

XI

Infecciones en el paciente neutropénico

Coordinador: **F. Gudiol**. Hospital de Bellvitge, Barcelona.

- *Presentación*
- *Evaluación y tratamiento de los episodios febriles en los pacientes neutropénicos*
- *Tratamiento ambulatorio de la neutropenia de bajo riesgo*
- *Prevención de la infección bacteriana y fúngica en los pacientes neutropénicos con cáncer*
- *Infecciones en el trasplante de médula ósea*

J. Berenguer. Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

M. Lizasoain. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

J. Carratalá. Hospital de Bellvitge, Barcelona.

J. A. Capdevila. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Infecciones en el paciente neutropénico

Presentación

Las complicaciones infecciosas continúan siendo causa de importante morbilidad y mortalidad en los pacientes que desarrollan neutropenia, habitualmente como consecuencia del tratamiento inmunosupresor que reciben para su enfermedad de base. Durante los últimos veinte años se ha avanzado de forma progresiva en el diseño de estrategias diagnósticas y terapéuticas cada vez más eficaces para este grupo de pacientes. Asimismo, en la última década, un buen número de estudios han alertado sobre diversos cambios acontecidos en la epidemiología de éstas infecciones; éstos estudios han obligado a replantear la utilidad de distintas pautas clásicas de profilaxis y de antibioterapia empírica. Es evidente que algunos de estos cambios se asocian al mayor número de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y al mejor conocimiento de las complicaciones derivadas del uso de esta técnica. Finalmente, se ha introducido también de forma progresiva el concepto de riesgo individual como un factor a tener en cuenta en el momento de decidir sobre el manejo idóneo de un episodio de neutropenia concreto.

La asistencia que reciben los pacientes neutropénicos en nuestros hospitales suele estar bien protocolizada, siguiendo las directrices de distintos grupos de consenso internacionales, que se revisan de forma periódica. Nuestro país presenta sus propias características en algunos aspectos epidemiológicos, incluyendo tasas específicas de resistencia antibiótica, y diversos grupos españoles han realizado aportaciones relevantes en la literatura reciente. En la redacción de este capítulo, encargada a miembros de la SEIMC con experiencia personal en los temas desarrollados, se ha procurado tener en cuenta tanto los protocolos consensuados a nivel internacional como las observaciones relativas a nuestra epidemiología local. Asimismo, hemos procurado sugerir pautas de actuación concretas, en forma de tablas y algoritmos, siempre que hemos considerado que existía evidencia científica y datos locales suficientes.

Junto a la revisión actualizada de las pautas clásicas de profilaxis y tratamiento de las infecciones bacterianas y fúngicas de los pacientes neutropénicos, hemos considerado de interés tratar de forma individualizada las infecciones en el TMO, con atención especial a las infecciones víricas, así como revisar de forma crítica la experiencia actual en el manejo de la neutropenia de bajo riesgo.

El método de trabajo ha consistido en establecer el índice y contenido general por consenso entre todos los autores y posteriormente consensuar cada tema entre su autor y el coordinador. A nivel personal, la coordinación del capítulo me ha permitido aprender de los conocimientos de los autores de los distintos temas y contagiarme de su entusiasmo y capacidad de trabajo. Esperamos haber alcanzado los objetivos señalados por la SEIMC y agradecemos el encargo y la confianza al Comité Editorial de estos Protocolos.

Infecciones en el paciente neutropénico

Evaluación y tratamiento de los episodios febriles en los pacientes neutropénicos

1. Introducción

Se sabe desde hace más de treinta años que la neutropenia inducida por fármacos citotóxicos predispone a infecciones graves por bacterias y hongos. Es sin duda uno de los defectos más graves en los mecanismos de defensa aunque en la mayoría de los casos suele ser transitorio tras la recuperación de cifras adecuadas de fagocitos circulantes. Los principios fundamentales del tratamiento del neutropénico con fiebre han sido obtenidos del paciente con neoplasia hematológica - principalmente leucemia aguda y linfoma agresivo - con neutropenias profundas y prolongadas secundarias a tratamiento poliquimioterápico. Este grupo de pacientes será el que tratemos en este capítulo. Hay que mencionar sin embargo, que el tratamiento de la neutropenia febril ha experimentado algunos cambios en la última década tras el reconocimiento de que los pacientes neutropénicos no son un grupo homogéneo sino que se pueden categorizar en diferentes grupos de riesgo atendiendo fundamentalmente al tipo y el estadio de la enfermedad de base y a la intensidad del tratamiento quimioterápico. Las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la neutropenia febril de "bajo riesgo" y para los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hemopoyéticos serán desarrolladas en otros capítulos de esta monografía. En este artículo utilizaremos las definiciones propuestas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Tabla 1)

Fiebre	Temperatura oral > 38,3°C en una ocasión, o temperatura =38°C durante al menos una hora.
Neutropenia	Recuento de neutrófilos < 500/uL o un recuento de neutrófilos < 1000/uL si se espera un descenso por debajo de 500/uL.
Infecciones documentadas microbiológicamente	Incluyen a dos categorías amplias como son la bacteriemia o funguemia y la infección focal documentada microbiológicamente sin hemocultivos positivos
Infecciones documentadas clínicamente	Las que cursan con focalidad clínica o radiológica pero en las que no se puede demostrar la etiología
Fiebre no filiada	Toda fiebre que no se acompaña de focalidad clínica ni radiológica ni de cultivos positivos

Tabla 1. Definiciones más importantes en relación con las infecciones en pacientes neutropénicos

2. Epidemiología de las infecciones bacterianas

En los años cincuenta, *Staphylococcus aureus* era el responsable de la mayor parte de las infecciones en pacientes neutropénicos. En los años sesenta y setenta las bacterias gram negativas emergieron como patógenos predominantes y entre ellas destacaba por su frecuencia y por su virulencia *Pseudomonas aeruginosa*. A partir de los años ochenta empezó a observarse - tanto en Europa como en los EEUU - el resurgimiento de las bacterias gram

positivas, especialmente *Staphylococcus coagulasa* negativa y menos frecuentemente *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.* También hay que destacar la aparición de bacterias gram positivas que previamente no se observaban en este contexto como *Streptococcus* grupo viridans (*S. viridans*), *Corynebacterium jeikeium* y *Bacillus spp.* Este cambio en la epidemiología de la infección ha sido relacionado con diversos factores entre los que destacan los protocolos de quimioterapia más agresivos que producen mucositis y aplasias más intensas, el empleo de sistemas de acceso venoso permanente en muchos pacientes y también el uso de profilaxis antibiótica con fármacos activos frente a bacterias gram negativas como cotrimoxazol y quinolonas. En los últimos años se ha constatado el aumento de infecciones graves por *S. viridans* (particularmente *S. mitis*) en pacientes neutropénicos con leucemia aguda y trasplante de médula ósea o tratamiento quimioterápico. Dichas infecciones se han relacionado con la presencia de mucositis, con tratamientos con dosis altas de arabinósido de citosina y frecuentemente se acompañan de fracaso cardiocirculatorio y complicaciones pulmonares y neurológicas.

3. Evaluación del paciente con fiebre y neutropenia

Los enfermos con neutropenia y fiebre necesitan tratamiento antibiótico urgente por lo que deben ser evaluados con celeridad. Algunas características de estos pacientes influyen de manera importante en las manifestaciones clínicas de las infecciones. Así, la neutropenia impide o reduce los fenómenos de inflamación lo que se traduce en menor expresión clínica y radiológica de algunas infecciones. Es importante saber que algunos enfermos empeoran clínica y/o radiológicamente coincidiendo con la recuperación de cifras adecuadas de neutrófilos. Además, la trombopenia que presentan muchos enfermos con hemopatías malignas favorece en algunas circunstancias el sangrado tisular - sobre todo con las infecciones fúngicas - lo que puede tener consecuencias graves (hemoptisis, hemorragia intracraneal). En la exploración física es importante examinar las zonas corporales que se infectan con frecuencia como encías, faringe, pulmón, ano y periné, piel, zonas de aspirado o biopsia de médula ósea, puntos de entrada y túnel subcutáneo de los catéteres centrales y uñas de manos y pie. Antes o durante la anamnesis y la exploración se deben tomar al menos dos tandas de hemocultivos así como muestras para gram y cultivo si existe inflamación o supuración de los orificios de entrada de los catéteres. En los enfermos con sistemas de acceso venoso permanente se pueden tomar hemocultivos por las conexiones de los catéteres y por vía periférica para diagnosticar si están infectados (Véase el apartado de cuidado de los catéteres). Las zonas de celulitis y las lesiones cutáneas sospechosas de infección deben ser aspiradas o biopsiadas. También se recomienda tomar urocultivo, sobre todo si existen datos clínicos o analíticos que hagan sospechar infección del tracto urinario. Si existe diarrea es recomendable solicitar estudio de toxina de *Clostridium difficile*, coprocultivos y en ocasiones estudio parasitológico de las heces. A todos los pacientes con neutropenia y fiebre se les debe practicar radiografía de tórax para control basal y porque podemos descubrir infiltrados pulmonares que no se sospechan por la clínica. También se recomienda realizar radiografías de senos paranasales cuando existe sintomatología sugerente de sinusitis como dolor o hinchazón facial y sensación de obstrucción nasal. Existen otras técnicas de diagnóstico por la imagen como ultrasonidos, tomografía computadorizada, resonancia magnética y rastreos isotópicos que pueden ser útiles en algunas circunstancias en enfermos neutropénicos.

4. Tratamiento empírico inicial

En los años 60-70 se implantó el tratamiento empírico del neutropénico febril con objeto de reducir la mortalidad precoz debida a sepsis por bacilos gram negativos. Actualmente sigue vigente dicha estrategia de modo que todos los pacientes con fiebre y neutropenia tienen a priori una infección bacteriana grave y deben recibir tratamiento antibiótico empírico. En la elección de los antibióticos influyen circunstancias de la institución como la microbiología y el patrón de sensibilidad a los antibióticos de cada centro y circunstancias particulares de cada paciente como hipersensibilidad a betalactámicos, insuficiencia renal o hepática o tratamiento concurrente con fármacos nefrotóxicos (cisplatino, ciclosporina, etc.). Básicamente existen cuatro esquemas generales de tratamiento empírico inicial.

Aminoglucósido combinado con betalactámico. Diferentes estudios llevados a cabo en los años 70 y 80 demostraron que la sinergia entre aminoglucósidos y los betalactámicos disponibles en aquellas fechas tenía importancia en la evolución de las infecciones por bacilos gram negativos y que la respuesta a las infecciones era mejor cuando el microorganismo era sensible a ambos antibióticos que cuando lo era tan solo a uno de ellos. Con estas pautas se obtenían respuestas favorables entre el 55% y el 83% dependiendo del tipo de pacientes y de los microorganismos implicados. Actualmente, la combinación de aminoglucósido y betalactámico es la pauta recomendada para las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y entre sus ventajas se pueden mencionar su potencial sinergia frente a otros bacilos gram negativos y la posibilidad de reducir la emergencia de bacterias resistentes al betalactámico. Entre los inconvenientes hay que señalar la mala actividad frente a algunas bacterias gram positivas y la toxicidad de los aminoglucósidos. En nuestro medio el uso de ceftazidima es cuestionable dada la elevada prevalencia de resistencia a betalactámicos entre los estreptococos del grupo viridans y a la reducida actividad del fármaco frente a estos microorganismos en comparación con otros betalactámicos; en este contexto, el uso de cefepima o de piperacilina-tazobactam parece más razonable. Es importante tener en cuenta que la tasa de respuesta al tratamiento cuando el microorganismo es resistente al betalactámico y sensible al aminoglucósido es < 25%. Por dicho motivo, los aminoglucósidos deben ser considerados ineficaces como agentes únicos en el tratamiento de infecciones en pacientes neutropénicos, aún cuando los microorganismos sean sensibles "in vitro". En pacientes no neutropénicos la administración de aminoglucósidos en una sola dosis diaria es tan eficaz y menos tóxica que la pauta habitual en dosis repartidas, sin embargo no existe información suficiente en este momento como para recomendar el uso rutinario de aminoglucósidos en dosis única diaria en pacientes neutropénicos.

Combinación de dos betalactámicos

El conocimiento de que los antibióticos betalactámicos eran más eficaces que los aminoglucósidos en pacientes neutropénicos fue un estímulo para que algunos investigadores decidieran estudiar combinaciones de betalactámicos. Estas combinaciones "doble beta" son tan eficaces como la combinación aminoglucósido-betalactámico y menos tóxicas, pero presentan como inconvenientes el precio, la selección ocasional de bacterias resistentes y la posibilidad de antagonismo de algunas combinaciones frente a algunas bacterias.

Tratamiento con un solo antibiótico (monoterapia)

La síntesis de nuevos antibióticos de amplio espectro y gran poder bactericida puso en cuestión la bien establecida terapia combinada. Desde mediados de los años 80 se demostró que la monoterapia con ceftazidima era igualmente eficaz que la terapia de combinación para la mayor parte de los pacientes neutropénicos febriles aunque todavía no se ha demostrado que la monoterapia sea igual de eficaz que el tratamiento de combinación para la bacteriemia por bacilos gram negativos, especialmente en pacientes con recuento de neutrófilos < 100/ μ l. Por ello, algunos autores continúan recomendando tratamiento de combinación de inicio en el paciente con neutropenia profunda con retirada del aminoglucósido al tercer día si no se documenta bacteriemia por bacilos gram negativos. Además de la ceftazidima, se han utilizado en monoterapia otros beta-lactámicos con mejor actividad frente a bacterias grampositivas, tales como imipenem/cilastatina, meropenem y cefepima. No existen datos para recomendar la monoterapia con una quinolona. La monoterapia es la opción recomendable para los pacientes en los que se esperan neutropenias cortas o poco profundas y aquellos en tratamiento con fármacos nefrotóxicos como cisplatino, ciclosporina A y anfotericina B. En cualquier caso es importante seguir estrechamente a estos pacientes ante la posibilidad de fracaso y de segundas infecciones que pueden estar causadas por bacterias gram positivas o por bacilos gram negativos resistentes como *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Xantomonas maltophilia* y otros bacilos gram negativos.

