

LA INFECCION EN PACIENTES NEUTROPENICOS Y CON TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS

El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr Christopher Kibbler, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

INTRODUCCIÓN

A pesar del hecho de que los pacientes neutropénicos y los recipientes de trasplante de médula ósea se encuentran entre los individuos más profundamente inmunosuprimidos de la práctica clínica, la mayoría de ellos no requieren ser tratados en terapia intensiva. Aunque la sepsis y la bacteriemia son eventos comunes, el shock séptico es raro; y la mayoría de los pacientes que requieren asistencia en UTI son admitidos como consecuencia de una infección pulmonar.

Las guías más recientes definen la neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos de menos de 500 células/mm³, o menos de 1.000 células/mm³ con una disminución predecible a menos de 500 células/mm³ dentro de los próximos dos días. Existe una relación inversa entre el número de neutrófilos circulantes y el riesgo de infección (Bodey y col., 1966). Este efecto se hace aparente cuando el recuento absoluto de neutrófilos es menor de 1.000/ml. El riesgo aumenta progresivamente a medida que dicho valor disminuye por debajo de 500/ml, y todos los pacientes con un recuento de menos de 100/ml por más de tres semanas se infectan. En adición al número de neutrófilos circulantes, la duración de la neutropenia es un determinante importante de la infección. Un bajo nadir en el recuento de neutrófilos y una neutropenia prolongada (Ej.: recuento de neutrófilos de <500 células/ml por ≥10 días) son factores de riesgo mayores para el desarrollo de infección. Además de los cambios cuantitativos en el recuento de neutrófilos, las anomalías en la función fagocítica u otras deficiencias en la respuesta inmune pueden aumentar significativamente el riesgo de infección en un huésped neutropénico.

El trasplante de células progenitoras (*stem cells*) de médula ósea (TMO) es la infusión de células progenitoras hematopoyéticas desde un donante en un paciente que ha recibido quimioterapia, que habitualmente es ablativa de la médula ósea. En forma creciente el TMO es utilizado para tratar enfermedades neoplásicas, desordenes hematológicos, síndromes de inmunodeficiencia, deficiencias enzimáticas congénitas y enfermedades autoinmunes.

El TMO se clasifica como alogénico o autólogo en base al origen de las células progenitoras trasplantadas. Las células utilizadas en el TMO alogénico se obtienen de un donante distinto del recipiente del trasplante. Tales trasplantes constituyen el tratamiento más efectivo para personas con anemia aplásica severa, y ofrecen la única posibilidad curativa para personas con leucemia mieloide crónica. El donante alogénico puede ser un donante relacionado o no. El trasplante alogénico habitualmente es más exitoso cuando el donante es un mellizo idéntico o no, con una identidad absoluta HLA. Sin embargo, para los candidatos que carecen de este tipo de donante, existen bancos de donantes voluntarios. Otra fuente de células progenitoras para

candidatos alogénicos sin un mellizo HLA idéntico es otro miembro de la familia. Sin embargo, en estos casos existe un riesgo sustancial de desarrollar una enfermedad injerto versus huésped (GVHD). Estas personas también tienen un riesgo aumentado para una función subóptima del injerto y una recuperación inmunológica más retardada. Para reducir la GVHD existen técnicas destinadas a remover los linfocitos T, los principales efectores de la GVHD, desde el material proveniente del donante. Aunque los recipientes de médulas con depleción de linfocitos T tienen una menor incidencia de GVHD, también presentan un riesgo mayor de rechazo del injerto, infección por citomegalovirus, infecciones micóticas invasivas y enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada con el virus de Epstein-Barr.

Las propias células del paciente son utilizadas en el TMO autólogo. El TMO autólogo es preferible para pacientes que requieren un nivel elevado de quimioterapia ablativa medular para erradicar una enfermedad maligna subyacente, pero que tienen una médula ósea sana. El TMO autólogo también es preferible cuando el efecto inmunológico antitumor de un injerto no es beneficioso. El TMO autólogo es utilizado más frecuentemente para tratar el cáncer de mama, el linfoma no Hodgkin y la enfermedad de Hodgkin. Ni el trasplante autólogo ni el singénico confieren un riesgo para la enfermedad crónica GVHD.

Recientemente, los centros médicos han comenzado a almacenar células madre hematopoyéticas de sangre de la placenta o del cordón umbilical tomada inmediatamente después del nacimiento. Estas células son utilizadas principalmente para el trasplante alogénico en niños. Los resultados iniciales demuestran que puede ser tolerado un grado mayor de histoincompatibilidad entre huésped y receptor sin rechazo crónico ni GVHD cuando se utilizan estas células.

En el momento actual se están utilizando cada vez más células madre hematopoyéticas obtenidas de la sangre periférica luego del tratamiento con factores estimulantes de colonia, tanto para el trasplante autólogo como alogénico. La sangre periférica ha reemplazado a la médula ósea como fuente de células progenitoras para el trasplante autólogo. El beneficio en este caso es evitar la anestesia general que requiere la obtención de células de la médula ósea. Los avances realizados en el trasplante de células progenitoras de sangre periférica han conducido a una recuperación (*engraftment*) más rápida. En algunos centros, la duración promedio de la neutropenia es actualmente de menos de 10 días.

El empleo de terapia antimicrobiana empírica y otros avances en el manejo de estos pacientes han reducido la mortalidad relacionada con la infección a un 5 a un 10%, ocurriendo la mayoría de las muertes en aquellos casos en que la neutropenia se prolonga (Rossi y Klastersky, 1996).

INFECCIÓN EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

Las infecciones en los pacientes neutropénicos febriles pueden ser clasificadas de acuerdo con las recomendaciones de la Conferencia de Consenso de la International Immunocompromised Host Society como sigue:

Fiebre inexplicada. La fiebre inexplicada o fiebre de origen desconocido (FUO) se define como un nuevo episodio de fiebre no acompañado por evidencias clínicas o microbiológicas de infección: episodio único de fiebre sin ninguna causa evidente, temperatura $>38,3^{\circ}\text{C}$ o $>38,0^{\circ}\text{C}$ durante al menos una hora o medida en dos oportunidades dentro de las 12 horas.

Infección definida documentada clínicamente. La infección documentada clínicamente se define por la presencia de fiebre acompañada por una evidencia clínica de localización de infección. Es el caso de la neumonía o de la infección de piel o tejidos blandos cuando no se pueden identificar patógenos en el examen microbiológico.

Infección definida documentada microbiológicamente con o sin bacteriemia. Está presente una infección documentada microbiológicamente si la infección se ha localizado y existe una evidencia microbiológica plausible; o si se ha demostrado un agente infeccioso en los cultivos de sangre aun sin que se haya identificado un sitio localizado de infección. Los gérmenes estafilococo coagulasa negativo y corinebacteria deben ser demostrados al menos dos veces en cultivos separados de sangre. Un aislamiento único se considera contaminación. En el caso de infiltrados pulmonares, el aislamiento de patógenos de la sangre o por lavado broncoalveolar se considera un dato confiable. Si existen síntomas de infección abdominal, la presencia de toxina de *Clostridium difficile* en la materia fecal es aceptable, mientras que si se reconocen otros patógenos deben aislarse en al menos dos cultivos consecutivos de materia fecal. En las infecciones asociadas a catéteres, se requiere un cultivo positivo de sangre en conjunción con evidencia del mismo patógeno de la muestra tomada del catéter o de un exudado del sitio de entrada. Para las infecciones del tracto urinario es necesario reconocer un patógeno en recuento significativo; para las infecciones de piel, el examen del exudado o de material obtenido por punción es aceptable.

Infección secundaria. Se define como cualquier episodio de fiebre y/o infección no presente en la evaluación inicial que se desarrolla durante el tratamiento empírico o dentro de la semana ulterior a la discontinuación de la terapéutica. En el caso de la infección documentada microbiológicamente, el patógeno aislado debe ser diferente del patógeno aislado durante el episodio primario (Akova y col.).

CAUSAS DE NEUTROPENIA

De acuerdo con estimaciones de la American Cancer Society (ACS), más de 100.000 individuos en EE.UU han sido diagnosticados con enfermedades hematológicas malignas en el año 2003. Aunque la incidencia de leucemias ha disminuido en alrededor del 3,0% en hombres y 4,3% en mujeres a partir de mediados del 1990, las leucemias aún constituyen un tercio de todas las enfermedades hematológicas malignas diagnosticadas, divididas entre formas agudas y crónicas. Inicialmente considerada como una enfermedad de los niños, la leucemia actualmente es diagnosticada 10 veces más frecuentemente en adultos que en niños. La ACS estima que 61.000 nuevos casos de enfermedad de Hodgkin se produjeron en el 2003, incluyendo 53.400 casos de linfoma no Hodgkin. Las muertes atribuibles a enfermedades hematológicas en EE.UU. se estiman en 50.000 anuales, con aproximadamente 22.000 muertes por leucemia y 25.000 por enfermedad de Hodgkin.

La mayoría de los pacientes neutropénicos tienen un recuento de neutrófilos bajo como consecuencia de la quimioterapia para la leucemia. Algunos pacientes leucémicos pueden presentarse con neutropenia previa a la quimioterapia, y se ha apreciado que los neutrófilos de los pacientes leucémicos, particularmente en aquéllos con leucemia mieloide aguda, así como en aquéllos con síndromes mielodisplásicos, tienen disminuida su actividad microbicida (Cline, 1973).

Los pacientes sometidos a quimioterapia para el tratamiento de linfomas o tumores sólidos, también pueden sufrir una reducción de los neutrófilos circulantes, pero raramente por debajo de 1.000/ml y en general no están por debajo de 500/ml. Esta quimioterapia se asocia con una menor duración de la neutropenia, en general menos de siete días.

La duración y la severidad de la neutropenia difieren en otros grupos. Los pacientes con anemia aplásica y los recipientes de trasplante de médula ósea (TMO) que fracasan en la recuperación son ejemplos de aquéllos que sufren una neutropenia profunda y prolongada. En la Tabla 1 se indican otras causas de neutropenia.

Tabla 1.- Causas principales de neutropenia.

Congénitas

- Neutropenia cíclica
- Neutropenia crónica benigna
- Neutropenia congénita severa

Adquiridas

- Inducidas por drogas
 - Quimioterapia citotóxica: causa principal de neutropenia
- Asociada con antimicrobianos: cloranfenicol, β lactámicos, sulfonamidas, trimetoprim, nitrofurantoina, flucitosina
- Otras drogas: fenotiazinas, tolbutamida
 - Ingesta de alcohol
 - Post hepatitis
 - Neutropenia autoinmune

FACTORES PREDISPONENTES DE INFECCIÓN

Los procesos por los cuales estos pacientes se infectan son multifactoriales, generalmente a consecuencia de una ruptura de una barrera de protección tal como la piel o la mucosa oral, asociada a un defecto en la inmunidad celular o humoral. La severidad y duración de la neutropenia afectan tanto el riesgo como el tipo de infección. Por ejemplo, el riesgo de aspergillosis invasiva aumenta cuatro veces en pacientes que persisten neutropénicos por más de tres semanas (Gerson, 1984).

Durante el primer año ulterior a un TMO, los recipientes en forma característica muestran una patente predecible de deficiencia y recuperación del sistema inmunológico, que comienza con la quimioterapia o la terapia radiante (régimen condicionante) administrado justo antes del TMO para tratar la enfermedad de base. Desgraciadamente, este régimen condicionante también destruye la hematopoyesis normal de neutrófilos, monocitos y macrófagos y daña las células mucosas progenitoras, causando una pérdida temporal de la integridad de la barrera mucosa. El tracto

gastrointestinal, que normalmente contiene bacterias y hongos comensales, y otras fuentes de contaminación, tales como la piel o mucosas, constituyen un reservorio de patógenos potenciales. Virtualmente todos los recipientes de TMO rápidamente pierden todos los linfocitos T y B después del condicionamiento, perdiendo la memoria inmune acumulada a través de una vida de exposición a agentes infecciosos, antígenos ambientales y vacunas. Debido a que la transferencia de la inmunidad del donante al recipiente de TMO es variable e influenciada por el tiempo de la exposición a los antígenos, no se puede establecer que la inmunidad transferida en forma pasiva por el donante pueda proveer una inmunidad a largo tiempo contra enfermedades infecciosas en los recipientes de TMO.

Durante el primer mes luego del TMO, la mayor deficiencia en la defensa del huésped incluye el deterioro de la fagocitosis y el daño de las barreras cutáneo mucosas. Adicionalmente, los catéteres intravenosos frecuentemente son dejados *in situ* por semanas para administrar medicación, productos de sangre y soporte nutricional. Estos catéteres sirven como puerta de entrada para patógenos oportunistas que colonizan la piel (Ej. Estafilococos coagulasa negativos, estafilococo aureus, especies de *Candida* y enterococos).

