteriemia por *E. coli*. El empleo de fluoquinolonas debería ser abandonado cuando dicho porcentaje sea superior a 10-20%, que son las cifras esperadas cuando no se realiza ningún tipo de profilaxis.

En la práctica es recomendable realizar un frotis rectal antes de iniciar quimioterapia. No estaría indicada la profilaxis con fluoquinolonas cuando se constata que el paciente está colonizado por una cepa de *E. coli* resistente a quinolonas. En los restantes casos es importante evitar un uso más prolongado del necesario de la profilaxis. Ésta se debería iniciar unos 5-6 días antes del inicio presumible de la neutropenia y suspender al recuperar la cifra de neutrófilos ($> 500/\text{ml}$), o al instaurarse un tratamiento antibiótico empírico por un cuadro febril. En cuanto a la fluoquinolona a utilizar, los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado favorecen el uso de ciprofloxacino frente a norfloxacino, por su mayor eficacia en prevenir el desarrollo de episodios febriles e infecciones documentadas⁵⁷.

En el pasado la utilización de decontaminación intestinal con fármacos no absorbibles era frecuente en estos pacientes. En la actualidad se desaconseja su uso dada la poca eficacia y el riesgo de desarrollo de resistencias.

La utilización de cotrimoxazol tiene indicación clara como prevención de la infección por *P. carinii* en estos pacientes. Sin embargo, su uso como profilaxis antibacteriana tiene los siguientes problemas: falta de actividad frente a *P. aeruginosa*, fácil desarrollo de resistencias, mielotoxicidad (se debe administrar a partir del prendimiento medular) y toxicidad cutánea (exantema).

Profilaxis antifúngica

El objetivo es la prevención de infecciones graves por *Candida* spp y *Aspergillus* spp.

Los antifúngicos no absorbibles (nistatina y anfotericina B oral) reducen la infec-

ción superficial y colonización por *Candida* spp, pero no son eficaces en la prevención de candidiasis ni aspergilosis invasivas. Su uso no es recomendable.

En relación con los azoles, estudios aleatorizados con placebo han demostrado que fluconazol reduce significativamente la colonización y la candidiasis superficial⁵⁸. En los pacientes no sometidos a TMO alogénico no se ha demostrado un beneficio en la reducción de las candidiasis invasivas ni de la mortalidad. Sin embargo, este beneficio (incluyendo reducción de candidiasis invasiva y mortalidad) sí se ha observado en los pacientes sometidos a dicho trasplante. En estos pacientes el uso de fluconazol se asocia a una mayor selección de cepas de *Candida* resistentes a azoles (*C. glabrata* y *C. krusei*). El fluconazol no tiene actividad frente a *Aspergillus* spp ni otros hongos filamentosos. Itraconazol tiene actividad frente a *Aspergillus* spp pero su absorción errática, agravada en pacientes con mucositis, y su interacción con ciclosporina hacen problemático su uso. La nueva formulación oral de itraconazol (con ciclodextrina) aumenta notablemente su biodisponibilidad y algunos estudios han mostrado resultados esperanzadores, siendo ésta una clara indicación para su uso en la actualidad⁵⁹.

Respecto a la anfotericina B, ni su empleo en spray ni en aerosol han demostrado un claro beneficio en la reducción de la aspergilosis invasiva en los pacientes con TMO, y además su tolerancia es mala. La utilización de anfotericina B intravenosa, tanto en su forma convencional como en las formas lipídicas, no han demostrado una clara superioridad en relación con fluconazol en candidiasis, y su potencial beneficio en aspergilosis no ha sido demostrado en estudios amplios.

Profilaxis antiviral

Aciclovir

La profilaxis frente a virus *Herpes simplex* con aciclovir intravenoso hasta el día +28 se ha mostrado eficaz y segura (no retraso en el prendimiento medular). El aciclovir oral es igualmente eficaz, pero frecuentemente hay problemas de cumplimiento y tolerancia, por lo que se reco-

mienda la vía intravenosa. Aunque hay algunos estudios que demuestran cierto beneficio en la prevención de CMV con la administración de aciclovir a dosis altas hasta el día +100, es claramente inferior a ganciclovir (ver más abajo) y no se recomienda su uso para este objetivo.