Betalactámico (con o sin aminoglucósido) y glicopéptido

Los cambios expuestos con anterioridad han planteado la necesidad de incluir un agente activo frente a gram positivos en la pauta empírica inicial. Los principales estudios publicados

en la segunda mitad de los años 80 ofrecieron resultados contradictorios. Unos mostraron que la mitad de las infecciones por gram positivos respondían al tratamiento convencional y que en la otra mitad las infecciones resultaron menos graves que las causadas por bacilos gram negativos, sin que se observaran complicaciones con la demora del tratamiento con vancomicina. Además se señalaba que el tratamiento con vancomicina no estaba libre de efectos adversos y encarecía la asistencia de los pacientes. Otros trabajos sin embargo han demostrado que el tratamiento con vancomicina reducía significativamente el número de infecciones por gram positivos, el número de días febriles y la necesidad de anfotericina B empírica. Con la información disponible se podría recomendar el uso de glicopéptidos en el régimen empírico inicial en determinadas situaciones como serían la presencia de focalidad clínica sugestiva de infección estafilocócica (Ej. celulitis del túnel del Hickman) y en todo paciente en situación de gravedad por shock, infiltrados pulmonares o disfunción neurológica que no esté recibiendo un betalactámico con buena actividad frente a estreptococos. Otra aproximación podría ser la administración rutinaria de glicopéptidos en el régimen empírico inicial, suspendiéndola en aquellos pacientes con cultivos negativos transcurridos 72-96 horas del inicio del tratamiento, aunque la experiencia demuestra que en la práctica es difícil modificar las pautas empíricas cuando el paciente evoluciona favorablemente. Para el tratamiento de infecciones por gram positivos en pacientes neutropénicos existe más experiencia con vancomicina que con teicoplanina, no obstante los estudios comparativos no han revelado diferencias significativas en la tasa de respuestas frente a ambos antibióticos en infecciones producidas por estreptococos y *Staphylococcus coagulasa* negativa. Existen dudas sobre su eficacia en infecciones sistémicas por *Staphylococcus aureus* y sobre la dosis que debería utilizarse en estos casos. Está bien probado sin embargo que el tratamiento con teicoplanina se tolera mejor.

5. Modificaciones al tratamiento empírico inicial

A medida que la duración de la neutropenia aumenta, los pacientes son vulnerables a segundas y terceras infecciones especialmente las causadas por hongos oportunistas. Es muy importante por tanto que todo el personal que cuida a estos pacientes sepa de la situación de inestabilidad dinámica en la que siempre están los pacientes neutropénicos y que esté preparado para intervenir cuando ocurran cambios que dicten añadir nuevos fármacos o modificar el tratamiento empírico inicial (Tabla 2).

Evento	Modificaciones
Fiebre Persiste tras 4 - 7 días de tratamiento	Añadir empíricamente anfotericina B convencional (0,5 mg/kg/d)
Recurrer tras defervescencia	Añadir empíricamente anfotericina B convencional (0,5 mg/kg/d)
TRS Gingivitis necrótica	Añadir antianaerobios
Úlceras o vesículas	Tomar cultivos para virus y añadir aciclovir
Sinusitis o lesiones ulcerosas nasales	Sospechar infección por <i>Aspergillus</i> o zigomicetos. Añadir empíricamente anfotericina B convencional o lipídica.
TGI Sintomatología esofágica	Sospechar esofagitis fúngica o vírica. Añadir anfotericina B y si no hay respuesta añadir aciclovir.
Dolor abdominal agudo	Sospechar tiflitis o apendicitis (si es en cuadrante inferior derecho). Añadir antianaerobios y vigilar estrechamente por la posibilidad de cirugía.
Dolor perianal	Añadir antianaerobios y valorar la posibilidad de cirugía al remontar la aplasia.
TRI Infiltrado pulmonar focal y neutropenia	Sospechar micosis invasora por hongo miceliar. Considerar persistente diagnóstico etiológico. Administrar anfotericina B convencional (1 mg/kg/d) o lipídica

Infiltrado pulmonar focal saliendo de la neutropenia	Sospechar micosis invasora por hongo miceliar. Considerar diagnóstico etiológico. Administrar anfotericina B convencional (1 mg/kg/d) o lipídica. Valorar actitud expectante ante la posibilidad de que corresponda a respuesta inflamatoria coincidiendo con recuperación de neutrófilos.
Infiltrado pulmonar intersticial	Intentar diagnóstico etiológico y considerar causas no infecciosas. Administrar empíricamente cotrimoxazol. Valorar antivíricos.
Catéter Infección del túnel subcutáneo	Retirar el catéter y tratar apropiadamente
Cultivos positivos para <i>Bacillus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , micobacterias o <i>Aspergillus spp.</i>	Retirar el catéter y tratar apropiadamente
Cultivos positivos para <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> .	Intentar tratamiento sin retirar el catéter realizando sellado con antibiótico. En los catéteres multilumen infundir el antibiótico de forma rotatoria por cada una de las conexiones.
TRS: Tracto respiratorio TGI: Tracto gastrointestinal TRI: Tracto respiratorio inferior	

Tabla 2. Modificaciones al tratamiento empírico inicial en pacientes con neutropenia y fiebre.

6. Duración del tratamiento antibiótico

Hay poca información en la literatura sobre este punto pero existe consenso en algunos aspectos elementales como son el reconocimiento de que el principal factor que determina la duración del tratamiento antibiótico es el recuento de neutrófilos y que todos los pacientes con fiebre y neutropenia que recuperan cifras de fagocitos $>500/\mu\text{l}$ deben recibir como mínimo 7 días de tratamiento antibiótico. Cuando el paciente queda afebril pero persiste neutropénico no está claro cuál es la conducta ideal a seguir. Existen estudios que aconsejan mantener los antibióticos durante toda la neutropenia pues en algunos estudios se ha demostrado que los pacientes con fiebres no filiadas que respondían al tratamiento a los que se les suspendía al 7º día tenían una tasa de recaídas infecciosas superior a la de los pacientes que continuaban con antibióticos así como una frecuencia superior de hipotensión e infección sistémica. Otros autores consideran razonable suspender los antibióticos y permanecer expectantes cuando el paciente está afebril y estable, sin mucositis y con una cifra de neutrófilos $> 100/\mu\text{l}$; este proceder tiene las ventajas de reducir el riesgo de toxicidad por fármacos y las sobreinfecciones por hongos o bacterias resistentes.

7. Cuidado de los catéteres

Los sistemas de acceso venoso permanente facilitan la administración de quimioterapia, el tratamiento de soporte y la extracción de sangre para determinaciones analíticas. Hasta la fecha los más utilizados han sido los catéteres tunelizados de silicona (tipo Hickman o Broviac) y los dispositivos de implantación subcutánea (tipo Porth-A-Cath), pero cada vez se utilizan más catéteres de silicona no tunelizados de implantación percutánea. La principal complicación de estos dispositivos es la infección, ya se trate de infección del orificio de entrada, sepsis relacionada con catéter, infección del túnel subcutáneo y, menos frecuentemente, flebitis purulenta y endocarditis derecha. No está claro si la tasa de infecciones es la misma en catéteres tipo Hickman que en dispositivos tipo Porth-A-Cath pues los estudios publicados han arrojado resultados contradictorios. La mayor parte de estas infecciones están causadas por *Staphylococcus coagulasa negativa*, pero también pueden verse infecciones por *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, bacilos gram negativos como *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas spp.* y *Candida spp.* Son mucho más raras las infecciones

causadas por micobacterias (*Mycobacterium fortuitum-chelonei*) y otras especies fúngicas como *Malassezia furfur* y *Aspergillus spp.* Para diagnosticar la infección asociada a catéter sin retirada del mismo se pueden tomar hemocultivos a través de las conexiones (CON) y por vena periférica (VP). Si se procesan mediante el sistema de lisis-centrifugación, el criterio que indica infección asociada a catéter es una proporción de colonias CON/VP mayor o igual a 5/1. Sin embargo, este método es laborioso y caro y no suele utilizarse en la práctica clínica. Con los nuevos sistemas automáticos de lectura se puede comprobar la diferencia de tiempo que tardan en crecer los hemocultivos dado que existe una relación lineal entre la concentración de microorganismos en la sangre y el tiempo en que las máquinas tardan en detectar crecimiento. El criterio que indica infección asociada a catéter según este método es una diferencia de tiempo CON/VP superior a 120 minutos. La bacteriemia en pacientes neutropénicos portadores de catéteres permanentes puede tratarse sin necesidad de retirar el mismo, especialmente si la infección es debida a *Staphylococcus coagulasa* negativa. En los pacientes portadores de catéteres multilumen es importante administrar rotatoriamente los antibióticos por cada una de las vías. También es recomendable realizar "sellado con antibiótico" (instilación y sellado del catéter con una solución de heparina y antibiótico) durante 2-12 h en cada una de las luces. Es importante conocer que en algunas ocasiones es necesario retirar el catéter para erradicar la infección y/o prevenir recaídas, esto ocurre frecuentemente con *Staphylococcus aureus* y resulta casi la regla con *Bacillus spp.*, *Candida spp.* y bacilos gram negativos. Para prevenir la infección asociada a catéter se recomienda administrar una dosis de teicoplanina (400 mg) o vancomicina (1g) antes de la implantación. Ésta debe llevarse a cabo con las mismas precauciones de asepsia que se utilizan en cualquier cirugía con implantación de material protésico. Tras la implantación se debe realizar sellado con el antibiótico empleado. Posteriormente puede practicarse sellado con heparina y vancomicina durante 1 hora cada 2 días.

8. Infecciones por hongos

Los pacientes con cáncer y neutropenia constituyen un grupo de población de alto riesgo para el desarrollo de micosis oportunistas por *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* y patógenos fúngicos emergentes. Los principales factores predisponentes para el desarrollo de micosis profundas son la neutropenia y el uso de corticoides pero también influyen el tratamiento antibiótico, la mucositis y los catéteres venosos. Los factores ambientales son muy importantes de forma que las obras en el interior o el exterior del hospital y los problemas con el aire acondicionado van a influir en la frecuencia, en el tipo y en la gravedad de micosis exógenas por hongos miceliares. Es importante recordar que el macrófago alveolar es el único vestigio de defensa frente a las conidias de *Aspergillus* en el enfermo neutropénico y que con pocas dosis de corticoides se puede alterar la fagocitosis de conidias y los mecanismos de muerte intracelular. Por ello, debemos evitar en lo posible su uso en estos enfermos. Las infecciones por hongos suelen aparecer en un contexto de neutropenia profunda y prolongada (normalmente más de dos semanas) y tratamiento antibiótico para alguna infección probada o probable. En dicho contexto, la forma mas habitual de presentación es la fiebre que persiste o que reaparece, los infiltrados pulmonares, algunas lesiones cutáneas especialmente las papulonodulares, la sinusitis y los accidentes cerebrovasculares. El diagnóstico de micosis profundas en pacientes neutropénicos entraña mucha dificultad dado lo inespecífico de las manifestaciones clínicas y la escasa sensibilidad de los métodos de diagnóstico de laboratorio. Además la trombopenia que presentan muchos de estos pacientes dificulta la toma de biopsias y favorece la hemorragia tisular. Esta bien demostrado que la administración empírica de anfotericina B (0,5-0,6 mg/kg) disminuye significativamente la frecuencia de micosis oportunistas en pacientes con fiebre persistente o recurrente a pesar del tratamiento antibiótico (Tabla 2), pero no impide que los pacientes sufran infecciones por *Aspergillus spp.* u otros hongos miceliares. En este contexto, la anfotericina B liposómica es tan eficaz como la anfotericina B convencional, aunque su uso se asocia con menos reacciones infusionales, menor nefrotoxicidad y, probablemente, con menos infecciones fúngicas de brecha. La candidiasis diseminada aguda debe de tratarse con anfotericina B con o sin fluorocitosina. Para la candidiasis diseminada crónica (candidiasis hepatoesplénica) se prefiere el tratamiento secuencial con anfotericina B liposómica seguida de fluconazol. Las infecciones por *Aspergillus spp.* deben tratarse con dosis altas de anfotericina B (1 mg/kg/d) o preferiblemente con formulaciones lipídicas de la anfotericina B. El itraconazol puede ser una opción razonable para

el tratamiento "de consolidación" de algunas micosis una vez que el paciente ha recuperado cifras adecuadas de neutrófilos .

9. Factores estimulantes de colonias

Uno de los grandes avances de los últimos años ha sido el descubrimiento de factores estimulantes de colonias (CSF) y su obtención en cantidades industriales mediante ingeniería genética. Los CSF más estudiados han sido el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Desde el punto de vista terapéutico el G-CSF y el GM-CSF tienen unos efectos muy similares. Estas glucoproteínas estimulan la diferenciación de células pluripotenciales y progenitoras mieloides hacia neutrófilos y/o monocitos/ macrófagos y aumentan la función de estas células efectoras.