La recuperación medular (*engraftment*) se define como el punto en el cual el paciente puede mantener un recuento absoluto de neutrófilos sostenido de $>500/\text{mm}^3$ y un recuento de plaquetas de >20.000 por más de tres días consecutivos sin transfusiones. En los recipientes de trasplante alogénico, esto ocurre en una media de 22 días luego del TMO (rango 6 a 84 días). En ausencia de corticoides, la recuperación se asocia con la restauración de una función fagocítica efectiva, que determina una disminución en el riesgo de infecciones bacterianas y micóticas. Sin embargo, todos los recipientes de TMO y en particular los recipientes alogénicos, experimentan una disfunción inmune por meses luego de la recuperación. Por ejemplo, aunque pueden tener un recuento normal de linfocitos dentro de los dos meses del TMO, presentan una relación CD4/CD8 anormal, reflejando la disminución de los CD4 y el aumento de los CD8. También pueden presentar deficiencias de inmunoglobulinas luego del TMO y dificultad en pasar de la síntesis de IgM a IgG luego de la exposición antigénica. La recuperación del sistema inmune puede retardarse más aún por la presencia de una infección por CMV.

Durante los primeros dos meses que siguen al TMO, los recipientes pueden presentar manifestaciones de una GVHD aguda, caracterizadas por lesiones hepáticas, gastrointestinales y en piel, graduándose las mismas en una escala de I a IV. Aunque los recipientes de trasplante autólogo o singénico pueden experimentar en ocasiones una forma limitada y leve de la enfermedad, ésta ocurre primariamente en recipientes alogénicos, en particular aquellos que reciben un trasplante no relacionado. La GVHD es un factor de riesgo sustancial para el desarrollo de infecciones, debido a que se asocia con una recuperación inmunológica retardada y una prolongada inmunodeficiencia. Adicionalmente, los agentes inmunosupresores utilizados para la profilaxis de la GVHD y su tratamiento pueden hacer que los recipientes de TMO sean más vulnerables a los patógenos oportunistas virales y micóticos. En los pacientes con GVHD crónica, por su parte, existe un riesgo aumentado de infecciones bacterianas graves por organismos encapsulados (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *N. meningitidis*). Luego de la resolución de la GVHD crónica, que puede tomar años, la inmunidad mediada por células y la humoral se restauran gradualmente.

Ciertos defectos se asocian con infecciones causadas por organismos específicos (Tabla 2). La linfopenia, que puede ser la consecuencia de una enfermedad maligna del tejido linfoide o de sus tratamientos, se asocia con infecciones tales como la reactivación de organismos intracelulares incluyendo micobacterias, herpes virus (HSV), *Toxoplasma gondii* o *Pneumocystis jiroveci*. En pacientes con disminución considerable de linfocitos CD4, ciertos organismos oportunistas, como el *Toxoplasma gondii* y el citomegalovirus, causan infecciones que pueden tener consecuencias severas si no son tratadas rápidamente.

Tabla 2.- Factores predisponentes de infección en los pacientes inmunodeprimidos.

Defecto inmunológico/Factor de riesgo	Ejemplo de microorganismos
Neutropenia	<i>Streptococcus oralis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Cándida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i>
Defecto de células linfoides	<i>Mycobacterium spp.</i> <i>Toxoplasma gondii</i> Virus herpes <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Defectos humorales	<i>Streptococo pneumoniae</i>
Barrera mucosa (Ej., mucositis inducida por quimioterapia o HSV)	<i>Streptococcus mitis</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Hongos
Accesos vasculares	Estafilococo coagulasa negativo Hongos
Viajes al exterior/Origen étnico	<i>Mycobacterium spp</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>
Defecto anatómico/reservorio crónico	<i>Pseudomonas spp.</i>
Esplenectomía	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

Los pacientes con enfermedades linfoides malignas crónicas y aquéllos que reciben quimioterapia inmunosupresora así como los recipientes de TMO, tienen alterada la producción de anticuerpos, estando predispuestos a infecciones con organismos encapsulados tales como el *Streptococcus pneumoniae*. El daño mucoso causado por la quimioterapia y la infección por virus herpes (Hann y col., 1983), y el uso de catéteres intravenosos centrales permiten la invasión por la flora comensal. En la última década, los cambios en la quimioterapia, en particular la introducción de altas dosis de citosina arabinosa, han incrementado el riesgo de infección con estreptococo α hemolítico (Kern y col., 1990).

Algunos pacientes que han sido sometidos a esplenectomía como parte de un tratamiento o de un método diagnóstico desarrollan una susceptibilidad a la infección con organismos encapsulados tales como el *S. pneumoniae*. Otros presentan reservorios preexistentes de infecciones crónicas tales con enfermedad del oído medio o bronquiectasias, que son fuentes endógenas de

organismos tales como la *Pseudomonas aeruginosa*. El origen étnico de los pacientes, o los viajes al exterior, pueden resultar en la exposición a infecciones tales como tuberculosis, malaria o strongiloidiasis, que pueden reactivarse o producir infecciones agresivas durante el periodo de inmunosupresión profunda.

Ciertas infecciones, tales como las del tracto urinario, son relativamente infrecuentes en esta población, y son menos dependientes del estado inmunológico del huésped. Sin embargo, el manejo en cuidados intensivos puede producir la alteración de importantes mecanismos de defensa, por ejemplo, la cateterización urinaria permite la migración de organismos que en otro contexto no alcanzan la vejiga. Una vez que estos organismos se han establecido, la invasión sistémica es más probable.

MICROORGANISMOS CAUSALES

Aunque virtualmente cualquier microorganismo puede convertirse en patógeno en un paciente cuyo sistema inmune esté severamente comprometido, habitualmente se pueden identificar los organismos que más probablemente produzcan infección en base al grado y duración de la inmunosupresión y al tipo de defecto inmune.

Solamente el 30% de los episodios febriles en los neutropénicos se documentan microbiológicamente. De estos episodios, los más comunes son las bacteriemias. Desde fines de los años 1960 hasta mediados de los 80, los bacilos aerobios Gram negativos fueron los microorganismos predominantes como causales de infección en los pacientes neutropénicos. Rolston documentó como se modificó la epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con enfermedades hematológicas malignas a partir de mediados de 1980. Los datos de vigilancia del Anderson Cancer Center fueron revisados para los años 1986, 1993, 1996 y 2002, determinando la incidencia de infecciones por Gram positivos, Gram negativos, polimicrobianas y por gérmenes anaerobios.

En los estudios precedentes se documentó un incremento progresivo de las infecciones por Gram positivos y las infecciones polimicrobianas desde 1986 hasta el 2002, con una disminución correspondiente en las infecciones por Gram negativos del 60% en 1986 al 21% en el 2002 (Fig. 1). Las causas de estos cambios en la epidemiología de las infecciones no se han identificado claramente, pero pueden incluir 1) quimioterapia más agresiva (en particular cuando se utiliza citarabina) y radioterapia que lesiona el tracto gastrointestinal, produciendo mucositis; 2) neutropenia profunda y prolongada; 3) infecciones herpéticas ocultas de las membranas mucosas; 4) aumento del uso de catéteres intravenosos de larga permanencia; 5) empleo de antagonistas H₂; y 6) empleo de cotrimazole y sobre todo nuevas quinolonas para la profilaxis en pacientes neutropénicos.

Las infecciones polimicrobianas se han triplicado, siendo responsables en la actualidad del 25 al 30% del total de las infecciones bacterianas, y el 80% al menos tienen un germen Gram negativo, enfatizando la necesidad de la cobertura de amplio espectro en el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles.

Con respecto a los microorganismos Gram positivos, se ha observado un aumento generalizado en el número de infecciones debidas a estafilococos coagulasa-negativos, al punto que estos organismos se han convertido en el patógeno más común causal de bacteriemia nosocomial en la población hospitalaria general y en particular, en el huésped neutropénico. El estafilococo coagulasa negativo es uno de los componentes principales de la flora de la piel, siendo ésta la fuente principal de infección, aunque en ocasiones el aire de la sala del hospital puede ser la fuente del germen en pacientes neutropénicos. Las infecciones por estafilococo coagulasa negativo son indolentes y se asocian con una baja mortalidad. Los estreptococos grupo viridans forman parte de la flora normal de la orofaringe y del tracto gastrointestinal, siendo causales importantes de bacteriemia en pacientes neutropénicos. La bacteriemia por estreptococo, en particular las cepas *Streptococcus mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius* y *S. milleri* se asocia en el 25% de los casos con hipotensión, rash y descamación palmar, y SDRA, y en algunas series presenta una mortalidad atribuible del 17%. En los últimos años ha aumentado la incidencia de infecciones producidas por especies enterococo, con un incremento en particular del *Enterococcus faecium*. Los “nuevos” patógenos Gram positivos incluyen cocos tales como el *Stomatococcus mucilaginosus* y las especies *Leuconostoc*, que producen bacteriemias relacionadas con catéteres, y dentro de las bacterias Gram positivas, el *Corynebacterium jeikeium* se ha asociado con endocarditis, bacteriemia relacionada con catéteres, lesiones cutáneas e infiltrados pulmonares nodulares. El *Rhodococcus equis* ha sido implicado en neumonías supurativas y abscesos pulmonares, y el *Clostridium septicum* es un anaerobio que produce una toxina que induce sepsis y mionecrosis, siendo el germen más aislado en pacientes con enterocolitis neutropénica.

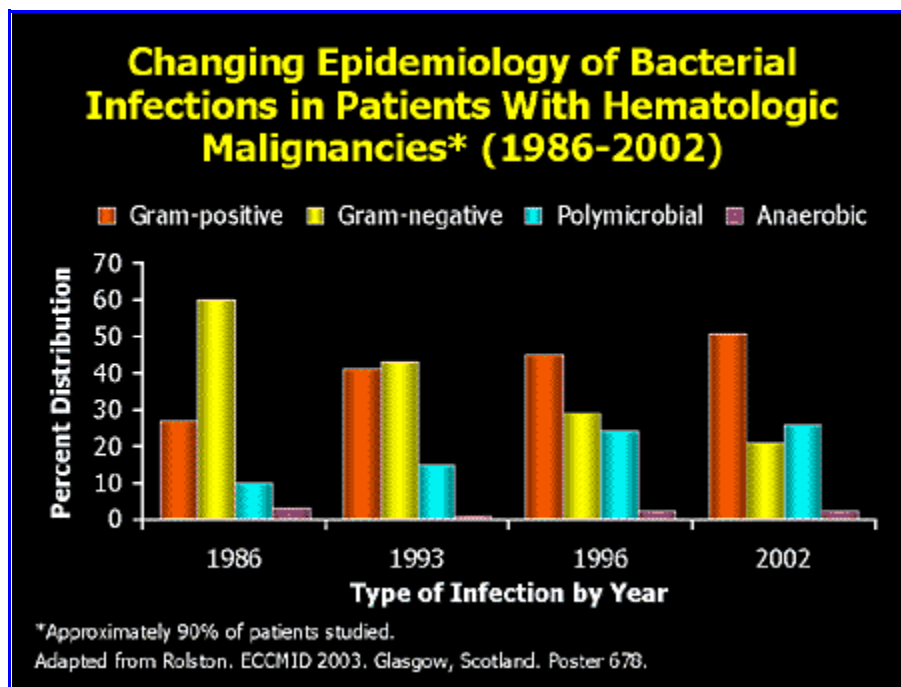


Fig. 1.- Cambio en la epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con enfermedades hematológicas malignas.

La proporción de infecciones causadas por las tres especies Gram negativas más comunes (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella* spp), ha permanecido constante. Las bacterias Gram negativas continúan siendo la causa de las sepsis más graves. Las infecciones con miembros de las especies Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa* se asocian con una mortalidad del 40-60%. Los “nuevos” organismos Gram negativos incluyen la *Stenotrophomonas maltophilia*, involucrada en bacteriemias nosocomiales; el *Alcaligenes xylooxidans* y la *Burkholderia cepacia* relacionados con infecciones por catéteres; la *Capnocytophaga* spp asociada con bacteriemia en pacientes con trasplantes de médula ósea, con compromiso de la mucosa oral. Dentro de los anaerobios estrictos, el *Fusobacterium nucleatum* produce bacteriemia, faringitis ulcerativa e infiltrados pulmonares nodulares por embolismo séptico. La *Leptotrichia buccalis* produce bacteriemia con compromiso mucoso extenso en pacientes con severa inmunosupresión. La severidad de la mucositis es un predictor independiente del desarrollo de bacteriemias por gérmenes anaerobios en trasplantados de médula ósea.

Muy recientemente, existen algunas indicaciones que la patente etiológica de los patógenos que producen bacteriemia ha cambiado nuevamente. Haupt y col. mostraron un aumento del 3,4% por año en la incidencia de bacteriemia por gérmenes Gram negativos en niños tratados por tumores sólidos en una institución. Otros autores han comprobado el aumento de la incidencia de infecciones por Gram negativos en bacteriemias tardías en trasplantados de médula ósea y en pacientes con cáncer y neutropenia febril. No está claro si este nuevo aumento en la proporción de bacteriemias por gérmenes Gram negativos es debido a una disminución en el uso de la profilaxis con quinolonas o a un aumento en la resistencia a estos antibióticos.