*Ganciclovir*⁶⁰⁻⁶³

Es el agente que ha demostrado más eficacia en la prevención de infección y enfermedad por CMV. Se puede utilizar mediante dos estrategias:

Profilaxis universal

Consiste en la administración a todos los pacientes de ganciclovir (a dosis de 5-10 mg/kg/d) desde el día -7 hasta el día 1 y reinstaurarlo (a dosis de 5-6 mg/kg/d) en el momento del prendimiento medular hasta el día 120. Las ventajas teóricas de la profilaxis universal son la eliminación de la enfermedad en prácticamente todos los casos (salvo los que desarrollan enfermedad antes del prendimiento medular) y la eliminación de monitorización microbiológica. Sin embargo, presenta los siguientes inconvenientes:

- Administración de un fármaco mielotóxico en pacientes que nunca iban a presentar reactivación (hasta un 60%).
- No se ha demostrado un aumento de la supervivencia.
- Se produce un aumento de la incidencia de enfermedad tardía por CMV asociada a un retraso de la recuperación de la actividad linfocitotóxica específica frente a este virus.

Profilaxis guiada por marcadores de replicación (tratamiento anticipado o "pre-emptive therapy")

Estaría diseñada para limitar el uso de agentes tóxicos a pacientes de riesgo de desarrollo de enfermedad. Como marcadores de replicación o actividad viral se han utilizado el cultivo de CMV en sangre o lavado broncoalveolar, o la detección en sangre de antígeno pp65 (antigenemia) o PCR. El marcador más utilizado es la antigenemia. La antigenemia se ha mostrado más sensible y precoz que el cultivo, y su posibilidad de cuantificación hace que el número de células positivas se correlacio-

ne con el riesgo de desarrollar enfermedad. Su valor predictivo es dependiente de los grupos de riesgo (EICH, no emparentados...). La experiencia con PCR es menor, aunque aportaría la ventaja sobre la antigenemia (que requiere un número mínimo de leucocitos en sangre periférica para su aplicación) que puede ser aplicable a pacientes neutropénicos.

Con pautas cortas de tratamiento anticipado usando ganciclovir, con monitorización con antigenemia o PCR, se han descrito grados similares de eficacia a la profilaxis universal, con menor toxicidad y riesgo de reactivación tardía. Algunos autores recomiendan individualizar las profilaxis con ganciclovir según grupo de riesgo (Tabla 4).

Gammaglobulinas

El uso de inmunoglobulinas para la prevención de CMV es muy controvertido. En

general, no se ha demostrado eficaz, y a la vista del elevado coste y dudoso beneficio la mayoría de los autores no la recomiendan. Sin embargo, su uso está extendido en trasplante alogénico, dado que disminuye el número de infecciones bacterianas y fúngica y disminuye la incidencia de EICH, que es considerado factor de riesgo de enfermedad por CMV. En este sentido las gammaglobulinas inespecíficas han demostrado resultados similares a la inmunoglobulina específica anti CMV.

Vacunas

Recientemente, el subcomité de Complicaciones Infecciosas del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y la Sociedad Española de Higiene, Medicina Preventiva y Salud Pública, han elaborado un programa de vacunación específico para receptores de TPH que está recogido en la tabla 5.