Profilaxis primaria con CSF

Se debe administrar CSF cuando la pauta de quimioterapia se asocia con una incidencia de neutropenia febril igual o superior al 40%, pues en estos casos los ensayos clínicos han demostrado reducciones del 50% en la incidencia de esta complicación. También puede contemplarse la profilaxis primaria con CSF cuando exista neutropenia preexistente por alguna enfermedad, tratamiento quimioterápico intenso previo, antecedentes de radiación sobre la pelvis u otras zonas con abundancia de médula ósea, mala situación funcional (performance status), cáncer avanzado, disfunción inmunitaria, heridas abiertas e infecciones activas.

Profilaxis secundaria con CSF

El uso de CSF reduce la probabilidad de neutropenia febril en pacientes que la han padecido en ciclos anteriores. También se puede considerar el uso de CSF si la neutropenia previa ha sido lo suficientemente intensa o duradera para evitar reducciones en la dosis o retraso en la administración de quimioterapia.

Tratamiento con CSF

Aunque no se dispone de evidencia científica de su eficacia, se recomienda tratar con CSF a pacientes con fiebre y neutropenia que presenten neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica o infección fúngica.

Terapia adyuvante con CSF en pacientes con trasplante de progenitores hemopoyéticos

Los CSF se utilizan normalmente en estos enfermos para la movilización de células progenitoras de sangre periférica y para acelerar la reconstitución hemopoyética tras el trasplante.

10. Bibliografía

- 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. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997;25:551-73.
- Alexander SW, Pizzo PA. Current considerations in the management of fever and neutropenia. Curr Clin Top Infect Dis 1999;19:160-80.
- Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992;10:316-22.
- Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis 1999;29:490-4.

- 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;25:247-59.
- Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteremia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071-7.
- Carratala J, Niubo J, Fernández-Sevilla A, Juve E, Castellsague X, Berlanga J, et al. Randomized, double-blind trial of an antibiotic-lock technique for prevention of gram-positive central venous catheter-related infection in neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2200-4.
- Walsh TJ, Hiemenz JW, Anaissie E. Recent progress and current problems in treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:365-400.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
- Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996;14:1957-60.

Infecciones en el paciente neutropénico

Tratamiento ambulatorio de la neutropenia de bajo riesgo

1. Introducción

En la última década han aparecido numerosos estudios proponiendo alternativas al tratamiento convencional del episodio febril en el paciente neutropénico. Hasta ahora éste consiste en el uso de antibioterapia de amplio espectro por vía intravenosa en régimen de hospitalización hasta la resolución de la fiebre y de la neutropenia. Las nuevas alternativas proponen reducir tanto el uso de fármacos por vía intravenosa como el tiempo de hospitalización requerido.

El objetivo de las nuevas modalidades terapéuticas debería ser mejorar la calidad de vida de los pacientes sin perder eficacia y seguridad. Además, y no menos importante, persiguen lograr un mejor aprovechamiento de los recursos existentes y reducir el coste tanto para el paciente como para el sistema de salud. Para ello, probablemente, la clave esté en reducir el tiempo de hospitalización necesario mediante una pauta terapéutica que permita el tratamiento ambulatorio.

Para cumplir este objetivo el fin técnico último sería encontrar una pauta de tratamiento ambulatorio por vía oral que sea eficaz, segura y bien tolerada.

Estas pautas alternativas son ahora posibles por la disponibilidad de antibióticos nuevos con un espectro antibacteriano suficientemente amplio y una farmacocinética apropiada que permite la administración oral con una excelente biodisponibilidad y en el caso de antibióticos IV la administración en dosis únicas. Algunos autores consideran que el hecho de que en la actualidad haya un mayor número de infecciones por gram positivos con menor morbi-mortalidad y menor rapidez en su instauración ha contribuido a permitir las pautas alternativas.

Las ventajas que ofrecen son una mejor calidad de vida del paciente al poder usar la medicación oral y reducir el tiempo de hospitalización, la reducción en la incidencia de infección nosocomial con microorganismos multirresistentes, permitir mayor número de tratamientos en una misma unidad al descender la necesidad de camas de hospitalización y, por supuesto, reducir el gasto. Las desventajas son evidentes considerando el riesgo potencial que supone la pérdida del control directo que ofrece la hospitalización. Así podemos enumerar el riesgo de desarrollar complicaciones graves por una inadecuada monitorización para respuesta o toxicidad, riesgo de no cumplimiento y, probablemente, una falsa sensación de seguridad.

En la actualidad no existe consenso en la comunidad científica sobre la viabilidad de estas modalidades terapéuticas. Así, mientras algunos autores consideran que no hay suficiente evidencia científica que apoye el tratamiento ambulatorio, otros grupos consideran que se pueden emitir una serie de recomendaciones (véase la página WEB de la National Comprehensive Cancer Network <http://www.nccn.org/>) en base a la experiencia acumulada, que permitirían identificar y tratar pacientes de bajo riesgo en régimen ambulatorio de forma individualizada y con la suficiente precaución. En cualquier caso, todos están de acuerdo en que ni todos los pacientes se pueden beneficiar de estas alternativas, ni todos los centros estarían capacitados para llevarlos a cabo.

En este tema intentamos extraer una serie de recomendaciones en cuanto a criterios de selección de los pacientes según el riesgo, las posibilidades terapéuticas que se nos ofrecen y las necesidades que para el centro implica tanto en cuanto a personal como a infraestructura.

2. Factores de riesgo

El éxito de estas pautas alternativas depende fundamentalmente de la correcta selección de los pacientes y esto ha sido posible desde los estudios que permitieron graduar el riesgo de los episodios febriles y de la neutropenia propiamente dicha, basados en modelos estadísticos formales y en ensayos clínicos.

Los trabajos de Talcott et al han permitido la identificación de grupos de riesgo entre los pacientes febriles con neutropenia. Estos autores desarrollaron un modelo predictivo para identificar pacientes de bajo riesgo por medio de un análisis retrospectivo (261 pacientes) que posteriormente validaron en un estudio prospectivo con 444 pacientes. Mediante la información clínica obtenida el primer día, se clasificó a los pacientes en 4 grupos bien definidos. El Grupo 1 incluía pacientes con neutropenia que desarrollaron fiebre dentro del hospital. Estos fueron pacientes de alto riesgo, con neoplasias hematológicas o receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con una morbilidad significativa y una mortalidad global del 13%. El grupo 2 incluía pacientes que desarrollaron fiebre y neutropenia en el medio extrahospitalario pero que presentaban una comorbilidad significativa asociada (hipotensión, deshidratación, insuficiencia renal, hepática o respiratoria, sangrado incontrolado, deterioro del nivel de conciencia, etc...). Presentaron complicaciones graves en aproximadamente el 40% y la mortalidad en este grupo fue del 12%. El grupo 3 incluía pacientes también ambulatorios, que no tenían comorbilidad significativa asociada pero tenían cáncer no controlado. Se complicaron en un 25% y 18% murieron. El grupo 4 consistió en pacientes clínicamente estables, con tumor controlado, sin comorbilidad asociada. Estos se complicaron excepcionalmente (3%) y no se asoció con mortalidad. En su mayoría tenían tumores sólidos, habían recibido quimioterapia convencional y la duración predecible de la neutropenia era menor de 7-10 días. Estos pacientes son considerados de bajo riesgo y constituyen el 40% de los casos atendidos en una unidad oncológica. Revisaremos ahora los distintos factores de riesgo que han sido implicados por distintos grupos (Tabla I)

Riesgo relativo a enfermedad de base

El principal factor o predictor de riesgo es la duración y severidad de la neutropenia y así se ha establecido como neutropenia de bajo riesgo cuando dura menos de 7 días, riesgo moderado entre 7 y 14 días y alto riesgo por encima de los 14 días. La duración de la neutropenia es sólo una parte de la evaluación de los factores de riesgo como quedó establecido en los estudios de Talcott et al. Recientemente se ha observado cómo el número absoluto de monocitos es un factor de riesgo independiente. Algunos autores incluyen la aparición del *nadir* dentro de los primeros 10 días después de la quimioterapia como factor de riesgo a tener en cuenta.

La duración e intensidad de la neutropenia va a venir determinada por el tipo de enfermedad de base (tumor sólido vs. neoplasia hematológica), el estado de la enfermedad de base (actividad vs. remisión, etc...) y el tipo de tratamiento quimioterápico recibido (quimioterapia convencional, trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico). En general la quimioterapia ambulatoria estándar para tumores sólidos produce menor toxicidad medular que la quimioterapia para neoplasias hematológicas. Además de condicionar la duración e intensidad de la neutropenia, la enfermedad de base y el tipo de quimioterapia utilizada se constituyen en factores de riesgo independientes por el riesgo intrínseco que implican (mucositis, inmunodepresión, etc...).

Riesgo relativo a proceso infeccioso

Otra parte del análisis de decisión va a venir determinado por el proceso infeccioso en sí. Deberemos tener en cuenta si la adquisición ha sido intrahospitalaria, lo que conlleva un mayor riesgo que el de adquisición comunitaria. Así mismo debemos distinguir entre el síndrome febril no filiado frente al síndrome febril con filiación clínica o microbiológica. En este

caso el riesgo vendrá determinado por la entidad clínica (la neumonía clínicamente detectada implica riesgo elevado) y/o por la patogenicidad del microorganismo responsable.

Alto riesgo	Riesgo moderado	Bajo riesgo
Neutropenia >14 días	7-14 días	< 7 días
Neoplasia hematológica	Tumor sólido	Tumor sólido
Neoplasia activa		Remisión
TPH alogénico	TPH autólogo	QT convencional
Comorbilidad significativa	Mínima comorbilidad	No comorbilidad
Inestabilidad clínica	Estable	Estable

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

QT: Quimioterapia

Tabla1. Factores de riesgo.

Riesgo relativo a enfermedades asociadas y repercusión clínica

Por último, la edad, el estado de salud previo del paciente, las enfermedades asociadas y la repercusión clínica en la fase inicial del cuadro infeccioso (comorbilidad tipo hipotensión, deshidratación, insuficiencia renal, respiratoria o hepática, alteración del nivel de conciencia, etc...) son determinantes en la selección de los pacientes. En este apartado se debería incluir la respuesta inicial al tratamiento.

Como ya hemos dicho, algunos autores consideran que en las primeras doce horas de la presentación se puede hacer una valoración del riesgo que permita predecir el pronóstico incluyendo las complicaciones secundarias al proceso infeccioso y la mortalidad. Esta valoración debe incluir la respuesta al tratamiento inicial. Sin embargo, incluso en opinión de los autores más audaces, se debe ser muy estricto a la hora de categorizar a los pacientes dentro del grupo de bajo riesgo sobre todo si esto implica la posibilidad de un tratamiento ambulatorio. Así, estos autores consideran que hasta que dispongamos de más estudios, sólo se deben considerar candidatos a tratamiento ambulatorio aquellos pacientes estables, con tumores sólidos, con síndrome febril de adquisición extrahospitalaria y con una duración prevista de la neutropenia de menos de 7 días.

Por último, y no menos importante, además de evaluar o categorizar a los pacientes según los factores de riesgo enumerados, en el caso de considerar el tratamiento ambulatorio, deberemos tener en cuenta factores socio-culturales y de infraestructura del centro que aseguren la capacidad de colaboración del paciente o sus acompañantes y la accesibilidad al centro hospitalario para una vigilancia y seguimiento adecuado.

3. Experiencia de pautas alternativas

La búsqueda de alternativas se ha centrado por una parte en reducir el tiempo de hospitalización necesario y por otro en buscar una pauta terapéutica por vía oral con el objetivo final de encontrar una pauta de tratamiento ambulatorio por vía oral que sea eficaz, segura y bien tolerada.

Se han estudiado distintas aproximaciones al problema que pasaremos a describir brevemente destacando sus ventajas, sus inconvenientes y los pacientes a los que podría ir dirigido.

Alta precoz (Tratamiento secuencial)

Esta modalidad consiste en el ingreso hospitalario inicial del paciente hasta su estabilización planteándose el alta precoz según la respuesta inicial al tratamiento. Las posibilidades son múltiples; tratamiento inicial por vía intravenosa o por vía oral seguido de tratamiento ambulatorio por vía intravenosa o por vía oral. El término tratamiento secuencial en sentido estricto se refiere al tratamiento por vía intravenosa iniciado en régimen de hospitalización seguido por tratamiento oral en régimen ambulatorio.

Con esta modalidad se consigue reducir el tiempo de hospitalización necesario, y por lo tanto, además del beneficio en cuanto a la calidad de vida se reduce el riesgo de adquisición de infecciones por microorganismos multirresistentes de origen nosocomial. El ingreso inicial del paciente permite una monitorización estrecha en el momento de máximo riesgo permitiendo observar la respuesta inicial que puede predecir la evolución posterior. Además podemos conocer resultados microbiológicos que orienten el tratamiento posterior. Esta modalidad de tratamiento podría considerarse de elección en aquellos pacientes de riesgo moderado con buena respuesta inicial al tratamiento intrahospitalario.

La mayoría de los pacientes que puedan ser dados de alta de forma precoz, podrán recibir la medicación por vía oral y la terapia intravenosa en régimen extra-hospitalario se debería reservar para aquellos pacientes estables pero que no toleran la vía oral por factores locales como la mucositis.

Tratamiento intrahospitalario por vía oral

Varios estudios han demostrado la eficacia y seguridad de pautas de tratamiento antibiótico por vía oral en régimen de hospitalización para pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo.

Las ventajas que ofrece este modelo son la comodidad del paciente, la reducción del riesgo de infecciones de adquisición hospitalaria por dispositivos intravenosos y otras complicaciones debidas al uso de catéteres y disminuir el coste sólo por evitar el uso de antibioterapia intravenosa. Como desventajas tendremos que señalar las derivadas de la tolerancia de la medicación oral y el problema potencial del espectro antibacteriano de la pauta terapéutica elegida como comentaremos más adelante.