Las infecciones virales son frecuentes en pacientes con leucemia y linfomas, pero se asocian más con la inmunosupresión celular que con la neutropenia. La mayoría de las infecciones virales en los pacientes neutropénicos y recipientes de trasplante de médula son debidas a la reactivación de organismos latentes. Sin embargo, pueden ocurrir infecciones primarias graves luego de la exposición al virus de la varicella-zoster, parvovirus B19, sarampión, y como consecuencia de la transmisión de ciertos virus por vía hematogena con las transfusiones.

Los virus respiratorios comunitarios (VRC) pueden tener consecuencias devastadoras en los pacientes inmunocomprometidos. Aun los virus más comunes, como el rinovirus, son riesgosos en estos pacientes, debiendo seguirse estrictamente las guías de control de infecciones. Los VRC no sólo causan infecciones del tracto respiratorio en la comunidad, sino que se asocian con neumonía y aumento de la mortalidad en los pacientes con enfermedades hematológicas malignas y con TMO. Estos agentes infecciosos altamente contagiosos tienen el riesgo potencial de desencadenar brotes nosocomiales. Los agentes aislados más frecuentemente son el virus influenza, el virus syncytial respiratorio (RSV), el virus parainfluenza y el rinovirus.

Los virus que más frecuentemente se reactivan son los miembros de la familia herpes. Luego del trasplante de médula ósea, el déficit severo pero limitado en el tiempo de las células que median la inmunidad conduce a la reactivación del HSV-1, HSV-2, CMV y VZV, y menos frecuentemente a la infección con virus Epstein Barr. Existe una relación temporal consistente entre

el tiempo del trasplante y la ocurrencia de estas reactivaciones virales (Young, 1984). Es probable que la pérdida progresiva de células T y de la inmunidad mediada por células natural killer conduzca a la reactivación secuencial de estos virus. Las lesiones HSV aparecen con una media de 17 días luego del TMO, el CMV entre dos y tres meses, y el VZV entre dos y 18 meses (Prentice, 1989). Además de neumonitis, la infección por CMV puede producir una enfermedad febril persistente, retinitis, esofagitis, hepatitis, colitis y vasculitis; y tiene un efecto supresor sobre la médula ósea.

Los agentes que más frecuentemente producen infección micótica en los pacientes neutropénicos son las especies *Candida* y *Aspergillus*. Sin embargo, se ha producido una reducción gradual en las infecciones producidas por *Candida albicans* y un aumento en aquéllas debidas a cepas más resistentes, particularmente *C.glabrata* y *C.krusei*. Se ha sugerido que esto refleja el uso aumentado de fluconazol como profilaxis en los pacientes neutropénicos. Los “nuevos” hongos patogénicos incluyen las especies *Fusarium*, que pueden producir infecciones diseminadas con trombosis e infartos similares a los producidos por las especies *Aspergillus*; el *Trichosporon beigelli* y el *Blastoschizomyces capitatus* pueden producir infección diseminada con compromiso cutáneo, con una alta mortalidad; el *Scedosporium apiospermum* y el *Scedosporium prolificans* pueden producir esofagitis, sinusitis, neumonitis, meningitis e infección diseminada.

En la Tabla 3 se incluyen los agentes infecciosos que pueden producir infecciones en pacientes neutropénicos y con TMO.

Tabla 3.- Agentes infecciosos importantes en pacientes neutropénicos y recipientes de trasplante de médula ósea.

Bacterias	Hongos	Virus	Protozoarios/Parásitos
Estafilococo	<i>Cándida spp.</i>	Herpes Simplex	<i>Toxoplasma gondii</i>
Estreptococo	<i>Aspergillus spp.</i>	Varicella Zoster	<i>Strongyloides stercoralis</i>
Enterobacteriaceae	<i>Zygomycetes</i>	Cytomegalovirus	
Pseudomonadales	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Virus Epstein-Barr	
<i>Mycobacterium spp</i>	<i>Trichosporon beigelli</i>	Hepatitis A, B, C	
<i>Legionella spp.</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Parvovirus	
<i>Clostridium septicum</i>		Adenovirus	
<i>Clostridium difficile</i>		Polyomavirus	
<i>Stomatococci</i>		Sarampión	

EVALUACIÓN

Las guías del IDSA han definido la fiebre como un episodio aislado de temperatura oral de 38,3°C o más; un estado febril se caracteriza por una temperatura oral de 38.0°C durante una hora o más. La determinación de la temperatura rectal no es recomendable en los pacientes neutropénicos debido al riesgo de lesionar la mucosa rectal y establecer un nido potencial de infección. Aunque es raro, pueden producirse infecciones severas en pacientes con

inmunocompromiso grave en ausencia de fiebre. La liberación de citoquinas proinflamatorias como consecuencia de la infección o inflamación puede ser suprimida por el tratamiento con una serie de drogas, incluyendo esteroides y antiinflamatorios no esteroides. En adición, la neutropenia por sí puede limitar la respuesta inflamatoria y enmascarar los signos y síntomas de infección.

La evaluación inicial de un paciente neutropénico con fiebre debe realizarse en forma rápida e incluye una historia prolija y un examen físico. Los organismos más probables se deben sospechar sobre la base del grado y duración de la inmunosupresión, el tipo de defecto inmune, los tratamientos recibidos, y la localización en el hospital o en domicilio. Se deben reconocer la naturaleza, curso y ciclo de quimioterapia y otras terapias incluyendo agentes profilácticos, esteroides, otros agentes inmunosupresores y factores de crecimiento. Se deben evaluar las infecciones previas, especialmente de origen fúngico, los procedimientos realizados y la presencia de alergias.

Los síntomas y signos de inflamación pueden ser mínimos o estar ausentes en pacientes severamente neutropénicos, especialmente si además existe anemia. La disminución o ausencia del edema, eritema o supuración en respuesta a la infección bacteriana hace que los pacientes con infecciones cutáneas no presenten una celulitis típica, con una infección pulmonar no presenten un infiltrado evidente en la radiografía, con una meningitis no tengan pleocitosis en el LCR, y con una infección urinaria no presenten piuria. Por ello, se debe ser muy exhaustivo en la búsqueda de síntomas y signos menores, incluyendo dolor en sitios que son los más comunes de infección. Estos sitios son el periodontio, la faringe, el esófago inferior, el pulmón, el perineo, incluyendo el ano, los ojos y la piel, incluyendo los sitios de aspiración medular, los accesos vasculares y el tejido alrededor de las uñas.

Se deben obtener especímenes para cultivo inmediatamente de reconocer la presencia de fiebre. Si existe un catéter venoso central, se deben realizar hemocultivos periféricos y a partir del catéter. Los cultivos cuantitativos de sangre, aunque no necesariamente recomendables de rutina, pueden ser útiles en pacientes con catéteres a permanencia y sospecha de infección a punto de partida en el catéter. Si el sitio de ingreso del catéter está inflamado o presenta supuración, el fluido debe ser examinado por tinción de Gram y cultivado para bacterias y hongos.

Es poca la información clínica que se obtiene realizando cultivos rutinarios de muestras de las narinas, orofaringe, orina o recto, cuando no existe una evidencia de infección. Sin embargo, con propósitos de control de infección, los cultivos de muestras nasales pueden revelar una colonización con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, neumococo penicilino resistente o especies de *Aspergillus*, y los cultivos de muestras rectales pueden mostrar *Pseudomonas aeruginosa*, bacilos Gram negativos multiresistentes y enterococo vancomicina resistente.

La diarrea de probable etiología infecciosa debe ser evaluada según criterios definidos, en particular en la búsqueda del *Clostridium difficile*. El cultivo de muestras de orina está indicado si existen signos o síntomas de infección urinaria, si el paciente tiene un catéter vesical o los hallazgos del análisis de orina son anormales. No es recomendable el examen de rutina del LCR, excepto que exista sospecha de infección del sistema nervioso central y el recuento de plaquetas sea adecuado. Se debe obtener siempre una radiografía de tórax. Se debe notar que la TAC de tórax de alta

resolución puede revelar una neumonía en más de la mitad de los pacientes neutropénicos febriles con una radiografía de tórax normal. Se debe realizar la aspiración o la biopsia de las lesiones cutáneas que se sospecha que están infectadas, realizando un examen citológico, una tinción de Gram y cultivo.

Se debe realizar un hemograma completo y la determinación del nivel de urea y creatinina en sangre para planear los cuidados de soporte y evaluar la posible ocurrencia de toxicidad por drogas. Estos exámenes se deben realizar por lo menos cada tres días durante el curso de la terapéutica antibiótica intensiva. El monitoreo de las transaminasas es recomendable en pacientes con cursos complicados o en los que se sospeche injuria hepatocelular.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN Y QUIMIOPROFILAXIS

Debe ser puesto el mayor énfasis en la prevención de estas infecciones, particularmente en aquellas asociadas con una mortalidad elevada a pesar de la terapéutica, tales como las bacteriemias por gérmenes Gram negativos y la aspergillosis invasiva. Las estrategias para limitar la adquisición de microorganismos son de beneficio incierto en la mayoría de los casos, aunque son esenciales las prácticas de un buen control de infecciones para prevenir la diseminación de bacterias resistentes y otros organismos. Los recipientes de agua, las máquinas de hielo, las ensaladas y otros alimentos pueden ser la fuente de organismos Gram negativos, y se debe prestar particular atención al empleo de dietas con bajo contenido microbiano en estos pacientes de alto riesgo (Kibbler y Prentice, 1994).

El empleo de habitaciones con aire filtrado parece influir en la incidencia y el tiempo de aparición de la aspergillosis invasiva en los recipientes de trasplante de médula ósea. Así, en la fase de neutropenia precoz postrasplante, los pacientes que se encuentran en habitaciones sin aire filtrado tienen al menos cinco veces más probabilidades de desarrollar una aspergillosis invasiva que aquéllos en habitaciones con aire filtrado (Wald y col, 1997). En adición, las habitaciones con aire filtrado parecen retardar el inicio de la aspergillosis (McWhinney y col., 1993; Wald y col., 1997).

La prevención de la infección con algunos organismos en particular está basada fundamentalmente en el empleo de una quimioprofilaxis efectiva (Tabla 4). Durante la década del 70, varios trabajos examinaron la eficacia de los antibióticos no absorbibles. Desgraciadamente, entre estos estudios existió una gran variación en las características de la decontaminación de los pacientes, intensidad y duración de la neutropenia, la naturaleza de los regímenes de quimioterapia utilizados y el uso de antibióticos en formulaciones líquidas versus cápsulas o tabletas (Kibbler y Prentice, 1994). De particular interés es la prevalencia creciente de bacterias resistentes a los antibióticos. En la mayoría de los casos los antibióticos no absorbibles sólo mostraron un beneficio cuando se combinaron con un ambiente protegido.

El cotrimoxazol fue utilizado primeramente en pacientes con leucemia aguda para la prevención de la neumonías por *P. jiroveci*, y se observó una reducción concomitante en la incidencia de otras infecciones bacterianas (Hughes y col., 1977). Estudios ulteriores mostraron

resultados variables, aunque el mayor beneficio se constató en pacientes con neutropenia prolongada, en los que se comprobó una reducción consistente en el número de infecciones bacterianas por gérmenes Gram negativos (Gurwith y col., 1979; EORTC, 1984; Dekker y col., 1981; Wade y col., 1981). Las desventajas del empleo del cotrimoxazol incluyen las reacciones adversas causadas por las sulfonamidas, mielosupresión en algunos casos, desarrollo de bacterias resistentes y candidiasis oral. Por otra parte, el espectro del cotrimoxazol no incluye la *P.aeruginosa*.

Tabla 4.- Ejemplos de regímenes antimicrobianos profilácticos en uso en la actualidad.