Tabla 4. Recomendaciones para el uso profiláctico de ganciclovir en pacientes oncohematológicos y/o TMO.

a) Pacientes de alto riesgo, subsidiarios de profilaxis universal:
- EICH de alto grado.
- Receptores de donantes no emparentados.
- Receptores de médula ósea deplecionada de células T.
b) Pacientes con riesgo intermedio, subsidiarios de terapia anticipada (con antigenemia o PCR):
- Pacientes seropositivos para CMV que reciben TMO alogénico.
c) Pacientes de bajo riesgo, no subsidiarios de profilaxis:
- Pacientes seronegativos para CMV que reciben médula de donante seronegativo y se utilizan hemoderivados con filtro leucocitario.
- Pacientes con TMO autólogo o neutropenias postquimioterapia.

Tabla 5. Programa de vacunación específica para receptores de TPH. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Sociedad Española de Higiene, Medicina Preventiva y Salud Pública.

Vacuna	Momento recomendado (meses)
VHB ^(*)	1, 2 y 6 ó 24, 25 y 29
Tétanos, difteria y poliomielitis (inactivada)	12, 13 y 18
Haemophilus (conjugada)	6 y 7
Neumococo (conjugada) ^(*)	7
Sarampión*	24
Influenza	con la campaña anual

^(*) Existiendo posibles pautas: precoz y tardía.

^(*) En todos los alogénicos y en los autólogos con enfermedad de Hodgkin, mieloma o asplenia.

* Sólo en receptores de TPH alogénico, con más de 2 años postrasplante, sin EICH ni tratamiento esteroideo.

BIBLIOGRAFÍA

1. ELTING LS, RUBENSTEIN EB, ROLSTON KV, BODEY GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 247-259.
2. BODEY GP, RODRIGUEZ V, CHANG HY, NARBONI. Fever and infection in leukemic patients: a study of 494 consecutive patients. *Cancer* 1978; 41: 1610-1622.
3. PIZZO PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-1332.
4. DE PAUW BE, DOMPELING EC. Antibiotic strategy after the empiric phase in patients treated for a hematological malignancy. *Ann Hematol* 1996; 72: 273-279.
5. PAGANO L, GIRMENIA C, MELE L, RICCI P, TOSTI ME, NOSARI A et al. Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program. *Haematologica* 2001; 86: 862-870.
6. MASCHMEYER G. Pneumonia in febrile neutropenic patients: radiologic diagnosis. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 229-235.
7. ROLSTON KV. The spectrum of pulmonary infections in cancer patients. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 218-223.
8. SEGAL RE, MINAMOTO GY. Therapy for fungal infections in leukemia. *Curr Oncol Rep* 2001; 3: 201-208.
9. OREN I, HADDAD N, FINKELSTEIN R, ROWE JM. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol* 2001; 66: 257-262.
10. MAERTENS J, VERHAEGEN J, LAGROU K, VAN ELDERE J, BOOGAERTS M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-1610.
11. SENDID B, CAILLOT D, BACCOUCH-HUMBERT B, KLINGSPOOR L, GRANDJEAN M, BONNIN A et al. Contribution of the Platelia Candida-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4551-4558.
12. PATERSON PJ, McWHINNEY PH, POTTER M, KIBBLER CC, PRENTICE HG. The combination of oral amphotericin B with azoles prevents the emergence of resistant *Candida* species in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2001; 112: 175-180.
13. ELLIS ME, QADRI SM, SPENCE D, HALIM MA, ERNST P, CLINK H, BAILLIE F et al. The effect of fluconazole as prophylaxis for neutropenic patients on the isolation of *Candida* spp. from surveillance cultures. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 1223-1228.
14. SOUTAR RL. Fluconazole or amphotericin for candidosis in neutropenic patients. *Lancet* 1991; 337: 181.
15. VON EIFF M, ESSINK M, ROOS N, HIDDEMANN W, BUCHNER T, VAN DE LOO J. Hepatosplenic candidiasis, a late manifestation of *Candida* septicaemia in neutropenic patients with haematologic malignancies. *Blut* 1990; 60: 242-248.
16. MARIN J, CHINER E, FRANCO J, BORRAS R. *Trichosporon beigeli* pneumonia in a neutropenic patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 631-633.
17. FINKELSTEIN R, SINGER P, LEFLER E. Catheter-related fungemia caused by *trichosporon beigeli* in non-neutropenic patients. *Am J Med* 1989; 86: 133.
18. PAZ I, BARBEYTO L, TINAJAS A, SASTRE JL, RODRIGUEZ-TUDELA JL. *Blastoschizomyces capitatus* fungemia in a neutropenic patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 291-292.
19. CESARO S, CHINELLO P, ROSSI L, ZANESCO L. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii*. *Support Care Cancer* 2000; 8: 504-505.
20. VINCENT AL, CABRERO JE, GREENE JN, SANDIN RL. Successful voriconazole therapy of disseminated *Fusarium solani* in the brain of a neutropenic cancer patient. *Cancer Control* 2003; 10: 414-419.
21. YILDIRAN ST, KOMURCU S, SARACLI MA, GONLUM A, BEYAN C, GUN H et al. *Fusarium* fungaemia in severely neutropenic patients. *Mycoses* 1998; 41: 467-469.
22. YAMAUCHI T, MISAKI H, ARAI H, IWASAKI H, NAIKI H, UEDA T. An autopsy case of disseminated mucormycosis in a neutropenic patient receiving chemotherapy for the underlying solid malignancy. *J Infect Chemother* 2002; 8: 103-105.
23. FINGEROTH JD, ROTH RS, TALCOTT JA, RINALDI MG. Zygomycosis due to *Mucor circinelloides* in a neutropenic patient receiving chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 135-137.

24. HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP, BOW EJ, BROWN AE, CALANDRA T et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-751.
25. PAUL M, BENURI-SILBIGER I, SOARES-WEISER K, LEIBOVICI L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Brit Med J* 2004; 328: 668.
26. PAUL M, SOARES-WEISER K, GROZINSKY S, LEIBOVICI L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003038.
27. 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. *Brit Med J* 2003; 326: 1111.
28. TAMURA K. Initial empirical antimicrobial therapy: duration and subsequent modifications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (Suppl 1): S59-64.
29. Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico. Temas de consenso. <http://www.seq.es/seq/0214-3429/15/4/387.pdf>
30. ARSENE O, LINASSIER C, QUENTIN R, LEGRAS A, COLOMBAT P. Development of listeriosis during vancomycin therapy in a neutropenic patient. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 415-416.
31. GUTZEIT MF, LAUER SJ, DUNNE WM JR, KELLY KJ, CHUSID MJ. Fatal Legionella pneumonitis in a neutropenic leukemic child. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 68-69.
32. ROLSTON KV. The spectrum of pulmonary infections in cancer patients. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 218-223.
33. SEPULVEDA E, BRETHAUER U, JIMÉNEZ MORAGA M, MORALES R, ROJAS J, LE FORT CANALES P. Herpes simplex virus detection in oral mucosa lesions in patients undergoing oncologic therapy. *Med Oral* 2003; 8: 329-333.
34. LAWRENCE J. Critical care issues in the patient with hematologic malignancy. *Semin Oncol Nurs* 1994; 10: 198-207.
35. PERSSON L, DAHL H, LINDE A, ENGERVALL P, VIKERFORS T, TIDEFELT U. Human cytomegalovirus, human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in neutropenic patients with fever of unknown origin. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 640-644.
36. FASSAS AB, BOLANOS-MEADE J, BUDDHARAJU LN, RAPOPORT A, COTTLER-FOX M, CHEN T et al. Cytomegalovirus infection and non-neutropenic fever after autologous stem cell transplantation: high rates of reactivation in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 112: 237-241.
37. COLE PD, SUH JS, ONEL K, STILES J, ARMSTRONG D, DUNKEL IJ. Benign outcome of RSV infection in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 24-29.
38. GUARNER J, MATILDE-NAVA T, VILLASENOR-FLORES R, SÁNCHEZ-MEJORADA G. Frequency of intestinal parasites in adult cancer patients in Mexico. *Arch Med Res* 1997; 28: 219-222.
39. SAMONIS G, KONTOYIANNIS DP. Infectious complications of purine analog therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 409-413.
40. FRANK DA, MAHAJAN S, RITZ J. Fludarabine-induced immunosuppression is associated with inhibition of STAT1 signaling. *Nat Med* 1999; 5: 444-447.
41. ANAÏSSIE 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.
42. TSIMBERIDOU A, ESTEY E, CORTES J, THOMAS D, FADERL S, VERSTOVSEK S et al. Gemtuzumab, fludarabine, cytarabine, and cyclosporine in patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2003; 97: 1481-1487.
43. KEATING M, COUTRE S, RAI K, OSTERBORG A, FADERL S, KENNEDY B ET AL. Management guidelines for use of alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 2004; 4: 220-227.
44. 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.
45. KEATING M, HALLEK M. Alemtuzumab, the first monoclonal antibody (Mab) directed against CD52. *Med Oncol* 2002; 19 Suppl: S1-2.
46. SONG KW, MOLLEE P, PATTERSON B, BRIEN W, CRUMP M. Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP

- and rituximab for B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2002; 119: 125-127.
47. SUZAN F, AMMOR M, RIBRAG V. Fatal reactivation of cytomegalovirus infection after use of rituximab for a post-transplantation lymphoproliferative disorder. *N Engl J Med* 2001; 345: 1000.
 48. DERVITE I, HOBBER D, MOREL P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001; 344: 68-69.
 49. RAAD I. Management of intravascular catheter-related infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 267-270.
 50. SIEGMAN-IGRA Y, ANGLIM AM, SHAPIRO DE, ADAL KA, STRAIN BA, FARR BM. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 928-936.
 51. FORTÚN J, NAVAS E. A critical approach to the pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of catheter-related bloodstream infection and nosocomial endocarditis. *Clinical Microbiology and Infection* 1999; 5 (Suppl 2): 2S40-2S50.
 52. JERNIGAN JA, FARR BM. Short-Course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 304-311.
 53. CAPDEVILA JA, GAVALDA J, PAHISSA A. Antibiotic-lock technique: usefulness and controversies. *Antimicrobial and Infectious Diseases Newsletter* 1996; 15: 9-13.
 54. COOK D, RANDOLPH A, KERNERMAN P, CUPIDO C, KING D, SOUKUP C, BRUN-BUISSON C. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 1997; 25: 1417-1424.
 55. 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.
 56. BOW EJ, MANDELL LA, LOUIE TJ, FELD R, PALMER M, ZEE B et al. Quinolone-based antibacterial chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 183-190.
 57. Anónimo. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies. A randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. The GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *Ann Intern Med* 1991; 115: 7-12.
 58. GOODMAN JL, WINSTON DJ, GREENFIELD RA, CHANDRASEKAR PH, FOX B, KAIZER H et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 845-851.
 59. WINSTON DJ, MAZIARZ RT, CHANDRASEKAR PH, LAZARUS HM, GOLDMAN M, BLUMER JL et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 705-713.
 60. WINSTON DJ, YEAGER AM, CHANDRASEKAR PH, SNYDMAN DR, PETERSEN FB, TERRITO MC. Valacyclovir Cytomegalovirus Study Group. Randomized comparison of oral valacyclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 749-758.
 61. BURNS LJ, MILLER W, KANDASWAMY C, DEFOR TE, MACMILLAN ML, VAN BURIK JA et al. Randomized clinical trial of ganciclovir vs acyclovir for prevention of cytomegalovirus antigenemia after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 945-951.
 62. MACHADO CM, MENEZES RX, MACEDO MC, MENDES AV, BOAS LS, CASTELLI JB et al. Extended antigenemia surveillance and late cytomegalovirus infection after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 1053-1059.
 63. MCGAVIN JK, GOA KL. Ganciclovir: an update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs* 2001; 61: 1153-1183.