En opinión de algunos autores, la mayoría de los pacientes de bajo riesgo que toleran un tratamiento por vía oral probablemente podrían ser dados de alta y tratados en régimen ambulatorio, por lo que ésta modalidad quedaría reservada a pacientes que requieran hospitalización por razones médicas no relacionadas con el episodio febril o que por razones socio-culturales no sean apropiados para tratamiento oral ambulatorio.

Aunque estos estudios permiten orientar en cuanto a tolerancia y eficacia de las pautas orales, sus resultados no pueden ser extrapolables a regímenes de tratamiento ambulatorio ya que, al permitir la monitorización estrecha, detectan de forma inmediata las posibles complicaciones y por lo tanto son más seguras al poder actuar sobre éstas de forma precoz. Por otra parte, se puede ser menos estricto en la selección del paciente y por lo tanto no permite sacar conclusiones en cuanto a grupos de riesgo.

Tratamiento antibiótico extrahospitalario

Existen estudios de tratamiento por vía intravenosa ya sea en régimen de hospitalización de día o en régimen de hospitalización domiciliaria, utilizando pautas de antibioterapia en dosis única diaria. La terapia intravenosa en régimen extrahospitalario se debería reservar para aquellos pacientes de bajo riesgo, estables pero que no toleran la vía oral por factores locales como la mucositis.

Cada vez aparecen nuevos estudios de tratamiento extrahospitalario con antibióticos por vía oral. Como ya hemos comentado esta modalidad terapéutica sería el objetivo último para conseguir los fines señalados. Aunque hay estudios que han demostrado la seguridad y eficacia de esta alternativa, la mayoría de los autores están de acuerdo en que la experiencia

es todavía limitada y se debe tener precaución extrema al ser la más arriesgada dado que se pierde la monitorización directa y continua del paciente ingresado, por lo que debería ser reservada para aquellos pacientes de bajo riesgo claramente establecido y con condiciones socio-culturales adecuadas.

4. Implicaciones farmaeconómicas

Los estudios que han evaluado las implicaciones fármaco-económicas de estas alternativas han establecido las ventajas económicas del tratamiento ambulatorio con respecto al tratamiento en régimen de hospitalización y dentro de ello el beneficio del tratamiento oral sobre el tratamiento por vía intravenosa. A la vista de la eficacia y seguridad de las nuevas alternativas, correctamente utilizadas, el tratamiento convencional en la población de bajo riesgo podría no ser coste-eficaz, aunque son necesarios más estudios fármaco-económicos.

5. Calidad de vida

Los estudios que han evaluado la calidad de vida han observado un grado de aceptación excelente, en el que la gran mayoría de los pacientes y familiares repetirían el modelo seguido.

En algunos casos, el régimen ambulatorio supone una mayor carga para los familiares implicados y esto se debe tener en cuenta a la hora de suministrar asistencia social además de sanitaria. Además, siempre hay que considerar el grado de angustia que pueda suponer para el paciente o su familia y se debe minimizar en la medida de lo posible.

6. Papel de los factores estimulantes de colonias

Aunque en gran parte de los estudios realizados se han usado factores estimulantes de colonias, su utilidad no ha sido objeto de análisis. Teniendo en cuenta la corta duración de la neutropenia esperada probablemente tendrían un beneficio muy limitado. El tratamiento concomitante con factores estimulantes de colonias podría convertir neutropenias prolongadas (de alto riesgo) en períodos más cortos que se adecúen a las definiciones de bajo riesgo.

7. Análisis de decisión

El éxito de las pautas alternativas depende de la capacidad de determinar con precisión el riesgo individual de desarrollar complicaciones asociadas a infección y a la adecuada infraestructura del centro para tratar y monitorizar a estos pacientes. Proponemos en esta sección un desarrollo de análisis de decisión y destacamos las necesidades que implica (ver figura 1).

Mediante la **evaluación inicial** además de la valoración clínica, se extraerán las muestras para estudio microbiológico y se iniciará el tratamiento antibiótico (vía parenteral u oral) valorando la respuesta inicial así como la evolución en las primeras 12 horas, intentándose entonces clasificar al paciente según los grupos de riesgo. Esto requiere, por una parte un equipo médico y de enfermería debidamente entrenado y con experiencia suficiente en la valoración de este tipo de pacientes y por otra, una infraestructura que idealmente debería incluir un área de hospitalización de día.

Si el paciente entra dentro del grupo de **alto riesgo** se procede al ingreso hospitalario para tratamiento antibiótico convencional por vía parenteral.

Si entra dentro del grupo de **riesgo moderado** se procederá al ingreso hospitalario. Si la situación del paciente lo permite se podrá plantear tratamiento por vía oral. De no ser así se instaurará tratamiento convencional. Una vez alcanzada la estabilidad clínica tras aseverar respuesta favorable puede ser momento de considerar el alta precoz del paciente si las condiciones socio-culturales lo permiten.

Si entra dentro del grupo de bajo riesgo, que para algunos autores sólo se deberían incluir los pacientes con tumor sólido que han recibido quimioterapia convencional, con respuesta al tratamiento, clínicamente estables y con un episodio febril de adquisición extrahospitalaria, se deben analizar las condiciones socioculturales que permitan llevar a cabo un programa de tratamiento ambulatorio. Así la National Comprehensive Cancer Network considera que la terapia extrahospitalaria debería ser considerada sólo en casos de pacientes en bajo riesgo con consentimiento informado, teléfono, con acceso fácil a la unidad de urgencias o área de hospitalización de día, que haya recibido al menos dos cursos previos de quimioterapia, tenga un adecuado ambiente domiciliario y viva a menos de una hora del centro hospitalario.

La terapia intravenosa en régimen extrahospitalario se debería reservar para aquellos pacientes de bajo riesgo, estables pero que no toleran la vía oral por factores locales como la mucositis. Podría ser administrado en el área de hospitalización de día o incluso en domicilio si existe un Servicio de hospitalización domiciliaria adecuado.

Si el paciente es capaz de tolerar por vía oral se podrá plantear el uso de alguna de las pautas de antibioterapia oral recomendadas (ver tabla 2). En principio una pauta de tratamiento por vía oral debería incluir una quinolona con actividad frente a *Pseudomonas* y un agente activo frente a cocos gram positivos como la amoxicilina-clavulánico o la clindamicina. Es absolutamente imprescindible conocer los patrones locales de sensibilidad antibiótica de los principales microorganismos a los antibióticos que van a ser utilizados. Esto es particularmente importante en el momento actual con respecto a la resistencia de los bacilos gram negativos a las quinolonas y, en nuestro medio, de los cocos gram positivos, especialmente *Streptococcus viridans* y neumococo a la penicilina. Las quinolonas no deberían ser usadas como terapia inicial para pacientes que han recibido profilaxis con quinolonas por el riesgo de selección de microorganismos resistentes.

El seguimiento puede ser realizado en casa o en el hospital. Debe ser diario mientras persista la fiebre y con la defervescencia se puede reducir la frecuencia de la monitorización. El éxito del seguimiento dependerá de la educación del paciente y de la diligencia del médico para recomendar la hospitalización. Exige, por una parte, un equipo humano que asegure la atención y seguridad del paciente así como su sensación de bienestar y de estar suficientemente controlado y vigilado, y por otra un sistema de comunicación ágil en ambas direcciones, que permita una monitorización a distancia, un acceso fácil al personal médico y de enfermería responsable, de tal forma que ni el paciente ni su familia tengan nunca sensación de inseguridad y la intervención rápida en caso de complicaciones permitiendo el ingreso en caso necesario. El paciente debe tener la seguridad de que tiene acceso directo al sistema de hospitalización con carácter preferencial. El ingreso hospitalario debería ser considerado siempre que el estado clínico del paciente se deteriore, la fiebre persista, ante el desarrollo de infecciones subsecuentes graves o efectos adversos, o si el ingreso es requerido por el paciente, familiar o persona encargada de su cuidado.

Pautas recomendadas	
Antibióticos	Dosis
Ciprofloxacina +	750 mg/8-12 horas
Amoxicilina/ácido clavulánico	500 - 875 mg/8h
Ciprofloxacina +	750 mg/8-12 horas
Clindamicina	600 mg/6 horas
Pautas alternativas	
Ciprofloxacina + Cefalosporinas de 1 ^a o 2 ^a	
Ciprofloxacina + Amoxicilina (dosis altas)	
Levofloxacina o Moxifloxacina	

Tabla 2. Pautas de tratamiento antibiótico por vía oral

8. Conclusiones

Lejos de ser capaces de poder sacar conclusiones o mediar en la controversia entre evidencia y opinión, a falta de evidencia científica rotunda, un gran número de expertos considera que siendo exquisitamente estrictos y prudentes en la selección de los pacientes y con una infraestructura suficiente se puede plantear el tratamiento ambulatorio por vía oral a determinados pacientes con "neutropenia febril de bajo riesgo". Esta corriente de opinión ha originado que algunas unidades oncológicas la practiquen de una forma más o menos reglada. Creemos que su uso debería estar sujeto a un programa sistematizado con un equipo humano y unas infraestructuras adecuadas. Son necesarios estudios con suficiente potencia estadística que confirmen esta opinión. Además, en nuestro medio es necesario tener en cuenta los patrones de resistencia antes referidos.

Por último, se necesita probar otras pautas terapéuticas como la asociación de quinolonas con cefalosporinas de 1ª ó 2ª generación que aportaría un espectro antibacteriano similar pero probablemente con mejor tolerancia, quinolonas con amoxicilina a dosis elevadas para intentar mejorar la actividad frente a *Streptococcus viridans* resistente a penicilina así como el uso de nuevas quinolonas como la levofloxacina y la moxifloxacina, que por su mejor actividad frente a cocos gram positivos, y en el caso de la moxifloxacina frente a anaerobios, podrían ser una alternativa como monoterapia.

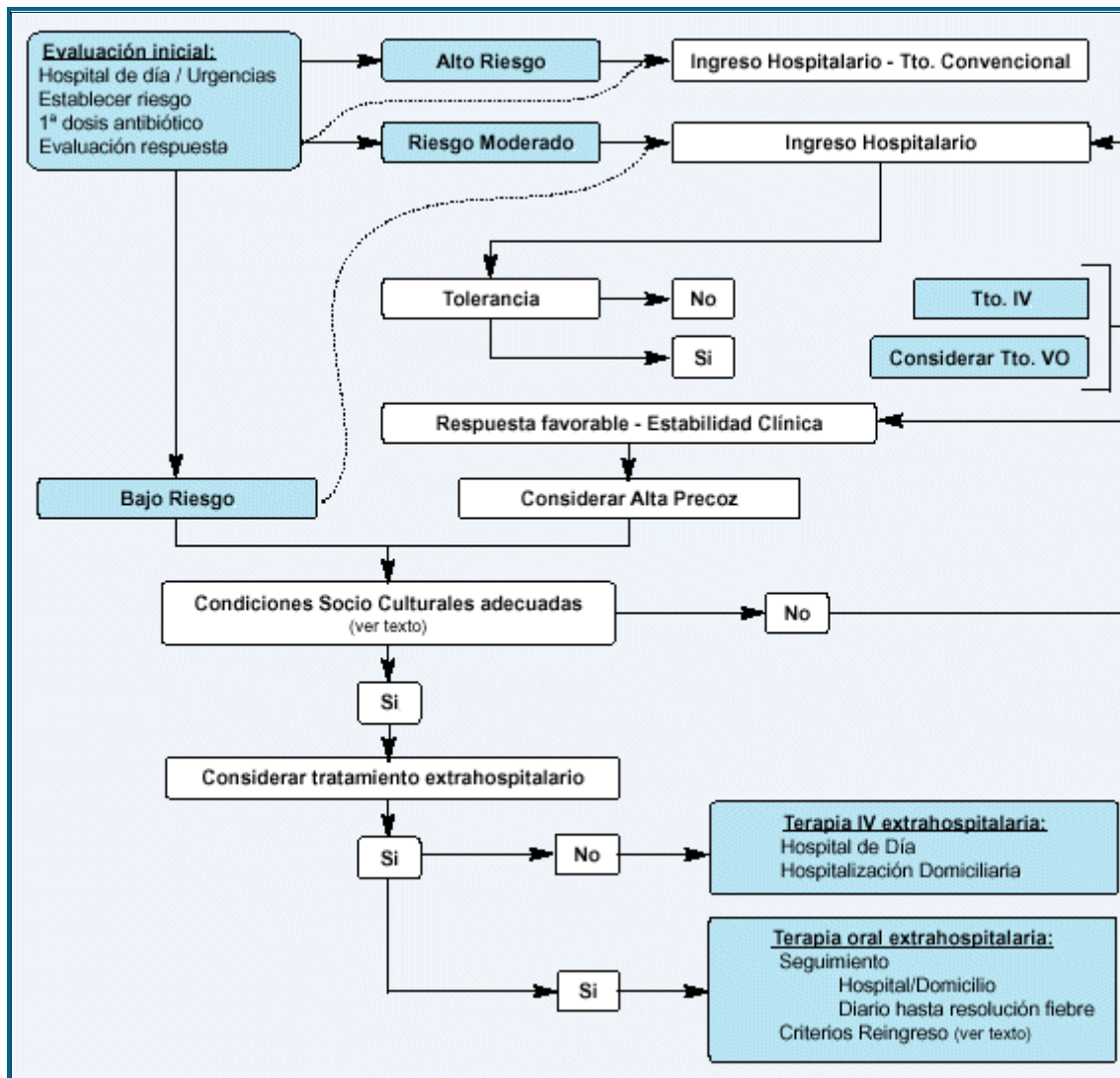


Figura 1. Algoritmo de decisión

9. Bibliografía

- Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Arch Intern Med 1988; 148: 2501-68.
 - Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assesment in cancer patients with fever and neutropenia. A prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992; 10: 316-22.
 - Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. J Clin Oncol 2000; 18: 1012-9.
 - Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gata H. Oral versus intravenous antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999; 341: 312-8.
 - Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for lowrisk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999; 341: 305-11.
 - Malik IA, Kaham WA, Karim M, et al. Feasibility of out-patient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. Am J Med 1995; 98: 224-31.
 - Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low risk neutropenic patients with cancer. Cancer 1993; 71: 3640-6.
 - Rolston K, Rubenstein E, Elting L, Escalante C, Manzullo E, Bodey GP. Ambulatory management of febrile episodes in low-risk neutropenic patients. Programs and proceedings of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (abstract). San Francisco, CA, 1995: 333.
 - Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, et al. Out-patient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. Cancer 1999; 85: 213-9.
 - Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, Tanaka C, Ginani VC, Seber A. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. Med Pediatr Oncol 2000; 34: 87-91.
 - Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al . Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. Cancer 1999; 86: 126-34.
- Revisiónes específicas y editoriales de interés**
- Karthaus M, Carratalá J, Jürgens H, Ganser A. New strategies in the treatment of infectious complications in haematology and oncology: Is there a role for out-patient antibiotic treatment of febrile neutropenia? Chemotherapy 1998; 44: 427-35.
 - Rolston K. New trends in patient management: Risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. Clin Infect Dis 1999; 29: 515-21.
 - Finberg RW, Talcott JA. Fever and neutropenia
 - How to use a new treatment strategy. N Engl J Med 1999; 341: 362-3.