Profilaxis	Agente	Dosaje	Duración
Antibacteriana	Ciprofloxacina	500 mg/12 horas	Durante el periodo de neutropenia
Antifúnguica	Fluconazol	50-400 mg una vez por día	Durante el periodo de neutropenia 6 meses pos TMO
	Anfotericina B suspensión	500 mg/ 6 horas	Durante el periodo de neutropenia 6 meses pos TMO
	Itraconazole en solución	2,5 mg/kg dos veces día	Durante el periodo de neutropenia 6 meses pos TMO
Anti <i>P.jiroveci</i>	Cotrimoxazol	960 mg 3 veces por semana	1 semana pre y 6 meses pos TMO
	Pentamidina neb.	150 mg a la noche	Durante el tratamiento en todos Durante el periodo de neutropenia
Antituberculosa ¹	Isoniazida	5 mg/kg/día	Durante el periodo de neutropenia 6 meses pos TMO
Herpes simplex ²	Aciclovir	400-800 mg 4/5 veces día	Durante el periodo de neutropenia
Citomegalovirus ³	Productos de la sangre sero (-)		
	Aciclovir	Altas dosis	No establecido
	Ganciclovir		No establecido

Estos regímenes deben ser utilizados conjuntamente con un ambiente de aislamiento, dieta estéril y antisepsia mucocutanea

1 Sólo pacientes de alto riesgo; 2: pacientes sero positivos solamente; 3: sólo pacientes TMO

Las preparaciones orales de fluoroquinolonas, en particular ciprofloxacina, ofloxacina y norfloxacina, se han comparado en una serie de estudios contra placebo, cotrimoxazole y antibióticos no absorbibles. En la mayoría de ellos, los pacientes tratados con fluoroquinolonas tuvieron menor número de infecciones por bacterias Gram negativas, un retardo en el inicio de la fiebre, y una reducción en el número de días con fiebre. La ciprofloxacina (500 mg dos veces por día), y la norfloxacina (400 mg dos veces por día) se compararon en un estudio multicéntrico

randomizado en 801 pacientes con enfermedades hematológicas malignas o TMO (GIMENA Infection Program, 1992). Se comprobó que la ciprofloxacina produce una reducción significativa en los episodios febriles, menor número de infecciones documentadas microbiológicamente (17% vs 24%), y menor número de episodios febriles que requieren terapia antimicrobiana empírica. Un estudio más reciente (Donnelly y col., 1992) que comparó ciprofloxacina (500 mg dos veces por día), con cotrimoxazol (960 mg tres veces por día) más colistin (200 mg cuatro veces por día), demostró una mayor superioridad del último régimen en términos de un número mayor de pacientes sin complicaciones infecciosas (31% vs 18%), menor número de días con fiebre (5,9 vs 8,2), menor número de episodios infecciosos (0,9 vs 1,2), y un retardo mayor en el inicio de la fiebre (19 vs 14 días). Todos estos efectos fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, en este grupo se detectaron bacteriemias por gérmenes Gram negativos resistentes, mientras que no apareció ningún episodio en el grupo tratado con ciprofloxacina. Recientemente, Reuter y col. comprobaron un efecto beneficioso sobre la morbilidad y la mortalidad relacionada con infección en un grupo de pacientes neutropénicos que recibieron profilaxis con levofloxacina en dosis de 500 mg diarios.

Recientemente ha sido descrita la emergencia de bacterias Gram negativas resistentes a las quinolonas en varias unidades que utilizan profilaxis con estas drogas (Carratala y col., 1995; Kern y col., 1994; Cometta y col., 1994). Como consecuencia, en las recientes guías de la Infectious Diseases Society of America (Hughes y col., 1997) se sugiere que en ciertos casos especiales de neutropenia profunda y prolongada, el uso de quinolonas debe ser considerado para periodos cortos de tiempo, en particular si existe el riesgo potencial de infecciones por organismos resistentes. En los pacientes neutropénicos que reciben profilaxis con quinolonas se ha descrito una mayor frecuencia de bacteriemias por estafilococo meticilino resistente y por estreptococo α hemolítico, ya que estas drogas no cubren adecuadamente las infecciones por bacterias Gram positivas. En la actualidad se dispone de nuevas fluoroquinolonas con mejor actividad contra bacterias Gram positivas, pero la experiencia clínica con su uso para tratar pacientes neutropénicos es muy limitada.

En conjunto parece ser que es beneficioso el uso de quinolonas, en particular ciprofloxacina u ofloxacina, o cotrimoxazol en altas dosis en combinación con colistin. En la Unidad de Hematología del autor, durante los 10 años de empleo de la ciprofloxacina como agente profiláctico, las sepsis graves por *Pseudomonas* sólo se constataron en aquellos pacientes, tales como los pediátricos, que no recibieron esta droga.

En estos pacientes es más controvertido el empleo de profilaxis antimicótica. Los primeros intentos estuvieron destinados a erradicar o suprimir el crecimiento de hongos en el intestino y la orofaringe por medio de polienos orales. Se comprobó que la nistatina, en dosis de 12×10^6 unidades/día tiene escaso efecto en la incidencia de candidiasis invasiva en los pacientes neutropénicos (Degregorio, 1982), mientras que la anfotericina B, como suspensión o tabletas es superior al placebo para prevenir la enfermedad (Odds, 1988).

En varios estudios (Brammer 1990, Wingard y col., 1991; Goodman y col., 1992, Slavin y col., 1995; Marr, 2001) se comprobó que el fluconazol, en dosis diaria de 400 mg, reduce la colonización y la candidiasis mucosa, así como el número de infecciones diseminadas. Desgraciadamente, en algunos centros su uso se ha asociado con un aumento en la colonización e infección con el hongo resistente intrínseco *Candida krusei*. Este agente también tiene escasa

actividad contra otros hongos importantes en esta población, en particular las especies *Aspergillus* y *Zygomycetes*. Muchas guías internacionales recomiendan la administración de fluconazol en una dosis de 400 mg/día desde el día del implante de células progenitoras de médula ósea hasta que se produzca la reconstitución medular para la prevención de la candidiasis. El estudio de Slavin, corroborado por Marr, permite establecer que el tratamiento con fluconazol durante 75 días mejora el pronóstico a largo tiempo de los pacientes con TMO.

El itraconazol, con actividad contra estos últimos, en particular las especies *Aspergillus*, es prometedor, en particular en la actualidad en que se han superado los problemas de la absorción con una formulación líquida. Los ensayos iniciales en neutropénicos han mostrado ciertos beneficios sobre el fluconazol, especialmente en la prevención de la aspergillosis invasiva (Morgenstern y col., 1997).

La anfotericina B administrada como aerosol nasal ha producido resultados conflictivos en la prevención de la aspergillosis invasiva, y se admite que se requiere una terapia tópica más profunda en el sistema respiratorio, utilizando para ello una fórmula de anfotericina B aerosolizada (Connelly y col., 1990; Myers y col., 1992).

En las últimas dos décadas se ha establecido como mandatoria la profilaxis contra las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* durante el curso del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (Hugues y col., 1973), y durante los primeros seis meses luego del TMO. El agente más utilizado es el cotrimoxazol en tres dosis semanales, el cual probablemente tiene beneficios adicionales, incluyendo la prevención de la infección por neumococo y toxoplasma durante el periodo postrasplante. La pentamidina aerosolizada es utilizada generalmente en adultos durante el periodo de fijación del implante, para evitar los efectos mielosupresores del cotrimoxazol.

El aciclovir, en dosis de 200 mg cada ocho horas hasta 800 mg cada 12 horas, se ha establecido como profilaxis efectiva contra la infección por HSV en pacientes seropositivos para HSV, en particular aquéllos con leucemia que reciben quimioterapia, y en recipientes de TMO (Zaia, 1990; Wade, 1993).

La quimioprofilaxis contra la infección por CMV sólo se ha investigado en detalle en recipientes de TMO, aunque la enfermedad también ocurre en pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia. Los tratamientos antivirales para la infección por CMV se basan en dos estrategias: 1) pacientes con infección por CMV documentada, a través de la detección de la proteína pp65 o por PCR, son tratados empíricamente con ganciclovir o foscarnet, y 2) todos los pacientes en riesgo son tratados por un periodo definido de tiempo con estos mismos agentes. Con el primer método (terapia empírica), el agente antiviral sólo es usado en pacientes que tienen una infección diagnosticada como parte de un control de vigilancia del virus, en un intento de evitar la administración de la droga a todo el grupo de pacientes con TMO. El segundo método se conoce como profilaxis general; el mismo es utilizado cuando se pueden definir pacientes seleccionados como de riesgo particular para la reactivación y enfermedad por CMV, sin necesidad de establecer la presencia del virus activo. En la Tabla 5 se indican las características de ambos métodos de terapéutica.

Tabla 5.- Profilaxis para el citomegalovirus en recipientes de trasplante de médula ósea.
Tratamiento empírico

Tratar a todos los recipientes con infección documentada por CMV en sangre o pulmón, por ensayo de PCR, requiriendo dos resultados positivos dentro de un periodo de 3 a 7 días, excepto que se utilice un ensayo de alta sensibilidad (PCR cuantitativa)

Terapia de inducción

Ganciclovir, 5 mg/kg IV dos veces por día por 7-14 días

Foscarnet, 60 mg/kg IV dos veces por día por 7-14 días

Terapia de mantenimiento

Ganciclovir, 5 mg/kg IV una vez por día durante 5-6 días por semana, o 1 g oral 3 veces por día

Foscarnet, 60 mg/kg IV dos veces por día o 90 mg/kg una vez por día

Duración de 2-5 semanas, sobre a) la base del tiempo de reducción significativa de la inmunosupresión (tiempo largo) o b) tiempo de desaparición de los indicadores de infección (tiempo corto)

Profilaxis general

Tratar a todos los recipientes de TMO con alto riesgo de infección por CMV en base al régimen inmunosupresor utilizado

Ganciclovir 5 mg/kg dos veces por día durante 7 días, luego una vez por día 5-6 días a la semana

Foscarnet, 60 mg/kg dos veces por día por el periodo de profilaxis

Los dosajes deben ser ajustados en presencia de insuficiencia renal

Otros agentes utilizables son el aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir por vía oral

Esquema de vacunaciones

Se han provisto una serie de guías para los recipientes adultos de TMO alogénico o autólogo que han sido sometidos a terapéutica ablativa previa, que incluyen:

- Los pacientes que van a ser sometidos a un TMO deben recibir vacunación contra el virus de la influenza por el resto de su vida, comenzando en la estación antes del trasplante y reasumiendo la vacunación al menos seis meses después. Las vacunaciones realizadas dentro de los seis meses del trasplante es improbable que tengan efecto. En este periodo los recipientes de TMO deben recibir quimioprofilaxis con amantadina o rimantadina durante las epidemias comunitarias con virus influenza A. Estas drogas no son efectivas contra el virus influenza B. La vacunación de los miembros de la familia de los pacientes con trasplante de médula ósea es recomendable durante la estación de influenza.
- Los pacientes deben ser reinmunizados con toxoide tétano-difteria cada 10 años.

- La vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) debe administrarse tres veces comenzando un año luego del TMO. Esto es recomendable para pacientes de cualquier edad.
- La inmunización con la vacuna recombinante para hepatitis B es recomendable para adultos con factores de riesgo para esta enfermedad. Las personas que no muestran una respuesta deben recibir una segunda serie de tres dosis.
- La vacuna conjugada polivalente antineumocócica ha sido recomendada a los 12 y 24 meses después del TMO conjuntamente con quimioprofilaxis en individuos con GVHD crónica.
- La administración de vacuna meningocócica debe ser evaluada en recipientes de TMO que viven en áreas endémicas o áreas que presentan brotes de la enfermedad.
- La vacuna inactivada para la polio es recomendable luego del trasplante alogénico y autólogo. Las vacunas contra paperas, rubéola y sarampión son productos virales vivos atenuados que sólo están indicados en recipientes inmunocompetentes al menos 24 meses después de haber recibido un trasplante y que no están recibiendo drogas inmunosupresoras y están libres de GVHD.
- La vacuna contra la varicela no es recomendable debido a que se carece de datos sobre su eficacia.

TRATAMIENTO EMPÍRICO

La administración de tratamiento antibiótico empírico tan pronto como un paciente neutropénico desarrolla fiebre, se ha convertido en una práctica aceptada en las últimas tres décadas, debido a que la espera para obtener el diagnóstico microbiológico se asocia con una elevada mortalidad, en particular en pacientes con bacteriemias por gérmenes Gram negativos. Una conducta similar se debe adoptar en los pacientes afebriles que están neutropénicos pero que tienen signos o síntomas compatibles con una infección, actuando del mismo modo que con los pacientes febriles.

La terapéutica inicial debe estar dirigida primariamente a los patógenos bacterianos, debido a que los hongos, virus y protozoarios rara vez producen la infección inicial. No todos los pacientes neutropénicos febriles presentan el mismo riesgo de desarrollar una enfermedad grave durante un episodio febril. Se debe identificar el grupo de bajo riesgo en el inicio del episodio febril a través del empleo de varios predictores de riesgo (Tabla 6). Estos pacientes son candidatos para tratamiento con antibióticos orales, y algunos de ellos pueden ser tratados en domicilio con una combinación antibiótica que incluya una quinolona con un agente efectivo contra gérmenes Gram positivos (amoxicilina-clavulanato o clindamicina).

Tabla 6.- Factores identificados como posibles para predecir el diagnóstico y el pronóstico de la neutropenia febril.

	Parámetros clínicos y de laboratorio que identifican a los pacientes como de bajo riesgo	Parámetros clínicos y de laboratorio que identifican a los pacientes como de riesgo elevado
Datos disponibles en el momento de la primera observación de un paciente neutropénico febril	<p>Ausencia de complicaciones médicas mayores (ej. hipo o hipertensión, disfunción hepática, renal o pulmonar). Ausencia de diarrea o vómitos.</p> <p>Ausencia de deterioro sensorial o signos neurológicos focales</p> <p>Ausencia de sangrado activo</p> <p>Enfermedad de base controlada</p> <p>Más de siete días desde el último ciclo de quimioterapia</p> <p>Neutropenia probable de menos de 10-15 días</p> <p>Edad >1 año y <65 años</p>	<p>Presencia de shock séptico o signos de fallo orgánico</p> <p>Empleo de profilaxis antibacteriana (quinolonas) o antifúngica</p> <p>Neutropenia persistente por más de 6 días</p> <p>Temperatura $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$</p> <p>Signos de infección intestinal o de una línea intravenosa</p>
Datos disponibles a posteriori	<p>Recuento PMN $>100/\mu\text{l}$ y aumento en los próximos dos días</p> <p>Recuento de monocitos $>100/\mu\text{l}$</p> <p>Hematocrito $>15\%$</p> <p>Recuento de plaquetas $>75.000/\mu\text{l}$ y aumento en los próximos dos días</p> <p>Proteína C reactiva $<50\text{ mg/l}$</p> <p>Radiografía de tórax normal</p>	<p>Proteína C reactiva $>90\text{ mg/l}$</p> <p>Recuento de plaquetas $<10-50.000/\mu\text{l}$</p> <p>Recuento absoluto de monocitos $<100/\mu\text{l}$</p> <p>Agravamiento de la función orgánica</p>

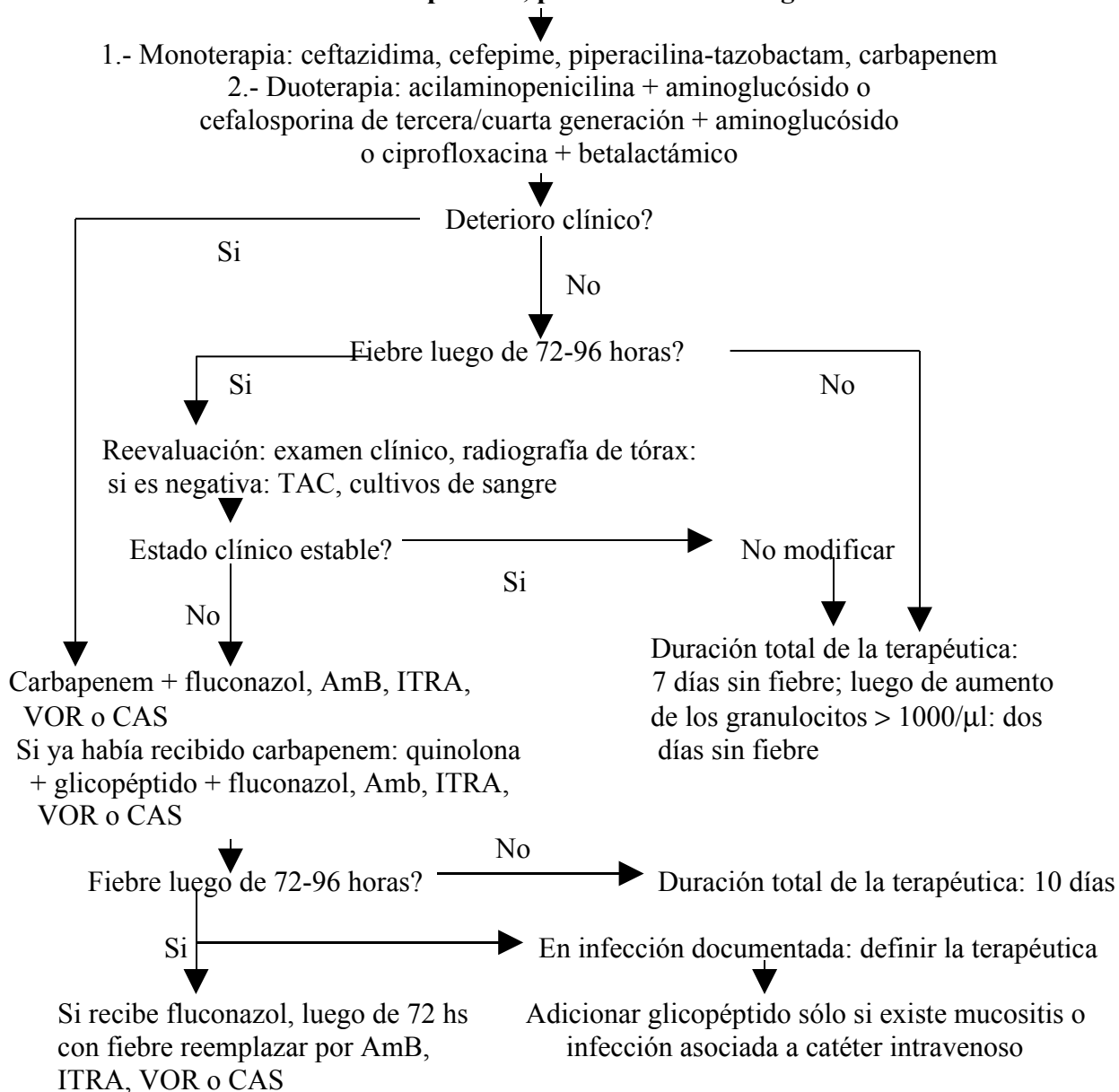
Los pacientes que no se incluyen en el grupo de bajo riesgo deben ser hospitalizados y tratados con antibioticoterapia de amplio espectro por vía parenteral. Cuando se selecciona un régimen empírico, se deben considerar varios factores en adición a la epidemiología local y a la patente de susceptibilidad a las drogas. Ciertos agentes presentan limitaciones para su uso por su toxicidad potencial. En lo posible debe ser evitado el empleo de múltiples agentes nefrotóxicos (cisplatino, ciclosporina, aminoglucósidos y polienes) para tratar el mismo paciente.

Se utilizan dos esquemas generales de terapia antibiótica intravenosa: monoterapia o terapéutica combinada (Fig. 2). La terapia combinada se subdivide en regímenes que utilizan o que no utilizan un agente antiestafilocócico (vancomicina, teicoplanina, linezolidina).

Los regímenes iniciales habitualmente incluyen un aminoglucósido en combinación con un antibiótico β lactámico, en un intento de lograr una actividad de amplio espectro con posible sinergia contra los gérmenes más problemáticos, tal el caso de la *Pseudomonas aeruginosa*. Sin

embargo, la toxicidad potencial renal, auditiva y vestibular asociada con el uso prolongado y los cursos repetidos de aminoglucósidos ha hecho que muchos regímenes no contengan estas drogas. Los mismos consisten en combinaciones de dos agentes β lactámicos, o un agente único de amplio espectro tal como una cefalosporina de tercera o cuarta generación, una quinolona o un carbapenem, lo cual constituye la denominada monoterapia. Las ventajas y desventajas de estos diferentes regímenes se incluyen en la Tabla 7.

Fiebre inexplicable, paciente de alto riesgo



AmB: anfotericina B; ITRA: itraconazol; VOR: voriconazol; CAS: caspofungina

Fig. 2.- Algoritmo para el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles de alto riesgo.

La primera combinación de dos β lactámicos resultó menos efectiva que los regímenes que contenían aminoglucósidos (Bodey y col., 1977; EORTC, 1978; Gurwith y col., 1978). Subsecuentemente, se realizaron estudios utilizando cefalosporinas de tercera generación tales como la ceftazidima, latamoxef y cefoperazona en combinación con una ureidopenicilina (Winston y col., 1984; 1988; Kibbler y col., 1989). Estos concluyeron que tales combinaciones eran iguales en eficacia y menos nefrotóxicas que los regímenes que contenían aminoglucósidos. Sin embargo, no se estableció si eran mejores que la monoterapia con β lactámicos.

Tabla 7.- Opciones para terapia empírica inicial.

Régimen	Ventajas	Desventajas
Aminoglucósido + β lactámico	Amplio espectro Eficacia probada Sinergia potencial contra Gram negativos y estreptococo	Escasa actividad contra estafilococo coagulasa negativos Nefro y ototoxicidad Requiere evaluar niveles séricos
Terapia con dos β lactámicos	Amplio espectro Evita la toxicidad de los aminoglucósidos No requiere monitoraje	No más efectivo que un agente único Posible prolongación de la neutropenia Disbalance electrolítico Posible antagonismo
Monoterapia	Amplio espectro Evita toxicidad de los aminoglucósidos Evita antagonismos No requiere monitoraje Menos costoso?	Falta de sinergia Menos efectivo contra <i>P. aeruginosa</i> Menos activo contra Gram positivos (ceftacidima) Riesgo de resistencia Toxicidad sobre el SNC (imipenem)
Agente único + glicopéptido	Amplio espectro que incluye estafilococo coagulasa (-), estafilococo y estreptococo α hemolítico No requiere monitoraje	Costoso Innecesario en ciertas unidades Nefro y ototoxicidad (vancomicina) Riesgo de resistencia

Existen varios estudios randomizados controlados de monoterapia que han mostrado igual eficacia que los tratamientos combinados. Una cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftazidima o cefepime) o un carbapenem (imipenem-cilastatina o meropenem) pueden ser utilizados con éxito como monoterapia. En la actualidad, la presencia de β lactamasas de espectro extendido han reducido la utilidad de la ceftazidima para la monoterapia. El cefepime, el imipenem-cilastatin y el meropenem, a diferencia de la ceftazidima, tienen excelente actividad contra el estreptococo viridans y el neumococo. Se admite que la vancomicina se requiere menos frecuentemente con la cefepime que con la monoterapia con ceftacidima. Se ha descrito que con los regímenes de imipenem se puede seleccionar en las Unidades de Hematología, la *Stenotrophomonas maltophilia*, organismo con resistencia intrínseca a este antibiótico (Kerr y col., 1990). En adición, existen dificultades con la toxicidad del imipenem sobre el sistema nervioso

central, pero ésta se ha asociado solamente con la terapéutica con altas dosis, o con la profilaxis asociada con quinolonas, y puede ser evitable.

La ventaja del imipenem es su buena actividad contra el estreptococo α hemolítico (McWhinney y col., 1993), permitiendo que pueda ser utilizado solo, sin la necesidad de adicionar glicopéptidos en la etapa inicial. Esta eficacia es compartida con el meropenem, que no parece tener toxicidad sobre el sistema nervioso central, y que además tendría una menor incidencia de cepas resistentes de *Pseudomonas aeruginosa*. Beneficios similares se pueden obtener con el uso de piperacilina/ tazobactam, que ha sido estudiado en combinación con la amikacina (Cometta y col., 1995); y que en la actualidad ha comenzado a ser utilizado en monoterapia en algunos centros.

Las quinolonas, tales como la ciprofloxacina, también han sido evaluadas para su uso como monoterapia en estudios limitados que demostraron efectos tanto favorables como desfavorables. El uso general de las quinolonas para la profilaxis en pacientes neutropénicos afebriles limita a esta clase de drogas para la terapia inicial. En la actualidad no es recomendable el empleo de las quinolonas como monodrogas en el tratamiento inicial de pacientes neutropénicos febriles. Peacock y col. han completado un estudio destinado a evaluar la combinación de ciprofloxacina-piperacilina en comparación con tobramicina-piperacilina en pacientes neutropénicos febriles, concluyendo que la misma es tan segura y efectiva como el grupo de comparación.

El aumento de las infecciones por gérmenes Gram positivos encontrado en la actualidad indica que la terapéutica empírica deberá contener un antibiótico con actividad contra dichos gérmenes. Se ha considerado que este debe ser un glicopéptido, pero los ensayos clínicos han proporcionado una evidencia conflictiva sobre cuando y en que casos adicionar este agente. Estudios realizados en centros con un número significativo de infecciones por Gram positivos han mostrado que la adición inicial de vancomicina o teicoplanina aumenta la incidencia de respuesta y reduce la morbilidad (Karp y col., 1991; Chow y col., 1993), aunque ningún estudio ha demostrado una disminución en la mortalidad. En adición, el uso de la vancomicina se asocia con un aumento de la toxicidad (Chow y col., 1993; Ramphal y col., 1992). Cuando la incidencia de infecciones por gérmenes Gram positivos es menor, el uso de vancomicina en forma inicial no es beneficioso, debiendo reservarse esta droga para las infecciones documentadas.

En la última década el aumento en el aislamiento de enterococo vancomicina resistente ha causado alarma en ciertos centros (Shlaes y col., 1993; Handwerger y col., 1993). Esto ha llevado que el Center for Disease Control (CDC) establezca guías sobre el uso de la vancomicina, que excluyen específicamente su uso como terapéutica empírica en los pacientes neutropénicos (CDC and Prevention, 1994). Siempre que sea posible, es conveniente ser prudente y reservar su empleo para una terapéutica secundaria.