Página WEB de la National Comprehensive Cancer Network .- <http://www.nccn.org/>

Infecciones en el paciente neutropénico

Prevención de la infección bacteriana y fúngica en los pacientes neutropénicos con cáncer

1. Introducción

Las infecciones bacterianas y fúngicas continúan siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer y neutropenia secundaria a quimioterapia. En este apartado revisaremos las medidas para prevenir tales infecciones, que se dirigen principalmente a disminuir la adquisición de nuevos patógenos (alimentos, agua, aire, contactos con personal sanitario, etc) y suprimir o modular la flora endógena del paciente. Las estrategias para mejorar las defensas por inmunización activa o pasiva o acelerar la recuperación de la neutropenia mediante factores de crecimiento se comentan en otros apartados de este capítulo.

2. Medidas generales de prevención

El lavado cuidadoso de manos es una medida preventiva fundamental y se debe realizar de forma obligatoria tanto por parte del personal sanitario como de los familiares, antes y después del contacto con el enfermo, utilizando un jabón antiséptico o un desinfectante como la clorhexidina. Los pacientes deben seguir una higiene corporal rigurosa. Para la profilaxis de la enfermedad periodontal puede ser útil la aplicación de gel dental de clorhexidina. En forma de lavados orales, la clorhexidina, se puede utilizar en los pacientes con mucositis, con la finalidad de reducir la colonización orofaríngea por estreptococos y hongos. La comida administrada a los pacientes debe contener una baja carga microbiana. Los alimentos deben ser cocinados, evitando ensaladas, verduras y fruta fresca, así como quesos, yogures y otros productos frescos. El agua para consumo debe ser mineral embotellada. Se debe evitar la presencia en la habitación de plantas o flores y de un número de visitantes excesivo dado que pueden aumentar la flora microbiana ambiental. Es importante asegurar un adecuado estado nutricional, administrando suplementos proteicos, nutrición enteral o parenteral siempre que sea necesario. Las manipulaciones de catéteres venosos o sondas urinarias se deben realizar extremando las medidas de asepsia.

3. Medidas de aislamiento

El tipo de aislamiento más adecuado para tratar a los pacientes neutropénicos con cáncer sigue siendo motivo de controversia. La duración e intensidad de la neutropenia, el grado de mucositis secundaria a la quimioterapia, el tipo de cáncer, la existencia o no de trasplante de médula ósea (TMO), así como otros factores, definen distintas poblaciones de riesgo que no deben ser manejadas obligatoriamente siguiendo la misma modalidad de aislamiento. La habitación de flujo laminar es el sistema de aislamiento más eficaz. El aire entra en la habitación a través de filtros HEPA que tienen la capacidad de eliminar las partículas mayores de 0,3 mm de diámetro. De este modo se eliminan las bacterias y esporas de hongos. El aire circula en forma de láminas unidireccionales y sin formar turbulencias. Este sistema proporciona un aire prácticamente estéril que se renueva constantemente. Sin embargo, para que esta técnica sea realmente útil es necesario que todo el material que se introduce en la habitación sea previamente esterilizado. El personal sanitario, trabajadores de la limpieza y todas las visitas deben llevar mascarilla, gorro, guantes, polainas y ropa estéril. Es también importante que el agua y los alimentos para consumo sean prácticamente estériles. El conjunto

de todas estas medidas se conoce como aislamiento protector total y se ha demostrado que es bastante útil para reducir las infecciones transmitidas por vía aérea, en particular por *Aspergillus spp.*. El efecto beneficioso se ha documentado principalmente en los pacientes receptores de un TMO alogénico, que desarrollan una neutropenia profunda y de larga duración. Los principales inconvenientes del aislamiento protector total son su enorme coste económico y la difícil tolerancia por parte de los pacientes. En la actualidad, estas medidas de aislamiento extremo, sólo estarían justificadas en pacientes muy seleccionados, con una neutropenia prolongada y sometidos a un TMO de alto riesgo. En la práctica, en muchos centros, la mayoría de pacientes neutropénicos son tratados en habitaciones individuales con medidas simples de aislamiento.

4. Profilaxis antibacteriana

Descontaminación intestinal selectiva

En los pacientes neutropénicos con cáncer la mayoría de episodios febriles son de naturaleza infecciosa y aproximadamente el 20% se acompañan de bacteriemia. En alrededor de la mitad de los casos la bacteriemia es de origen endógeno y está producida fundamentalmente por bacilos gramnegativos residentes en el tracto gastrointestinal.

Desde finales de la década de 1960 se han utilizado diferentes estrategias para prevenir la bacteriemia endógena. Inicialmente se utilizaron distintas combinaciones de antibióticos orales no absorbibles, complementadas con medidas de aislamiento más o menos estrictas. Las pautas más utilizadas incluían la administración oral de un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina o neomicina), vancomicina y un antifúngico (nistatina o anfotericina B). Estas combinaciones de antibióticos eran bastante complicadas de administrar y muy mal toleradas por los pacientes, que con frecuencia no seguían de forma correcta el tratamiento, por lo que su uso fue progresivamente abandonado.

A principios de la década de 1970 se desarrolló el concepto de "descontaminación intestinal selectiva", basado en la utilización de fármacos capaces de eliminar la flora aeróbica gramnegativa preservando la flora anaeróbica comensal del colon, por su beneficioso papel protector frente a la colonización por microorganismos potencialmente patógenos.

A finales de los años 1970 se generalizó la utilización de trimetoprima-sulfametoxazol después de que se observase una reducción significativa del número de infecciones bacterianas en los niños con leucemia linfática que recibían dicho fármaco como profilaxis primaria de la neumonía por *Pneumocystis carinii*. Sin embargo, con el tiempo se hicieron evidentes distintos inconvenientes que han limitado de forma importante su utilidad y que incluyen: aparición de resistencias, falta de actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, desarrollo de rash cutáneo en un número no despreciable de pacientes, y un posible efecto negativo sobre la mielo-poyesis por antagonismo del ácido fólico.

Papel de las fluoroquinolonas

En la última década, las fluoroquinolonas se han convertido en los fármacos utilizados con mayor frecuencia para la descontaminación intestinal selectiva, desplazando a trimetoprima-sulfametoxazol en la mayoría de los centros. Las características que hacen a las quinolonas una opción especialmente atractiva incluyen: una buena actividad bactericida frente a enterobacterias y *P. aeruginosa*, con una mínima acción frente anaerobios, resistencia bacteriana no mediada por plásmidos, una vida media prolongada, un alto índice terapéutico, una buena tolerancia y la posibilidad de administración oral.

La profilaxis oral con fluoroquinolonas ha disminuido de forma notable la incidencia de infecciones por bacilos gramnegativos. Un metaanálisis reciente de 14 estudios que incluyen un total de 1239 pacientes, ha demostrado que la incidencia de bacteriemia gramnegativa fue significativamente menor en los pacientes que recibieron profilaxis con quinolonas que en los pacientes que no recibieron dichos fármacos; 1,9% frente a 15,9% ($p < 0.001$) (Tabla 1). Sin

embargo, no se apreciaron diferencias significativas en los porcentajes de pacientes que desarrollaron fiebre durante el período de neutropenia, bacteriemia por grampositivos, ni tampoco en la mortalidad por causa infecciosa.

Profilaxis con quinolonas en los pacientes neutropénicos con cáncer. Metaanálisis de 14 estudios comparativos (1.239 pacientes)			
	Quinolonas %	Controles %	P
Fiebre	65	72,5	0,02
Bacteriemia			
Gramnegativa	1,9	15,9	<0,001
Grampositiva	18,1	16,9	0,6
Mortalidad	4,4	5,3	0,4

Tabla 1.

En algunos estudios se ha señalado que la profilaxis con fluoroquinolonas constituye un factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia grampositiva, en particular por estreptococos del grupo *viridans*. Para intentar evitar estas infecciones, que en alrededor del 10% de los casos se pueden acompañar de complicaciones graves (shock, distres respiratorio, etc), se han estudiado distintas combinaciones de quinolonas y agentes activos frente a grampositivos. Un metaanálisis de seis estudios aleatorizados ha constatado una disminución significativa de la bacteriemia grampositiva en los pacientes que recibieron profilaxis con dichas combinaciones en comparación con los que recibieron sólo quinolonas; 18,9% frente a 33,8% ($p < 0.001$) (Tabla 2). Los antimicrobianos que se han utilizado con mayor frecuencia asociados a las fluoroquinolonas son la penicilina, la amoxicilina y los macrólidos, en particular roxitromicina. Una limitación importante para el uso rutinario de estas asociaciones es que en la actualidad los estreptococos del grupo *viridans* son con bastante frecuencia resistentes a la penicilina (también en mayor o menor medida a los otros antibióticos betalactámicos) y a los macrólidos.

Profilaxis con quinolonas y agentes activos frente a grampositivos en los pacientes neutropénicos con cáncer. Metaanálisis de 6 estudios comparativos (957 pacientes)			
	Quinolonas + Agentes activos frente a grampositivos %	Controles %	P
Fiebre	72,8	76,1	0,2
Bacteriemia			
Gramnegativa	4	5	0,5
Grampositiva	18,9	33,8	<0,001
Mortalidad	4	5,2	0,3

Tabla 2.

En los últimos años, se ha observado la aparición de infecciones por cepas de *Escherichia coli* resistentes a las quinolonas. Este hecho obedece probablemente a varios factores, entre los que se incluyen el importante consumo de quinolonas en nuestra comunidad y el uso en veterinaria, con frecuencia indiscriminado, de enrofloxacin en las granjas de animales, en especial en pollos. En este contexto, en la población de pacientes neutropénicos con cáncer, el uso profiláctico de fluoroquinolonas en los distintos periodos de aplasia secundarios a los ciclos de quimioterapia, favorece la selección de mutantes de *E. coli* preexistentes en el tracto gastrointestinal.

Los problemas derivados del uso de quinolonas (predisposición a la infección por grampositivos, aparición de infecciones por bacilos gramnegativos resistentes) junto a la falta de un claro efecto beneficioso sobre la mortalidad infecciosa, hacen que su papel actual en las pautas de profilaxis sea motivo de controversia y que en algunos hospitales se haya abandonado su empleo. Sin embargo, es necesario señalar que no existen todavía estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego, que permitan definir de forma concluyente si la profilaxis con fluoroquinolonas es todavía útil o no en la actualidad.

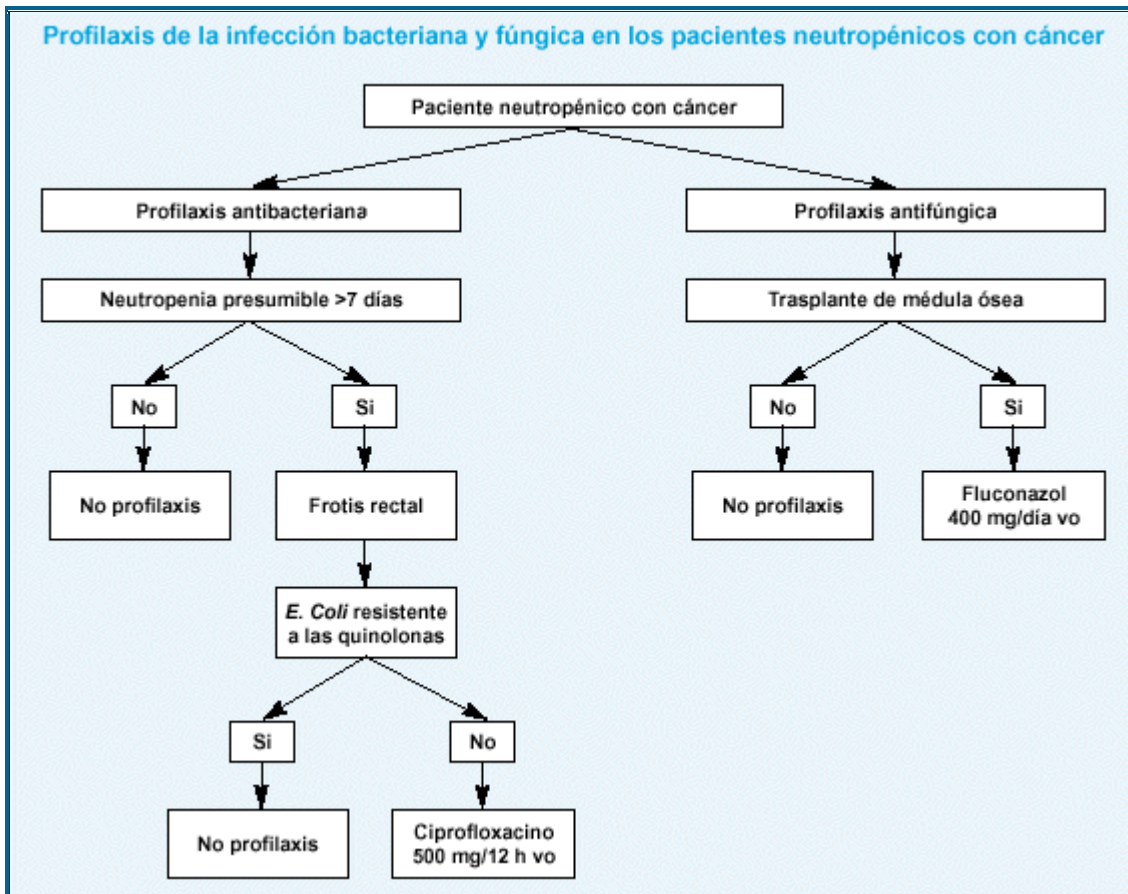
En un estudio retrospectivo, realizado en nuestro país, que incluía pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas, se comparó un grupo control histórico que recibió profilaxis con norfloxacino con otro de similares características que no recibió dicho fármaco, tras abandonarse la política de profilaxis rutinaria. No se observaron diferencias significativas en los porcentajes de pacientes que desarrollaron fiebre o bacteriemia en general, ni tampoco en la mortalidad por causa infecciosa. Sin embargo, la bacteriemia por *E. coli* fue más frecuente en aquellos pacientes que no recibieron profilaxis con norfloxacino; 1% frente a 10% ($p = 0.05$).

En la actualidad y a la espera de estudios concluyentes, los hospitales donde se continúe empleando la profilaxis con fluoroquinolonas deberían determinar el porcentaje de sus pacientes neutropénicos que desarrollan bacteriemia por *E. coli*. El empleo de fluoroquinolonas debería ser abandonado cuando dicho porcentaje sea igual o superior al 10%-20%, que son las cifras esperadas cuando no se sigue ningún tipo de profilaxis.

En la práctica es recomendable realizar un frotis rectal antes de iniciar la quimioterapia (Algoritmo 1). No estaría indicada la profilaxis con quinolonas cuando se constata que el paciente está colonizado por una cepa de *E. coli* resistente. En los restantes casos es importante evitar un uso más prolongado del necesario de la profilaxis, que se debería iniciar unos cinco o seis días antes del inicio presumible de la neutropenia y suspenderse al recuperar la cifra de granulocitos ($>500/\mu\text{l}$) o al instaurar un tratamiento antibiótico empírico por un episodio febril. En cuanto a la fluoroquinolona indicada, los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) favorecen el uso de ciprofloxacino frente a norfloxacino, por su mayor eficacia para prevenir el desarrollo de episodios febriles e infecciones microbiológicamente documentadas.

5. Profilaxis antifúngica

Las infecciones fúngicas sistémicas constituyen una de las complicaciones que comportan una mortalidad más elevada en los pacientes con cáncer, a pesar de un tratamiento adecuado. La neutropenia profunda y prolongada es el principal factor de riesgo. Otros factores predisponentes incluyen: el uso de antibióticos de amplio espectro, los corticosteroides, los catéteres venosos centrales, el tipo de quimioterapia y la situación de la enfermedad de base. La profilaxis antifúngica se dirige principalmente a la prevención de las infecciones causadas por *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*, que continúan siendo los principales organismos responsables de las infecciones sistémicas (Tabla 3).



Algoritmo 1

Antifúngicos orales no absorbibles

Los antifúngicos no absorbibles que se han utilizado por vía oral incluyen polienos, como la nistatina y la anfotericina B. La nistatina oral, a dosis altas (30 X 10⁶ UI), se ha mostrado eficaz para prevenir la candidiasis superficial. La anfotericina B, en suspensión oral, a dosis de 1,5 a 2 gramos al día, también puede reducir la incidencia de infecciones superficiales y la colonización por *Candida*. El principal inconveniente de la administración oral de dichos antifúngicos es su incapacidad para prevenir la candidiasis sistémica y las infecciones por *Aspergillus spp.* Estos fármacos tienen además un sabor desagradable y producen náuseas, que hacen difícil su tolerancia y el cumplimiento por parte de los pacientes.

Azoles

El miconazol intravenoso y el ketoconazol oral fueron los primeros azoles empleados por vía sistémica que se mostraron útiles para reducir la colonización y las infecciones superficiales por *Candida*. La toxicidad del miconazol intravenoso supone un inconveniente muy importante para su uso. La utilización del ketoconazol también está limitada por sus efectos secundarios (ginecomastia, hipoadrenalismo, hepatotoxicidad) y su potencial antagonismo con la anfotericina B.

La introducción del fluconazol supuso un notable avance por su escasa toxicidad y comodidad de administración. En estudios aleatorizados, controlados con placebo, se ha demostrado la eficacia del fluconazol para reducir la colonización por *Candida* (de alrededor del 70% al 30%) y la candidiasis superficial. Sin embargo, en los pacientes no sometidos a TMO no se ha podido demostrar una disminución de la incidencia de las infecciones fúngicas invasivas (tanto por *Candida* como *Aspergillus*) ni de la mortalidad. Por contra, diversos estudios prospectivos que han evaluado la utilidad de la profilaxis con fluconazol en los receptores de

TMO, sí han demostrado su efecto beneficioso para reducir la frecuencia de candidiasis sistémica y la mortalidad derivada de tales infecciones. Los inconvenientes más importantes del fluconazol son su falta de actividad terapéutica contra las distintas especies de *Aspergillus* y que su empleo se ha relacionado con el incremento de infecciones por *Candida*, producidas por cepas resistentes o con sensibilidad disminuida, en particular de *Candida krusei* o *Candida glabrata*.

La utilización profiláctica del itraconazol es atractiva por su actividad frente a *Aspergillus spp.* Sin embargo, su presentación en forma de cápsulas tiene como inconvenientes más importantes la mala tolerancia y su absorción gastrointestinal errática, que puede verse agravada por la presencia de mucositis. La interacción del itraconazol con la ciclosporina A debe ser tenida en cuenta en los pacientes con TMO. A la luz de los estudios publicados, la eficacia del itraconazol en cápsulas para la prevención de las infecciones invasivas por *Candida spp.* o *Aspergillus spp.* es controvertida. La nueva formulación de itraconazol, suspendido en una solución de ciclodextrina, ofrece la ventaja de aumentar de forma notable la biodisponibilidad del fármaco. En este sentido, dos estudios aleatorizados recientes han demostrado que la solución oral de itraconazol, a dosis de 2,5 mg/kg cada 12 horas, resulta eficaz en comparación con la anfotericina B oral y el placebo para reducir la incidencia de infecciones superficiales e invasivas por *Candida*. En el estudio doble ciego que comparaba la solución de itraconazol con la anfotericina B oral, se constató un menor consumo de anfotericina B intravenosa en el grupo de pacientes que recibieron itraconazol. Se observó también una tendencia a una menor incidencia de aspergilosis invasiva, aunque sin llegar a la significación estadística. Los niveles plasmáticos de itraconazol, después de una semana de utilización en forma de solución, se consideraron adecuados en el 80% de los pacientes.

Anfotericina B

El empleo de anfotericina B mediante un spray nasal reduce la colonización por *Aspergillus spp.*, pero un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 199 pacientes con leucemia aguda, no demostró que fuera útil para prevenir la aspergilosis invasiva.

La administración de anfotericina B inhalada en aerosol teóricamente permitiría obtener unas concentraciones más elevadas en el tracto respiratorio. No obstante muchos aspectos de su distribución pulmonar y farmacocinética no son conocidos todavía suficientemente y los estudios que han evaluado su utilidad ofrecen resultados contradictorios. La incidencia de aspergilosis pulmonar en los pacientes en que se ha utilizado, se redujo aparentemente en comparación con controles históricos. Sin embargo, los resultados de un trabajo prospectivo y aleatorizado no han podido demostrar un efecto beneficioso significativo. Además, en este estudio prospectivo, un número importante de pacientes tuvo que abandonar la profilaxis por intolerancia local.

La administración de anfotericina B inhalada en aerosol teóricamente permitiría obtener unas concentraciones más elevadas en el tracto respiratorio. No obstante muchos aspectos de su distribución pulmonar y farmacocinética no son conocidos todavía suficientemente y los estudios que han evaluado su utilidad ofrecen resultados contradictorios. La incidencia de aspergilosis pulmonar en los pacientes en que se ha utilizado, se redujo aparentemente en comparación con controles históricos. Sin embargo, los resultados de un trabajo prospectivo y aleatorizado no han podido demostrar un efecto beneficioso significativo. Además, en este estudio prospectivo, un número importante de pacientes tuvo que abandonar la profilaxis por intolerancia local.

La eficacia de la administración de anfotericina B intravenosa, a dosis bajas, es dudosa y su uso rutinario no es aconsejable. En un estudio se comparó la anfotericina B intravenosa, a dosis de 0.5 mg/Kg 3 veces por semana, con el fluconazol y no se apreció un efecto beneficioso en la prevención de las micosis sistémicas. El preparado liposomal de anfotericina B (Ambisome®) tampoco ha resultado útil, en comparación con placebo, en dos estudios recientes, con el inconveniente añadido de su importante coste económico.

Profilaxis antifúngica en los pacientes neutropénicos con cáncer	
Antifúngico	Prevención
Antifúngicos orales no absorbibles Nistatina Anfotericina B	Colonización por <i>Candida</i> Candidiasis superficial
Azoles Miconazol Ketoconazol Fluconazol en pacientes sin TMO en pacientes con TMO Itraconazol cápsulas solución	Colonización por <i>Candida</i> Candidiasis superficial Colonización por <i>Cándida</i> Candidiasis superficial Candidiasis sistémica Reducción mortalidad Colonización por <i>Candida</i> Candidiasis superficial Candidiasis sistémica
Anfotericina B spray nasal inhalada en aerosol intravenosa	Colonización por <i>Aspergillus</i> No efecto preventivo claro de la aspergilosis invasiva

Tabla 3.

TMO: Trasplante de médula osea

Conclusiones

A la luz de los estudios comentados, estaría indicada la administración de fluconazol (400 mg/día) en los pacientes con TMO (Algoritmo 1), por su eficacia para prevenir las infecciones por *Candida* y la mortalidad derivada. Hasta el momento actual, no existe ninguna profilaxis antifúngica que se haya demostrado claramente beneficiosa para prevenir las infecciones por *Aspergillus*.

Bibliografía

- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997; 25: 551-73.
- Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo and radiotherapy-induced oral mucositis- are there new strategies?. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 1095-1108.
- Kerr KG. The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 587-91.
- Vollaard EJ, Clasener HAL. Colonization resistance. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 409-14.
- Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, Concia E. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients. A meta-analysis. Clin Infect Dis 1996; 23: 795-805.
- Bow EJ, Mandell LA, Louie TJ, Feld R, Palmer M, Zee B, Pater J. Quinolone-based antibacterial chemo- prophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented grampositive activity on infectious morbidity. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Annals Intern Med 1996; 125: 183-90.
- Carratalá J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who had received prophylactic norfloxacin. Clin Infect Dis 1995; 20: 557-60.

- Carratalá J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, Dominguez MA, Gudiol F. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in fecal flora of cancer patients receiving norfloxacin prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 503-5.
- Goetzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *Brit Med J* 1997; 314: 1238-44.
- Böhme A, Karthaus M, Hoelzer D. Antifungal prophylaxis in neutropenic patients with hematologic malignancies. Is there a real benefit?. *Chemotherapy* 1999; 45: 224-32.

Infecciones en el paciente neutropénico

Infecciones en el trasplante de médula ósea

1. Introducción

En 1998 se realizaron en España 2287 trasplantes de progenitores hematopoyéticos. Treientos treinta y ocho pacientes recibieron un trasplante alogénico emparentado (de ellos 126 de médula ósea) y 84 de donante no emparentado (60 de médula ósea). El resto correspondió a trasplantes autólogos. Las enfermedades que motivaron el trasplante fueron por orden de frecuencia: tumores sólidos (869), leucemias (581), linfomas (478), mielomas (240), síndromes mielodisplásicos (33), anemia aplásica (24), anomalías congénitas (18) y una miscelánea de procesos (44).

La infección es una causa principal de morbi-mortalidad en los pacientes sometidos a cualquier tipo de trasplante, tanto en el período peritransplante como a medio y largo plazo. La causa subyacente a las infecciones de estos pacientes es la inmunodepresión sumatoria que produce la propia enfermedad neoplásica de base, el acondicionamiento para recibir el trasplante, el tratamiento del rechazo y de la enfermedad del injerto contra el receptor (EICH). Otros factores a tener en cuenta son el tipo de trasplante, ya sea emparentado o no, con mayor o menor grado de histocompatibilidad, y/o deplecionado de linfocitos T; sin olvidar el riesgo de infección inherente a las instrumentaciones hospitalarias a que se ven sometidos los pacientes.