Debe incluirse vancomicina en la terapéutica empírica inicial en pacientes seleccionados con los siguientes hallazgos clínicos: 1) infección grave de posible origen en un catéter (celulitis, bacteriemia), 2) colonización conocida con neumococo resistente a penicilina y cefalosporina o *S.aureus* meticilino resistente, 3) resultado positivo en los hemocultivos para gérmenes Gram positivos antes de la identificación y antibiograma, o 4) hipotensión u otra evidencia de deterioro

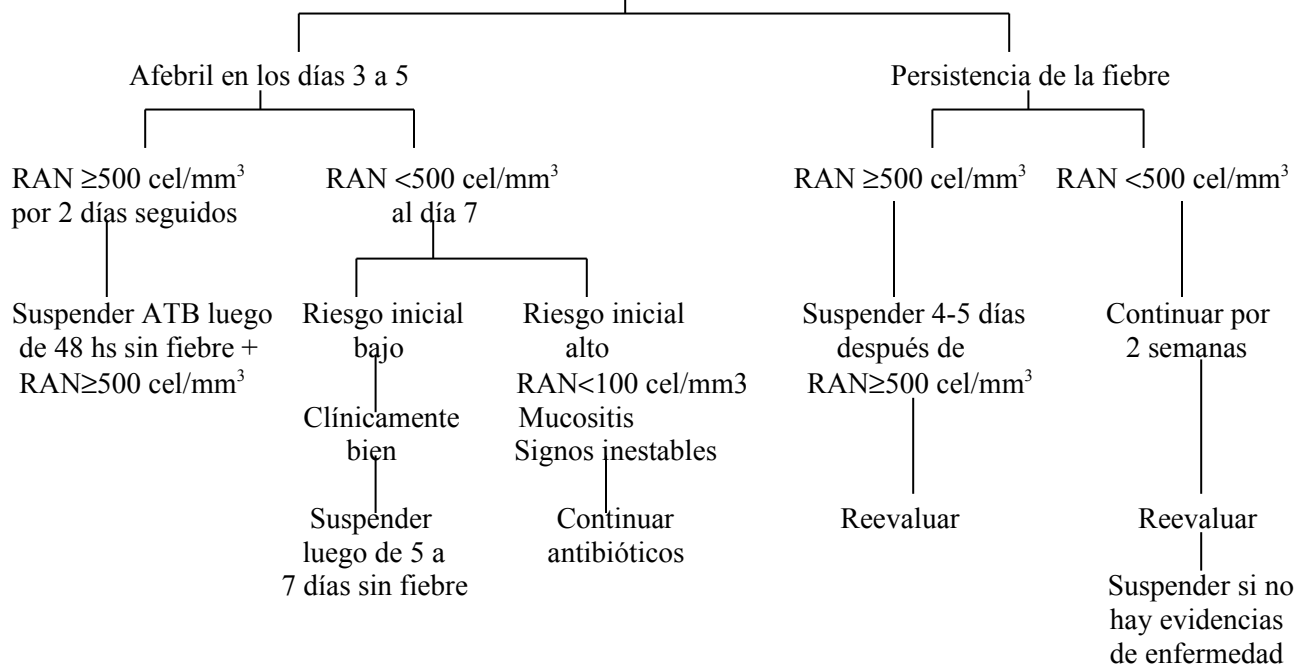
cardiovascular. Otras indicaciones incluirían tratamientos quimioterápicos intensivos que producen daño mucoso sustancial (ej. altas dosis de citarabina) o técnicas que aumentan el riesgo de infecciones por estreptococo penicilino resistente, tales como profilaxis con quinolonas. El aumento súbito de la temperatura a más de 40°C es predictivo de sepsis con *S. viridans*. Se debe tener en cuenta que en un estudio reciente de Cometta y col. (2003) la adición de vancomicina a un régimen de piperacilina-tazobactam en pacientes que no presentan ninguno de los criterios anteriores, no se asoció con beneficio en los pacientes neutropénicos que persistían febriles.

En todos los casos, la terapéutica debe ser reevaluada en tres a cinco días y ajustarse adecuadamente, dependiendo de la persistencia de la fiebre, el perfil inicial de riesgo, el curso clínico y los resultados de los cultivos.

Duración del tratamiento

En la Fig. 3 se resumen las recomendaciones para la duración de la terapéutica en pacientes neutropénicos febriles. El elemento aislado más importante para determinar la discontinuación con éxito del tratamiento antimicrobiano es el recuento de neutrófilos. Si no se identifica una infección después de tres días de tratamiento, si el recuento de neutrófilos es ≥ 500 células/mm³ por dos días consecutivos, y si el paciente está afebril por ≥ 48 horas, la terapéutica antibiótica puede ser suspendida. Si el paciente está afebril pero persiste neutropénico, la decisión es más difícil. Algunos especialistas recomiendan la continuación de los antibióticos, por vía intravenosa u oral, hasta que se resuelva la neutropenia. Esta metodología puede aumentar el riesgo de toxicidad por drogas y de superinfección con hongos o bacterias resistentes. Es razonable en pacientes neutropénicos que están bien clínicamente, que estaban en una categoría de riesgo bajo al inicio del tratamiento, que no tienen foco discernible de infección, y que no tienen evidencia radiológica ni de laboratorio de infección, suspender el tratamiento sistémico luego de cinco a siete días sin fiebre, o antes, si existen evidencias de recuperación hematológica. Si el tratamiento es suspendido mientras el paciente persiste neutropénico, deberá ser controlado estrechamente y los antibióticos intravenosos deberán ser restaurados en forma inmediata si recurre la fiebre o existe otra evidencia de infección bacteriana. Se debe considerar la continuación del tratamiento durante todo el periodo de neutropenia en pacientes con niveles de neutrófilos por debajo de 100 células/mm³, lesiones de las membranas mucosas, signos vitales inestables u otros factores de riesgo identificables. En pacientes con neutropenia prolongada en los cuales la recuperación hematológica no parece próxima, se puede considerar la suspensión de los antibióticos luego de dos semanas, si no se identifica ningún sitio de infección. Algunos expertos sugieren un cambio de un régimen terapéutico a un esquema de profilaxis.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO



RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Fig. 3.- Esquema sugerido para estimar la duración del tratamiento antibiótico en distintas condiciones.

La duración de la terapéutica con anfotericina B es variable. Si se identifica una infección micótica, el curso del tratamiento será determinado por el agente causal y la extensión de la enfermedad. Si no se reconoce un agente causal, no es claro cuanto tiempo los antimicóticos deberán ser administrados. Cuando se ha resuelto la neutropenia, el paciente está clínicamente bien, y una TAC de abdomen y tórax no revela lesiones sospechosas, la anfotericina puede ser suspendida. En pacientes clínicamente estables con neutropenia prolongada, se sugiere que luego de dos semanas de recibir una dosis diaria de anfotericina B, si no hay evidencias de infección la droga sea suspendida. Si el paciente persiste enfermo o pertenece a una categoría de alto riesgo, se debe considerar la continuación de la terapéutica durante todo el periodo de neutropenia, asumiendo que se va a producir una recuperación hematológica.

Manejo del paciente con fiebre persistente

Se requiere un tiempo de tres a cinco días como mínimo para determinar la eficacia del régimen antimicrobiano inicial. A partir de este momento, las decisiones con respecto al tratamiento ulterior deben tomarse sobre la base de si el paciente presenta bacteriemia o neumonía, en que medida la fiebre se ha resuelto, y la presencia o no de deterioro clínico. Algunos pacientes se

deterioran rápidamente dentro de los tres primeros días, necesitando una reevaluación permanente del régimen empírico inicial.

En varios estudios se ha establecido que el tiempo para la defervescencia de la fiebre en estos pacientes oscila entre tres y siete días, con una media de cinco días. En lo posible, a pesar de que el paciente permanezca febril, el clínico debería esperar cinco días para establecer cualquier cambio en el régimen antimicrobiano, excepto que el mismo sea indicado por el deterioro clínico o los resultados de nuevos cultivos.

La persistencia de la fiebre por más de tres días en pacientes en los cuales no se identifica un sitio de infección ni un microorganismo en los cultivos sugiere que los mismos presentan una infección no bacteriana, una infección bacteriana resistente a los antibióticos o con respuesta lenta a las drogas en uso, la emergencia de una segunda infección, niveles inadecuados de los antibióticos en el suero o en los tejidos infectados, fiebre por drogas, bacteriemia con gérmenes con pared celular atípica, o infecciones en un sitio avascular (catéteres o abscesos). En la reevaluación de los pacientes que no responden al tratamiento el médico debe tratar de identificar los factores que explican la situación. Sin embargo, algunos pacientes con infecciones bacterianas definidas microbiológicamente, aun tratados adecuadamente, pueden requerir más de cinco días de terapéutica antes de que se produzca la defervescencia.

Si la fiebre persiste por más de cinco días de terapéutica antibiótica y la reevaluación no permite identificar la causa, debe adoptarse una de tres elecciones de manejo: 1) continuar el tratamiento con los antibióticos iniciales, 2) cambiar o adicionar antibióticos, 3) adicionar una droga antimicótica (anfotericina B) al régimen, con o sin cambio de los antibióticos.

Si no existe ningún cambio evidente en la condición del paciente durante los primeros cinco días de tratamiento empírico, y si la reevaluación no provee nueva información en contrario, se puede continuar con el régimen antimicrobiano inicial. La decisión es más firme si se espera que la neutropenia se resuelva dentro de los próximos cinco días.

Si el régimen antimicrobiano inicial es una monoterapia o dos drogas sin vancomicina, se puede considerar su adición si está presente alguno de los criterios para su empleo ya mencionados. Si se aísla algún organismo específico, debe ser utilizado el tratamiento antibiótico más apropiado mientras se mantiene la cobertura de amplio espectro. Si el tratamiento inicial incluía la vancomicina como parte del régimen, se debe considerar la posibilidad de su retiro para minimizar el desarrollo de resistencia a esta importante droga. En el día cinco, los resultados de los cultivos de admisión deberán estar disponibles para avalar una decisión destinada a suspender la terapéutica con vancomicina.

El desafío terapéutico más difícil es el paciente que continúa deteriorándose clínicamente durante las primeras 48 horas de terapia empírica. El deterioro puede ser debido a los organismos Gram negativos, y en estos casos se justifica la adición de un agente contingente con actividad amplia contra estos gérmenes, incluyendo actividad antipseudomonadal. La adición de un aminoglucósido a la monoterapia inicial con un β lactámico parece ser una elección lógica.

El *S. viridans*, parte de la flora microbiana normal de los humanos, puede producir infecciones graves cuando los mecanismos de defensa están comprometidos. En los últimos 15 años se han aislado con frecuencia creciente de la sangre de pacientes neutropénicos con cáncer microorganismos de este grupo. Entre los factores que predisponen a estos pacientes a infecciones graves se encuentran la neutropenia severa, con menos de 500 neutrofilos/mm³, la disrupción de la mucosa oral, el tratamiento con altas dosis de citosina arabinosa, y la profilaxis antimicrobiana contra infecciones por Gram negativos con quinolonas o TMP-SMX, a los cuales el *S. viridans* es resistente. Los pacientes con bacteremia por *S. viridans* habitualmente se presentan con fiebre, que puede persistir por días aun cuando los cultivos rápidamente se negativizan con el tratamiento. Otros hallazgos incluyen rash, escalofríos, estomatitis y faringitis. Aunque la mayoría de estos pacientes se recuperan, se ha descrito un síndrome de shock tóxico caracterizado por hipotensión, rash maculopapular, descamación palmar y ARDS en el 25% de los pacientes con este síndrome.

A partir de 1980 se ha apreciado que muchos pacientes con fiebre persistente presentan una infección micótica oculta. En un estudio se comprobó que la probabilidad de la infección fúngica aumenta con el número de episodios febriles precedentes, de modo que el 44% de los pacientes que sufren su cuarto episodio de fiebre tienen una infección micótica como causa de la misma (Barnes y Rogers, 1988). Los estudios de autopsia han mostrado que más del 25% de los pacientes leucémicos están afectados por una infección micótica invasiva (Bodey col., 1992). Consecuentemente, la infección micótica debe ser considerada en el caso de fiebre persistente. El paciente debe ser interrogado sobre la presencia de cualquier síntoma relevante, en particular si es referido al tracto respiratorio. El clínico debe realizar un prolijo examen, debiendo ser repetido al menos una vez por día. Este debe incluir el examen del fondo de ojo, donde la presencia de la clásica endoftalmitis a *Candida* provee una evidencia inmediata de infección diseminada. Sin embargo, este hallazgo es infrecuente en los pacientes neutropénicos. Otros sitios de infección micótica oculta que deben ser considerados son los senos paranasales, para los cuales se deben realizar estudios de diagnóstico por imágenes y punción diagnóstica.

Los pacientes con candidiasis aguda diseminada pueden presentar lesiones en piel, que son típicamente macronodulares y que pueden presentar necrosis central. Las lesiones en piel también se pueden ver ocasionalmente en pacientes con aspergillosis diseminada o infecciones por *Fusarium*, aunque éstas son característicamente pustulares en el inicio y evolucionan hacia úlceras necróticas. La biopsia de estas lesiones en general revela el agente infeccioso.

Las investigaciones iniciales deben incluir una radiografía de tórax y un mínimo de dos series de hemocultivos tomados de dos sitios diferentes, incluyendo el catéter central, si está presente. El aislamiento del hongo de la sangre puede ser optimizado utilizando varias estrategias. El empleo de más de un método aumenta la positividad (Denning y col., 1997). Esto puede ser logrado por la adición, por ejemplo, de un tubo Isolator o una botella Septi-Chek a los sets estándar, y deben ser tomados al menos 20 ml para cultivos aeróbicos. Los subcultivos terminales de las botellas han demostrado que aumentan la positividad para hongos, debiendo utilizarse esta metodología en los pacientes de alto riesgo, en particular si se utiliza un protocolo de incubación de cinco días. El próximo paso es un detallado estudio por imágenes, incluyendo tomografía y resonancia magnética.

En vista de los problemas diagnósticos, desde hace tiempo se ha propuesto el empleo de terapia empírica antimicótica, la cual se ha demostrado efectiva. El mayor estudio examinó los efectos de la anfotericina B (0,6 mg/kg/día) en pacientes que persistieron febriles luego de cuatro días de terapia empírica (Anónimo, 1989). Mientras muchos respondieron en el grupo tratado con anfotericina B, el efecto sólo fue significativo en pacientes que no recibían profilaxis antifúngica (78 % vs 45 %, $p=0,04$). La anfotericina liposomal, por su parte, se ha demostrado al menos tan efectiva, pero menos tóxica que la anfotericina convencional en varios estudios randomizados de terapia antimicótica empírica (Prentice y col., 1997, Walsh y col, 1999). Walsh y col. recientemente presentaron los resultados de un estudio comparativo de la caspofungina, el primer agente aceptado de la clase de equinocandinas, con la anfotericina B como terapia antimicótica empírica. En ambos grupos se logró el mismo índice de éxito (34%), con menos efectos colaterales en el grupo de caspofungina.

En un reciente metaanálisis se ha sugerido que los agentes antifúngicos deben ser reservados para tratar infecciones documentadas (Gotsche y Johansen, 1997). Sin embargo, la terapia empírica continua siendo recomendada por la Infectious Diseases Society of America (Hughes y col., 1997) y por expertos reunidos en una Conferencia de Consenso Internacional (Edwards y col., 1997).

Dos estudios prospectivos randomizados recientes han demostrado que el fluconazol es una alternativa aceptable a la anfotericina B para el empleo como terapia antifúngica empírica en instituciones en las cuales son infrecuentes las infecciones por *Aspergillus* y *Candida* resistentes al fluconazol (*Candida krusei* y algunas cepas de *Candida glabrata*). Los pacientes no deben ser considerados para este tipo de tratamiento si tienen síntomas de sinusitis o evidencias radiográficas o tomográficas de infección pulmonar o han recibido fluconazol como profilaxis. Ningún paciente en el cual se ha aislado *Aspergillus* en cultivos debe ser tratado con fluconazol.

Walsh y col., por su parte, han evaluado recientemente el voriconazol, un triazol de segunda generación, en comparación con la anfotericina B para el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos persistentemente febriles, comprobando que se trata de un agente apropiado para esta indicación ya que reduce la frecuencia de infecciones micóticas de salida, preserva la función renal y reduce la frecuencia de efectos tóxicos.

TERAPÉUTICA ESPECÍFICA SEGÚN EL FOCO Y EL AGENTE CAUSAL

Infecciones asociadas con catéteres

La mayoría de los pacientes neutropénicos en tratamiento presentan un catéter intravenoso colocado, y la infección en estos casos es común. El organismo predominante asociado con las infecciones en catéteres es el estafilococo coagulasa negativo, seguido por el *Staphylococcus aureus* (Winston y col., 1983). Otros agentes incluyen las especies de *Cándida*, *Corinebacterium*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* y *Pseudomonas sp* (Bodey, 1986). En forma ideal, los catéteres infectados deben ser retirados, pero las infecciones por estafilococo coagulasa negativo pueden ser suprimidas o eliminadas en forma efectiva con el uso exclusivamente de terapéutica antimicrobiana

apropiada administrada a través del catéter, retardando el reemplazo hasta que el episodio de neutropenia se resuelva (Pizzo y col., 1981). Un alto porcentaje de estafilococos coagulasa negativos aislados de las unidades de hematología es resistente a la meticilina y otros agentes β lactámicos, debiendo ser tratados con un glicopéptido, habitualmente vancomicina, con la cual se asegura el éxito en más del 50% de los casos. Igual respuesta puede ser obtenida con las infecciones por corinebacterias.

Puede ser requerida la remoción del catéter para obtener la curación, independientemente de la etiología, si la infección es recurrente o la respuesta a los antibióticos no es aparente luego de dos o tres días de terapéutica. La presencia de infección del túnel subcutáneo o periacceso, embolismo séptico, hipotensión asociada con el empleo del catéter, o un catéter no permeable son indicaciones para la remoción, conjuntamente con la pronta administración de antibióticos. También es recomendable el retiro del catéter combinado con un debridamiento amplio de los tejidos infectados cuando existen infecciones por micobacterias atípicas. Las bacteriemias debidas a *Bacillus sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *C.jejikeium* o enterococo resistente a la vancomicina, y la fungemia debida a especies de *Candida*, tampoco responden adecuadamente al tratamiento antimicrobiano, y es recomendable la pronta remoción del catéter.

El empleo de catéteres impregnados con antibióticos, la administración de antibióticos a través de los distintos lúmenes del catéter involucrado, la rotación de la administración de antibióticos a través de los catéteres multilumen, y el uso de antibióticos localmente (*“antibiotic lock therapy”*) para suplementar la terapia sistémica han sido propuestos por distintos investigadores. Tales prácticas son controvertidas y ninguna es recomendable como técnica estándar en pacientes neutropénicos febriles.

Infiltrados pulmonares en pacientes neutropénicos febriles

En el 15 al 25% de los pacientes con neutropenia profunda luego de una quimioterapia intensiva se hacen evidentes infiltrados pulmonares. Los mismos aparecen en los dos tercios de los casos dentro de los primeros cinco días luego del inicio de la fiebre. Los infiltrados pulmonares en los pacientes neutropénicos febriles se asocian con un riesgo particularmente elevado de mortalidad, y su tratamiento antimicrobiano es dificultoso. Estos infiltrados pueden responder a diferentes causas, como se indica en la Tabla 8.



Tabla 8.- Causas de enfermedades pulmonares en los pacientes con neutropenia profunda y en recipientes de trasplante de médula ósea.

	No infecciosas	Infecciosas
Comunes	Edema pulmonar Neumonitis idiopática Neumonitis por radiación SDRA	Neumonía bacteriana Neumonitis por CMV Aspergillosis invasiva Infecciones mixtas Influenza Virus syncytial respiratorio
Infrecuentes	Enfermedad injerto vs huésped Hemorragia pulmonar Embolia pulmonar Neumonitis inducida por drogas	Toxoplasmosis Neumonitis por HSV Tuberculosis Otras infecciones por micobacterias Nocardosis Neumonía por <i>Mycoplasma</i> Enfermedad por <i>Legionella</i> Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> Otras infecciones micóticas

La evaluación diagnóstica comienza con una detallada historia clínica. El conocimiento del diagnóstico primario y de los tratamientos realizados permite definir el estado funcional del sistema inmunológico. En la Tabla 9 se detallan las alteraciones inmunológicas relevantes y los patógenos oportunistas comúnmente asociados con estas condiciones.



Tabla 9.- Patógenos respiratorios asociados con deterioros inmunológicos particulares en pacientes con neutropenia.

Alteración inmunológica	Bacteria	Virus	Hongos	Protozoarios
Neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 500/ml)	Bacilos Gram negativos (coliformes y <i>Pseudomonas</i>); <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Aspergillus</i> sp; <i>Candida</i> sp			
Inmunidad mediada por células anormal (linfoma, especialmente Hodgkin; uso de esteroides, TMO)	<i>Listeria</i> ; <i>Salmonella</i> ; <i>Legionella</i> ; <i>Nocardia asteroides</i> ; <i>Mycobacteria</i> sp; <i>Staphylococcus aureus</i>	Citomegalovirus	<i>Pneumocystis jiroveci</i> ; <i>Cryptococcus</i> ; <i>Histoplasma</i> ; <i>Aspergillus</i> sp	<i>Toxoplasma gondii</i> ; <i>Strongyloides stercoralis</i>
Función anormal de células B (mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus influenza b</i>			
Asplenismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Haemophilus influenza b</i>			

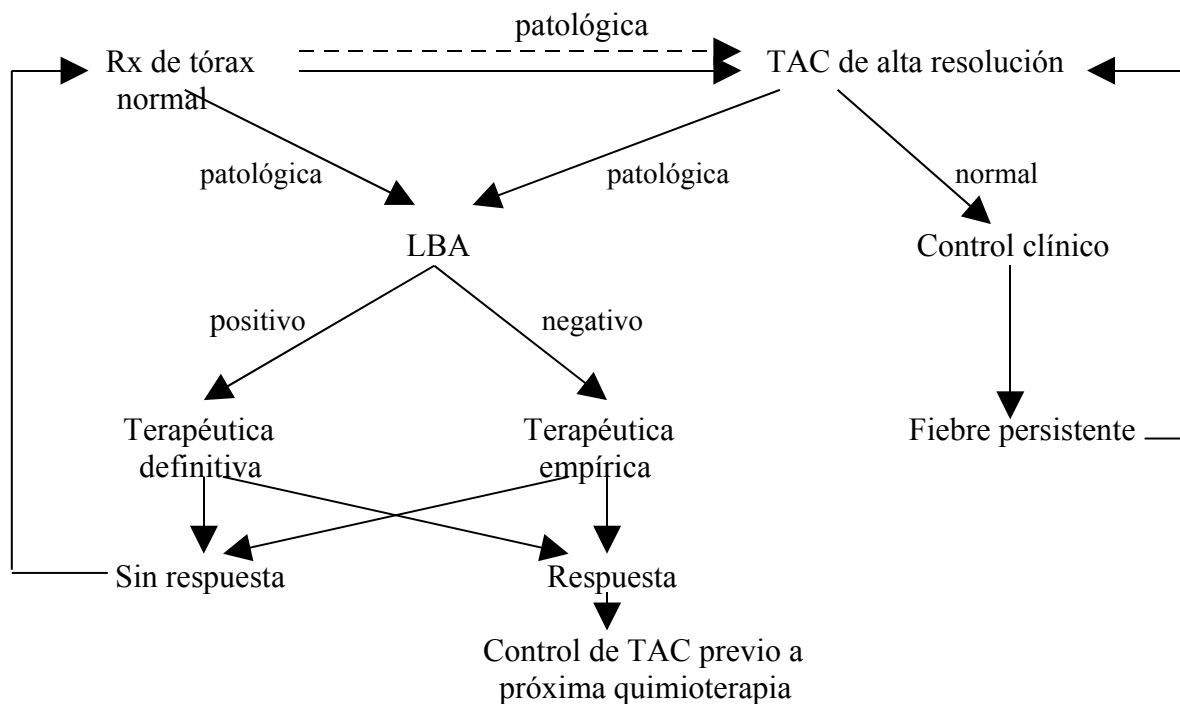


Fig. 4.- Algoritmo para el manejo clínico de pacientes con neutropenia, fiebre e infiltrados pulmonares.

Los pacientes neutropénicos y los receptores de trasplante de médula ósea pueden recibir tratamientos profilácticos o empíricos con antibióticos, y estos tratamientos pueden afectar el diagnóstico diferencial. En recipientes de trasplante de médula, el empleo de aciclovir o TMS profilácticos elimina prácticamente la posibilidad de una infección diseminada por HSV o una neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Los antibióticos profilácticos disminuyen la incidencia de infecciones bacterianas pero cambian la patente de resistencia de múltiples gérmenes. El empleo de fluconazol disminuye la incidencia de infecciones por *Candida albicans*, pero los pacientes pueden desarrollar infecciones por otras especies de *Candida* o aspergillosis pulmonar.

El objetivo de la metodología diagnóstica a emplear es reconocer los infiltrados pulmonares en forma temprana y obtener muestras para exámenes bacteriológicos o histopatológicos que permitan establecer la conducta terapéutica más adecuada. En la Fig. 4 se indica un algoritmo sugerido para el manejo de pacientes neutropénicos febriles con infiltrados pulmonares.

La radiografía de tórax es el primer examen de evaluación. Tres características pueden contribuir a establecer el diagnóstico etiológico: la morfología del compromiso pulmonar (localizada o difusa), la velocidad de aparición y desaparición de los infiltrados, y el momento de aparición en relación con el inicio de la neutropenia o de la realización del TMO (Fig. 5 a 11).

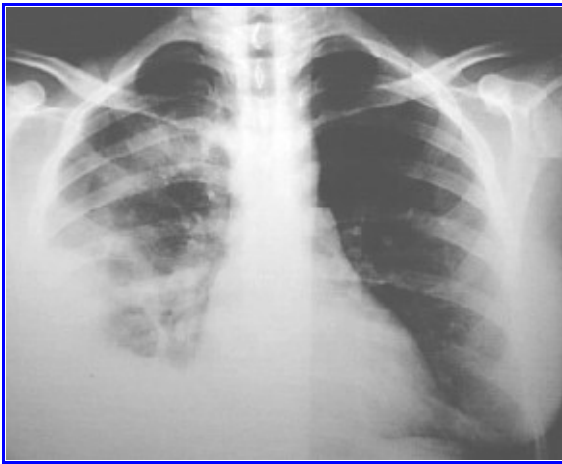


Fig. 5.- Neumonía por *Klebsiella pneumoniae* en paciente neutropénico.