El empleo de unas pautas de profilaxis de las infecciones, aunque con rasgos diferenciales de unos centros a otros, y el uso de factores estimulantes de colonias leucocitarias, han permitido una mayor agresividad en las pautas de acondicionamiento. A la hora de valorar el riesgo de infección de un paciente habrá que tener en cuenta todos estos factores implicados en el tipo y en la profundidad de la inmunosupresión, que favorecerán la presencia de uno u otro microorganismo.

Aunque es difícil comparar series de pacientes entre ellas, debido a la diversidad de procedimientos, profilaxis y pautas terapéuticas empleadas, en general, los trasplantes autólogos suelen cursar con una fase de profunda neutropenia que no suele durar más de 12 días, período durante el cual el mayor riesgo de infección lo constituyen las propias bacterias y hongos endógenos del paciente. La mortalidad por infección en este tipo de trasplante es prácticamente nula (<2%).

En el polo opuesto están los alotrasplantes de médula ósea, en los que la fase inicial de neutropenia suele ser más prolongada (aproximadamente de un mes). Este período viene seguido de una fase de meses de duración, en la que existe una profunda inmunodepresión celular T ocasionada por el uso de corticoides y ciclosporina para evitar el rechazo y la propia EICH. Posteriormente existe una fase tardía de duración incierta en que el riesgo de infección viene fundamentalmente condicionado por la pérdida de la memoria inmunológica como consecuencia de la inmunosupresión linfocitaria acumulada. En la figura 1 se esquematiza el tipo de infección en relación al período cronológico del trasplante. Este es un enfoque simplista de los defectos inmunológicos acumulados durante el trasplante de médula ósea, pero tiene un indudable interés para un manejo práctico del paciente desde el punto de vista de las infecciones.

2. Complicaciones infecciosas en el período postrasplante inmediato.

Esta es una fase de profunda neutropenia que dura entre 2 y 4 semanas. En este período el paciente tiene un recuento absoluto de neutrófilos de 0/ml. Hasta un 25% de las infecciones que se producen durante el trasplante acontecen en este momento, siendo la fase con mayor riesgo de muerte por infección. Las infecciones bacterianas y fúngicas favorecidas por la neutropenia se discuten en otros apartados de éste capítulo. En cuanto a las infecciones víricas, debe destacarse que en esta fase inicial se ha documentado hasta un 80% de reactivaciones del virus del herpes simple en los pacientes previamente seropositivos. Esta erupción herpética es atípica por cuanto no siempre presenta las clásicas lesiones periorificiales. Asienta sobre una mucosa oral previamente dañada, empeorando la mucositis y facilitando la diseminación de microorganismos colonizantes. Su elevada frecuencia es debida a que la máxima pérdida de la respuesta linfocitaria frente al VHS se produce dentro de las primeras 4 semanas postrasplante.

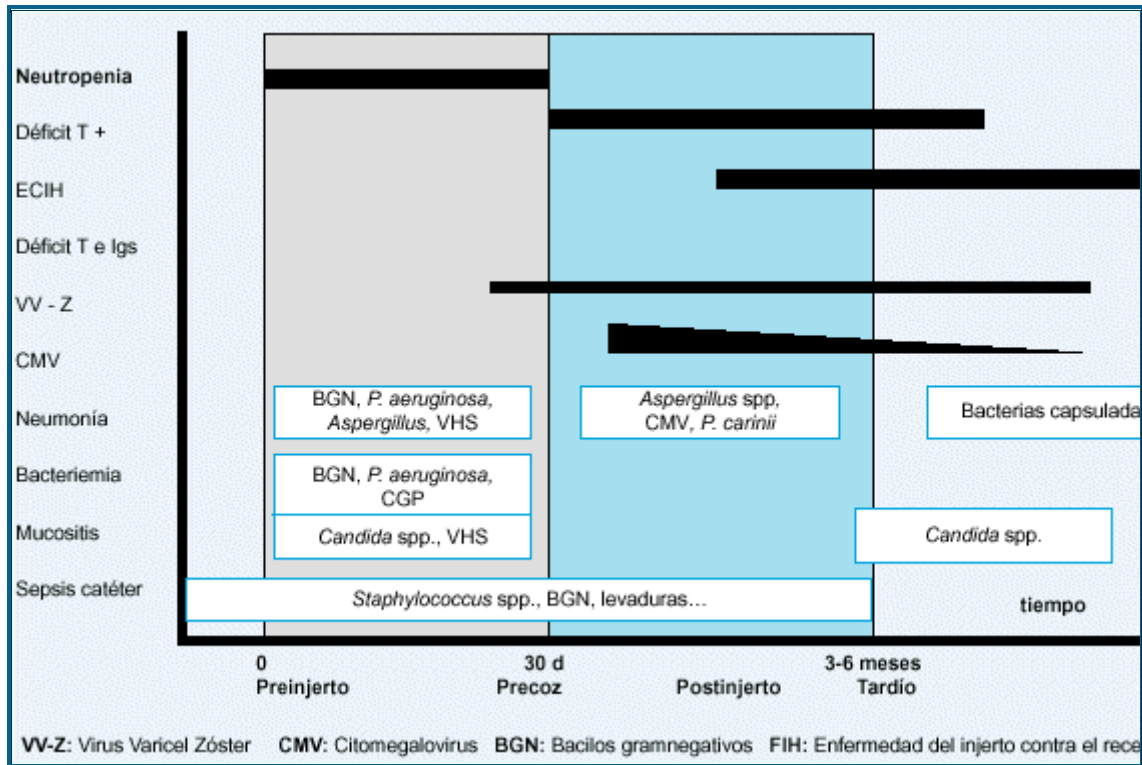


Figura 1. Cronología de las infecciones y agentes etiológicos según el déficit inmunitario en el trasplante de médula ósea.

El manejo convencional de las distintas infecciones de este período, se expone en distintos apartados a lo largo del capítulo. De forma adicional, se han diseñado diferentes estrategias para evitar la morbimortalidad que comporta esta fase inicial del trasplante, hasta que el injerto funciona, tales como el uso de factores mielopoyéticos, el empleo de regímenes de acondicionamiento altamente inmunosupresivos pero no mieloablativos (minitrasplantes) y la utilización de progenitores CD34.

3. Complicaciones infecciosas en el período postinjerto precoz.

En esta fase el riesgo de infección viene condicionado por el balance inmunitario que se establece entre la capacidad de recuperación inmunológica del injerto por un lado, y el tratamiento del rechazo y la presencia de ECIH y su tratamiento, por el otro. El principal defecto inmunitario lo constituye la incapacidad de los linfocitos T de reconocer a antígenos y responder a mitógenos. Por tanto los principales ágentes causales de infección serán los que precisan de la inmunidad celular para su control: virus, hongos, protozoos y algunas bacterias intracelulares. El principal riesgo de infección se centra entre el día 50 y el 100 del trasplante, período en el cual la inmunidad del injerto es incapaz de sustituir completamente a la

desaparecida inmunidad del paciente. La presencia de ECIH retrasa la recuperación inmunológica a la vez que favorece las infecciones al afectar estructuras epiteliales y mucosas. El agente infeccioso más importante de esta fase es el CMV. En ausencia de profilaxis antivírica, aproximadamente el 70% de los pacientes seropositivos y entre el 25-40% de los seronegativos desarrollaban enfermedad entre los días 30 y 100 postrasplante. El CMV, por sí solo, causaba el 15-20 % de la mortalidad del trasplante, lo cual ha provocado el desarrollo de múltiples estrategias de prevención (Tabla 1) .

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad por CMV son múltiples: fiebre, leucopenia i/o trombopenia, ulceraciones gastro intestinales, hepatitis y neumonitis. Son raras, en comparación con otras situaciones de inmunosupresión, la afectación retiniana y del sistema nervioso. La neumonía por CMV es la manifestación más grave, que sin tratamiento acarrea una mortalidad del 90% y con tratamiento entre el 30-50%. El diagnóstico de la enfermedad por CMV se basa en la demostración del virus o de partículas virales y de la lesión histológica causadas por éste. A nivel pulmonar, la presencia de CMV o de sus antígenos en el BAL/BAS tiene un valor predictivo positivo muy alto (>90%) de neumonía viral en este contexto. No obstante el CMV es sólo la causa del 30-40% de las neumonitis intersticiales en este período del trasplante.

Otras infecciones virales también tienen importancia en el período postrasplante. Éstas se relacionan con brotes estacionales de la enfermedad en la comunidad, como el virus sincitial respiratorio, los virus influenza y parainfluenza, los rinovirus, las gastroenteritis por rotavirus y virus coxsackie, o reactivaciones, como los adenovirus, causantes de neumonía, nefritis, cistitis hemorrágica y hepatitis; con una no despreciable morbi-mortalidad. Es importante detectar estos patógenos a fin de valorar la indicación de algún tratamiento específico y adoptar las medidas de aislamiento pertinentes para evitar brotes infecciosos dentro de las unidades que asisten a estos pacientes inmunodeprimidos.

En los últimos años se han documentado, por técnicas de biología molecular, reactivaciones del virus herpes simple 6 en un amplio período de tiempo postrasplante. Estas reactivaciones suelen ser asintomáticas, aunque algún paciente puede presentar fiebre y rash maculopapuloso coincidiendo en el tiempo. Igualmente se han descrito casos puntuales de mielosupresión, neumonitis y/o encefalitis probablemente debidas al virus herpes 6.

En este período de recuperación leucocitaria con vuelta a la normalidad de la respuesta inflamatoria tisular, se tornan aparentes las manifestaciones clínicas de la candidiasis hepatoesplénica crónica con abscesos por toda la economía, principalmente hígado, bazo, riñón y pulmón. El diagnóstico se basa en la demostración de la invasión tisular por el hongo. No obstante, la detección de los abscesos por las técnicas de imagen (Ecografía, TC y/o RM) junto al contexto epidemiológico y una candidemia previa son suficientes para establecer el diagnóstico.

Otras infecciones que pueden presentarse durante este período son la neumonía por *P. carinii* y la toxoplasmosis.

Profilaxis		
Medida	Dosis	Duración
Herpes simple: Aciclovir	250 mg/m ² /12 h/ev o 200 mg/12h/or	2 ^o -30 ^o día postrasplante
Herpes zóster: Aciclovir Inmunoglobulinas post-exposición	400 mg/5 veces/día/oral	30 ^o día - 6 meses "
Citomegalovirus: Productos seronegativos y/0 derivados sin leucocitos en pacientes seronegativos		

Ganciclovir profiláctico	5 mg/kg/12h/ev 5 mg/kg/día/ev	0-7º día 7º-100 día
Ganciclovir anticipativo	5 mg/kg/12h/ev 5 mg/kg/día/ev	detección replicación-7º día 7º día - 21º día

Tabla 1. Profilaxis de las infecciones virales en los pacientes con un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico.

4. Complicaciones infecciosas del período postinjerto tardío

Se considera a partir del día 100 del trasplante y puede durar toda la vida. La inmunodepresión viene condicionada por la recuperación inmunitaria que permite el implante (que nunca es completa hasta el año del trasplante) y la presencia en mayor o menor grado de ECIH crónica. En ausencia de ECIH crónica (aproximadamente entre la mitad y 2/3 partes de los casos), la infección es inusual.

La ECIH crónica condiciona un estado parecido a un trastorno autoinmune con atrofia y fibrosis de la piel, mucosa oral, glándulas salivares y la participación de diversos órganos como el hígado, el intestino y el pulmón. Las ulceraciones y mala cicatrización de las heridas permiten la invasión por microorganismos de la flora colonizante. Además se ha demostrado una asplenia funcional con la consiguiente hipogammaglobulinemia. Las infecciones que ocurren durante este período son consecuencia de la alteración de tegumentos y de los trastornos de la inmunidad humoral y celular. Las infecciones se localizan preferentemente a nivel de la piel, del tracto respiratorio superior y de los pulmones.

Es muy frecuente la reactivación del virus varicela-zóster, entre el 17 y el 50% de los trasplantados. Independientemente de la historia previa de varicela, en un 15% de ocasiones la infección es diseminada pudiendo afectar diversos órganos como pulmón e hígado. En esta circunstancia la infección tiene una considerable mortalidad.

En este período son frecuentes las infecciones bacterianas por bacterias encapsuladas (neumococo, *H. influenzae* y meningococo) favorecidas por el déficit humoral y la falta de opsonización de los pacientes con ECIH crónica. La infección fúngica de mucosas es frecuente, no obstante es infrecuente su diseminación.

5. Profilaxis y tratamiento de las infecciones víricas

Los virus del grupo herpes y los virus respiratorios son los principales causantes de infección viral en los pacientes trasplantados de médula. La enfermedad por virus herpéticos suele corresponder a una reactivación en los pacientes seropositivos. La primoinfección, especialmente por CMV, da lugar a una enfermedad grave en pacientes seronegativos que reciben un implante o productos hemáticos de un donante seropositivo. El herpes simple causa enfermedad principalmente en el primer mes postrasplante, mientras que el CMV tiene su mayor incidencia entre los días 30 y 100 y el virus varicela-zóster posteriormente. Las virasis respiratorias suelen acontecer en relación con brotes estacionales de la enfermedad. Para la profilaxis de las infecciones respiratorias virales es importante evitar el contagio por exposición a partir de pacientes infectados o portadores en período de incubación. Esto es importante tenerlo presente principalmente en invierno-primavera, épocas del año donde éstas virasis son prevalentes. No existe una terapia específica disponible para los adenovirus. La ribavirina endovenosa o inhalada ha sido eficaz en casos aislados. En algunos centros se administra ribavirina al primer aislamiento de adenovirus, sin que existan trabajos prospectivos que apoyen esta estrategia. El virus sincitial respiratorio causa una mortalidad del 80% en los pacientes con neumonía no tratados. El cuadro típicamente comienza como una virasis de vías altas. Sin tratamiento el paciente presenta tos progresiva, fiebre elevada, disnea e infiltrados intersticiales en la placa de tórax. La presencia de síntomas respiratorios altos, como otalgia y/o sinusitis, ayuda a diferenciar el cuadro de la neumonía por CMV. El diagnóstico consiste en

demostrar el virus o sus antígenos en alguna secreción respiratoria. Aunque no hay estudios controlados, el tratamiento consiste en administrar ribavirina inhalada a la concentración de 20 mg/ml, de 18 a 20 horas/día con o sin inmunoglobulinas a días alternos. La amantadina se utiliza para el tratamiento de la gripe con resultados dispares, y sólo es eficaz ante el virus influenza A. El zanamivir de reciente introducción para profilaxis y/o tratamiento anticipativo de la gripe puede tener un interés práctico pero aún no se ha demostrado su utilidad en esta población.

La profilaxis con aciclovir está plenamente justificada en los pacientes seropositivos (Tabla 1) al disminuir la reactivación del virus herpes simple de un 80% hasta un 25% dentro de los primeros tres meses del trasplante. Con ello se consigue disminuir la gravedad de las mucositis y las manifestaciones viscerales de la enfermedad. El tratamiento de la enfermedad herpética consiste en la administración de aciclovir (Tabla 2). Cuando se sospecha resistencia al aciclovir, el tratamiento de elección es el foscarnet. Para el tratamiento oral de casos leves, los análogos del aciclovir, fanciclovir y valaciclovir pueden ser una alternativa, aunque de forma controlada no se ha valorado su eficacia en esta situación.

Actualmente no está claro la conveniencia de mantener la profilaxis oral con aciclovir más allá del mes inicial, pues la profilaxis adicional durante 6 meses más reduce la incidencia de V-Z, pero no de una forma significativa con respecto a placebo y, posteriormente, la incidencia es la misma. Por otro lado, el tratamiento antiviral precoz ha disminuido la morbi-mortalidad de esta infección, tanto en la fase aguda como en la crónica postrasplante, evitando diseminaciones y afectación visceral. Postexposición a un enfermo infectado por el virus V-Z, el paciente trasplantado debe recibir inmunoglobulinas y un seguimiento estricto.

Aproximadamente, el 50% de los pacientes con neumonitis por CMV fallecen a pesar del tratamiento con ganciclovir e inmunoglobulinas. En este estado de cosas se hace imprescindible una profilaxis y/o una detección precoz del inicio de la replicación viral. El empleo de productos hemáticos seronegativos ha disminuido la incidencia de enfermedad al 3-6% en los paciente seronegativos. No obstante esta estrategia es complicada por la dificultad de encontrar donantes seronegativos. Por otro lado se consiguen resultados similares al administrar los productos hemáticos previamente filtrados sin leucocitos.

Desde el punto de vista de la profilaxis farmacológica existen diversas estrategias utilizando aciclovir y/o ganciclovir, por períodos de tiempo diferentes y administrados de forma uniforme o en forma de tratamientos anticipativos cuando se detecta el inicio de la replicación vírica (Tabla 1). A diferencia del trasplante renal, la administración de inmunoglobulinas como profilaxis en los pacientes seronegativos no ha sido eficaz para prevenir la infección por CMV.

La administración de ganciclovir como profilaxis uniforme, una vez el injerto funciona, ha conseguido reducir la infección y la enfermedad por CMV de forma significativa con respecto a placebo (0-10% vs. 24- 29%), pero con un aumento no despreciable de períodos adicionales de neutropenia (30-50%) y del riesgo relativo de infección bacteriana (RR aumentado en 4,3 veces). Además esta estrategia no se acompaña de una disminución de la mortalidad global y favorece la aparición de enfermedades tardías al suprimirse la profilaxis por falta de reconstitución inmunológica.

La administración de ganciclovir anticipativa cuando se demuestra infección ahorra los períodos de neutropenia. El problema consiste en cómo detectar de una manera fácil y fiable el inicio de la replicación viral. La detección precoz de la viremia, la excreción urinaria o salivar, o la positividad en un BAL realizado rutinariamente el día +35, como detonantes del inicio del tratamiento comportan una reducción de la incidencia de enfermedad clínica pero no detectan anticipadamente hasta un 13% de enfermedades por CMV. Para que la profilaxis farmacológica sea óptima, teniendo en cuenta la eficacia y la toxicidad, es necesario definir claramente cuándo debe establecerse. La detección de antígenos del CMV en leucocitos de sangre periférica tiene un valor predictivo positivo del 53% y negativo del 91% para detectar enfermedad citomegálica en pacientes trasplantados sin profilaxis. Además, en un estudio, todos los pacientes que desarrollaron neumonitis tenían antigenemia positiva previamente al inicio de la enfermedad, con una mediana de 10 días, y los títulos de antigenemia más

elevados correspondieron a los pacientes que desarrollaron posteriormente enfermedad. Hoy en día, la mayoría de centros basan la profilaxis farmacológica anti-CMV en un tratamiento anticipativo cuando por alguna técnica se demuestra el inicio de la replicación viral. No obstante, aún no se ha demostrado que éste sea más efectivo que la administración rutinaria endovenosa diaria de ganciclovir entre los días 30 y 100. Lo que si está claro es que con una mortalidad final igual, se consigue una mayor comodidad para el paciente y una menor toxicidad y efectos secundarios.

Una profilaxis intensiva contra el CMV disminuye su morbilidad pero retrasa de forma inversamente proporcional el restablecimiento de la inmunidad frente al mismo. Esto comporta que se observen casos de enfermedad por CMV tardía una vez se abandona la profilaxis. En un futuro deberán ensayarse otras drogas efectivas frente al CMV, con la posibilidad de administración oral y otras estrategias encaminadas a reconstituir rápidamente la inmunidad basadas en la administración de linfocitos CD8 del donante con actividad citolítica específica frente al CMV.

El tratamiento de la enfermedad por CMV consiste en la administración de ganciclovir, siendo la alternativa el foscarnet (Tabla 2). Dado que en la fisiopatología de la neumonitis por CMV se imbrican muchos factores inmunológicos, se ha asociado inmunoglobulinas al tratamiento antivírico con el fin de lograr una inmunoregulación. No obstante, existe disparidad en la literatura con respecto al tipo y dosis de inmunoglobulinas a administrar y su periodicidad.

Profilaxis		
Medida	Dosis	Duración
Herpes simple: Aciclovir	5 mg/Kg/8h/ev 10 mg/kg/8h**	7-10 días 14-21 días
Herpes zóster: Aciclovir	10 mg/kg/8h/ev	0-15 días
Citomegalovirus: Ganciclovir Foscarnet Inmunoglobulinas	5 mg/kg/12h/ev 60 mg/kg/8h/ev 400 mg/kg/ev/48 h.	2-3 semanas* 2-3 semanas* 14 días (7 dosis)*
* Posteriormente profilaxis secundaria o monitorización con tratamiento anticipativo. ** Para encefalitis y otras afecciones viscerales		

Tabla 2. Tratamiento de las infecciones virales en los pacientes con un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico.

6. Otras profilaxis del período postinjerto tardío

Antes de la introducción de la profilaxis con cotrimoxazol, la incidencia de infección por *P. carinii* era del 7%. Con la profilaxis el riesgo es prácticamente nulo. Se aconseja iniciarla 7 días antes del trasplante, interumpirla durante el período de neutropenia y reestablecerla una vez el injerto funciona hasta que el riesgo de neumonía por *P. carinii* desaparezca. Esto sucede habitualmente en un período de 6 meses pero depende de la presencia de ECIH y de la necesidad de dosis altas de esteroides e inmunodepresores. La alternativa al cotrimoxazol en los pacientes alérgicos es la pentamidina, preferentemente inhalada o endovenosa (4mg/kg /2 semanas).

La reactivación de la toxoplasmosis es rara en los pacientes trasplantados de médula ósea. En una población con una seroprevalencia de toxoplasmosis de un 70% se documentaron un 2-3% de reactivaciones. Aunque no hay estudios al respecto, extrapolando datos obtenidos de otras poblaciones de riesgo, la profilaxis para *P. carinii* con cotrimoxazol puede prevenir la reactivaciones de la toxoplasmosis.

Posteriormente a los 6 meses del trasplante, los pacientes continúan con un riesgo elevado de infecciones bacterianas por microorganismos encapsulados. Ello es debido al déficit de inmunidad humoral con hipogammaglobulinemia funcional o absoluta que se observa durante largos períodos de tiempo. Globalmente la cifra de inmunoglobulinas séricas se recupera entre los 4 y 12 meses postrasplante. Sin embargo, algunas subclases de inmunoglobulinas, como las IgA y las IgG2, pueden tardar años en recuperarse. El déficit de inmunidad celular T es también muy prolongado, caracterizándose por un aumento de la actividad celular T citotóxica en detrimento de la cooperadora. El cociente T4/T8 tiende a normalizarse al año del trasplante si no existe una ECIH activa. El déficit inmunitario B es importante con un descenso progresivo de la capacidad de respuesta de anticuerpos específicos frente a antígeno durante el primer año postrasplante. Para remediar esta situación se ha recurrido a la administración semanal de inmunoglobulinas, que si bien disminuyen el número de infecciones no alteran la mortalidad y, además, tienen un elevado coste con lo que su uso rutinario no es aceptado. La terapia antibiótica supresiva crónica con cotrimoxazol y/o penicilina oral, de dudosa eficacia no controlada, facilita la emergencia de bacterias resistentes. No obstante, esta estrategia puede considerarse en algún enfermo de alto riesgo con infecciones recurrentes. Los pacientes que están esplenectomizados son los que más pueden beneficiarse de esta profilaxis.

La inmunización activa con vacunas polivalentes no conjugadas de neumococo y *H. influenzae* tipo B es poco eficaz antes de los 12-24 meses. No obstante, la inmunización que se consigue con vacunas conjugadas, principalmente con la de *H. influenzae* B, administradas entre los 12 y 24 meses postrasplante es muy aceptable. Como consecuencia del trasplante también se pierde la protección con anticuerpos frente al toxoide tetánico, polio, parotiditis, sarampión y rubeola, entre otras. Se recomienda la revacunación con estos agentes a los 12 y 24 meses postrasplante, con lo que se consigue la seroconversión de muchos pacientes. El Grupo Europeo del Trasplante recomienda revacunar con toxoide tetánico y diftérico, con vacuna inactivada frente a la polio y gripe, y a partir del año con vacuna antineumocócica y antihemofílica. Los receptores de un trasplante de un donante que no ha completado su calendario vacunal, deben seguir un programa más intensivo de revacunación: a los 12, 14 y 16 meses. En la tabla 3 se expone la política de revacunación recomendada, tanto para los pacientes con trasplante autólogo como heterólogo de médula ósea. La vacunación oral frente a la polio con virus atenuado está contraindicada en los pacientes trasplantados y en sus familiares, por el riesgo de poliomielitis y contagios dentro del entorno del paciente. La vacuna triple vírica está contraindicada en los pacientes con EICH que continúan con tratamiento inmunosupresor.

Vacunaciones	
DTT*	A los 12 y 24 meses postrasplante
Poliomielitis**	A los 12 y 24 meses postrasplante
H.influenza B conjugada	A los 12 y 24 meses postrasplante
Antineumocócica***	A los 12 y 24 meses postrasplante
Gripe	Anual
Triple vírica****	A los 12 y 24 meses postrasplante
* La tosferina se recomienda a menores de 7 años.	
** Forma inactivada. La oral con virus atenuados está contraindicada.	
*** En un futuro la conjugada cuando esté disponible.	
**** Contraindicada en los enfermos con EICH grave en tratamiento inmunosupresor.	
DTT: Difteria, Tétanos y Tosferina	

Tabla 3. Vacunaciones recomendadas en los pacientes con un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico.

A pesar de estas estrategias de inmunización, los pacientes continúan presentando un riesgo elevado de infecciones bacterianas por neumococo y *H. influenzae*. Una estrategia a considerar es la vacunación previa de los donantes. La inmunización previa del donante se asocia a una mejor respuesta del receptor a la revacunación efectuada antes y después del

trasplante. Esta estrategia de inmunización del donante se está considerando también para prevenir las reactivaciones por el CMV y el virus varicela-zóster.

Bibliografía

- Walter EA., Bowden RA. Infection in the bone marrow transplant recipient. *Infec Dis Clin North Am* 1995; 9:823-847.
- Sable C, Donowitz GR. Infection in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 18:273-284.
- Serody JS, Shea TC. Prevention of infections in bone marrow transplant recipients. *Infec Dis Clin North Am* 1997; 11:459-477.
- Goodrich JL, Bowden RA, Fisher L, et al. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogenic marrow transplant. *Ann Intern Med* 1993; 118:173-179.
- Verdonck LF, Dekker AW, Rozemberg-Arska M, Riet van den Hoeck M. A risk-adapted approach with a short course of ganciclovir to prevent cytomegalovirus (CMV) pneumonia in CMV-seropositive recipients of allogenic bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 1997; 24:901-907.
- Reed EC, Bowden RA, Dandiker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1988; 109:783-788.
- Wood MJ. Viral infections in neutropenia. Current problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41 (Suppl D): 81-93.
- Wimbey E, Champlin RE, Englund J, et al. Combination therapy with aerolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16:393-399.
- Howard DS, Phillips GL II, Reece DE et al. Adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1494-1501.
- Molrine DC, Ambrosino DM. Immunizations in immunocompromised cancer patients. *Infections in Medicine* 1996; 13:259-280.