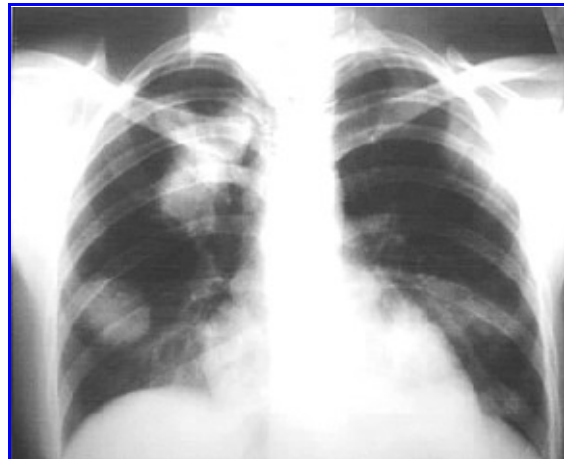


Fig. 6.- Neumonía por *Staphylococcus aureus* en paciente neutropénico.



Fig. 7.- Neumonía por *Pseudomonas* en paciente neutropénico.



Fig. 8.- Neumonía varicelar post-trasplante de médula ósea.

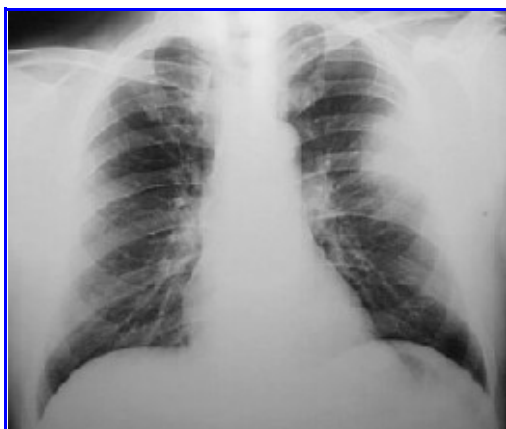


Fig. 9.- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en paciente con enfermedad de Hodgkin y neutropenia secundaria a tratamiento quimioterápico.

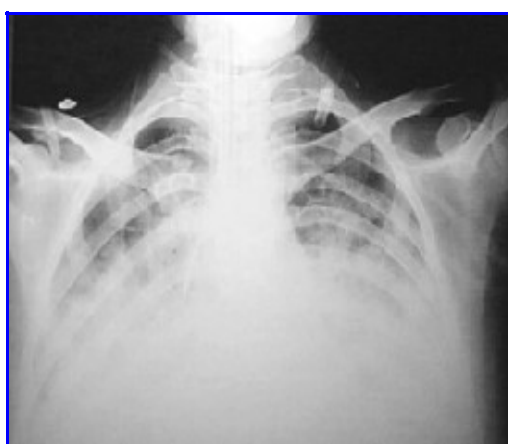


Fig. 10.- Síndrome de pérdida capilar en paciente con trasplante de médula ósea. Edema agudo de pulmón por aumento de la permeabilidad capilar.

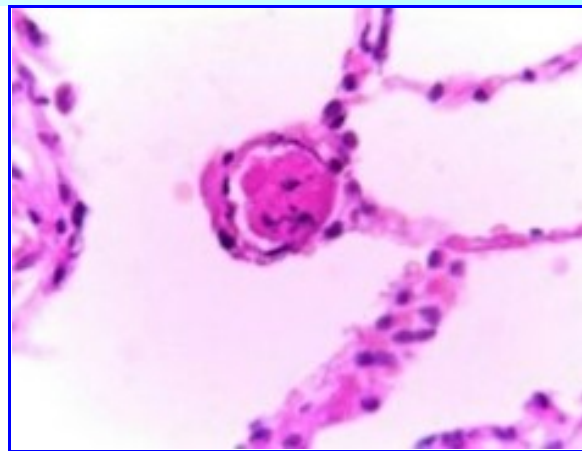


Fig. 11.- Neumonía por citomegalovirus en paciente con trasplante de médula ósea.
Histopatología pulmonar.

Los infiltrados localizados que involucran un pulmón pueden ser subsegmentarios, segmentarios o lobares. Los infiltrados difusos son bilaterales e involucran uno o más lóbulos, pudiendo tener aspectos distintos según el agente causal. En la Tabla 10 se indican las patentes radiográficas típicas de los diagnósticos infecciosos y no infecciosos en los pacientes inmunocomprometidos, pero en los pacientes críticos pueden coexistir uno o más procesos, y un diagnóstico común puede tener una presentación atípica.

Tabla 10.- Diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en pacientes con neutropenia.

Tipo de infiltrado	Infeccioso	No infeccioso
Infiltrado focal	Bacteria, hongos, <i>Mycobacterias</i> , virus, <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Edema pulmonar con infarto o hemorragia, hemorragia pulmonar, enfermedad maligna, BOOP, neumonitis radiante, toxicidad por drogas
Infiltrados difusos	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , virus, hongos, <i>Mycobacteria</i> sp, bacterias	Edema pulmonar, lesión pulmonar inducida por drogas, neumonitis radiante, hemorragia pulmonar, proteinosis alveolar, linfangitis, infiltración leucémica, leucostasis
Nódulos, masas, cavidades	Hongos, <i>Nocardia</i> , <i>Mycobacteria</i> sp; <i>Staphylococcus aureus</i> , bacilos Gram negativos, anaerobios	Cáncer de pulmón, cáncer metastático, infarto pulmonar, linfoma

La rapidez de la aparición del infiltrado puede ayudar en el diagnóstico diferencial (Tabla 11). Los infiltrados difusos que aparecen en horas y se resuelven en 24 a 72 horas habitualmente son causados por sangre o edema. La enfermedad que ocupa los espacios aéreos y que se desarrolla en días y toma semanas en resolverse es típicamente inflamatoria (infección, toxicidad por droga, bronquiolitis obliterante –BOOP-). La extensión de la enfermedad primaria se desarrolla en semanas o meses.

Tabla 11.- Periodo de tiempo para el desarrollo de infiltrados en pacientes inmunocomprometidos.

Periodo de tiempo	Infiltrados infecciosos	Infiltrados no infecciosos
Menos de 24 horas	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , bacilos Gram negativos	Hemorragia alveolar, edema pulmonar
2 a 7 días	Legionella, CMV, mucormicosis, <i>Cryptococcus</i> , <i>Mycobacteria sp</i>	Neumonitis radiante, injuria pulmonar inducida por drogas, edema pulmonar, BOOP, tromboembolismo
Más de 7 días	<i>Mycobacteria sp</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Enfermedad maligna, neumonitis radiante, toxicidad pulmonar inducida por drogas, síndrome de neumonía idiopática, BOOP, enfermedad tromboembólica

El momento de aparición de un infiltrado en el contexto del curso de la enfermedad también es informativo. En este sentido, los infiltrados pulmonares se dividen en precoces, presentes durante los primeros días de fiebre; refractarios, que no cambian luego de 72 horas de tratamiento empírico; o tardíos, que se desarrollan luego de siete días de tratamiento antibiótico. Los infiltrados precoces generalmente son causados por bacterias. Los infiltrados refractarios o tardíos focales son causados por bacilos Gram negativos resistentes, hongos, o *Nocardia*. Los pacientes con neutropenia prolongada, fiebre persistente e infiltrados focales a pesar del tratamiento con antibióticos de amplio espectro pueden ser portadores de una neumonía micótica, especialmente aspergillosis. Las causas no infecciosas de infiltrados refractarios o tardíos incluyen neumonitis por radiación, injuria pulmonar inducida por drogas, BOOP o progresión de la enfermedad.

En los recipientes de trasplante de médula ósea, los infiltrados difusos no son específicos, pero probablemente representan edema pulmonar si se producen en los primeros 30 días del trasplante o una neumonía por CMV si ocurren seis a ocho semanas luego del trasplante en un recipiente alogénico que era CMV positivo antes del trasplante. La Fig. 12 muestra un desarrollo en el tiempo de las complicaciones pulmonares luego del trasplante de médula. Esta secuencia está basada en la recuperación predecible de la función inmune luego del trasplante y ha sido validada por una amplia experiencia clínica.

Infecciones bacterianas

Hongos

Herpes simplex

Herpes varicella-zoster

Citomegalovirus

Pneumocystis jiroveci

SDRA

Síndrome de neumonía idiopática

Derrame pleural, atelectasias

Hemorragia alveolar

Enfermedad injerto versus huésped

Bronquiolitis obliterante

Edema pulmonar

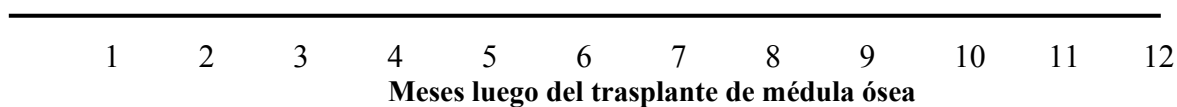


Fig. 12.- Distribución en el tiempo de las complicaciones pulmonares luego del trasplante de médula ósea.

La TAC de tórax se ha convertido en un método diagnóstico efectivo en pacientes neutropénicos y con TMO. Es más sensible que la radiografía de tórax y es particularmente valiosa cuando la radiografía es negativa o muestra cambios discretos. La radiografía convencional de tórax muestra infiltrados pulmonares en menos del 10% de los pacientes que persisten febriles a pesar de una terapéutica antimicrobiana, mientras que la tomografía de tórax simultánea, en particular la que utiliza técnica de alta resolución, detecta hallazgos patológicos en el pulmón en aproximadamente el 50% de estos pacientes. La tomografía es más sensible que la radiografía para reconocer infiltrados pulmonares, atelectasias, metástasis pulmonares, distribución linfática de tumores, linfadenopatías mediastinales y derrames pleurales. El signo del halo, la presencia de nódulos densos, o una masa rodeada por una zona de menor atenuación fueron considerados como signos diagnósticos de aspergillosis pulmonar invasiva en pacientes con leucemia aguda y neutropenia prolongada. El empleo de drogas antifúngicas en base al diagnóstico tomográfico de la aspergillosis pulmonar mejora significativamente la sobrevida con una aceptable morbilidad en pacientes en tratamiento por leucemia aguda.

La TAC también es útil para guiar otros procedimientos diagnósticos invasivos, tales como la localización para la biopsia por aguja o a cielo abierto, o para definir cuando la broncoscopia podrá contribuir en la confirmación del diagnóstico. Un cuadro difuso en la TAC se correlaciona con una mayor efectividad del lavaje broncoalveolar, mientras que en las lesiones solitarias, y en particular en los nódulos periféricos, es improbable que la broncoscopia permita obtener material adecuado para el diagnóstico.

El examen del esputo es problemático en los pacientes críticos. Tanto la tinción de Gram como el cultivo bacteriano no son sensibles ni específicos para neumonías bacterianas, aunque la recuperación del bacilo de Koch, histoplasma, *Nocardia* o *Pneumocystis jiroveci* del esputo se asume que establece el diagnóstico de una infección respiratoria en curso.

La bronfibroscopia con lavado broncoalveolar es un método diagnóstico de uso frecuente en pacientes críticos inmunocomprometidos con infiltrados pulmonares. El procedimiento se utiliza fundamentalmente para descartar infección, pero con la excepción del *Pneumocystis jiroveci*, un LBA negativo no es suficiente para suspender un tratamiento antibiótico empírico. La exactitud del LBA para infecciones no bacterianas que primariamente involucran el espacio alveolar (*Pneumocystis jiroveci*, CMV y otros virus, *Mycobacteria* sp, *Histoplasma*) es alta (>80%). Una excepción importante es la aspergillosis invasiva, en la cual la exactitud diagnóstica sólo alcanza al 50%. Como con cualquier otro procedimiento en los pacientes críticos, los riesgos de la broncofibroscopia deben ser adecuadamente considerados en relación con los beneficios probables atinentes al manejo terapéutico.

En los últimos años, la detección de fragmentos de la pared celular por métodos moleculares ha mejorado, permitiendo la detección del galactomanan del *Aspergillus* con un test de ELISA.

La biopsia pulmonar a cielo abierto por toracotomía, minitoracotomía o toracoscopia es el criterio estándar para descartar la infección o la enfermedad maligna en pacientes en los cuales no se puede obtener un diagnóstico de certeza con los métodos anteriores. La utilidad de la biopsia quirúrgica en pacientes inmunocomprometidos ha sido debatida. Aunque la exactitud diagnóstica (32 a 82%) y la influencia en la terapéutica (28% a 69%) de la biopsia quirúrgica son aceptables, no existe evidencia que mejore la sobrevida, en particular en los pacientes más graves.

Se debe tener en cuenta que en muchos casos las primeras investigaciones son negativas y el tratamiento debe ser empírico. La terapia inicial debe incluir agentes efectivos contra los patógenos respiratorios comunes, tales como el *S. pneumoniae* y el *H. influenzae*, así como contra los organismos Gram negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Es apropiado el uso de un carbapenem o ceftazidima, con o sin un aminoglicósido. El empleo de fluoroquinolonas solas en estos pacientes no ha sido suficientemente evaluado. Las neumonías atípicas son extremadamente infrecuentes en esta población, y excepto que exista una razón particular clínica o epidemiológica que sugiera una enfermedad por *Legionella*, no es apropiado incluir un macrólido en la terapéutica inicial.

Los pacientes con enfermedades linfoides malignas y los recipientes de TMO que no reciben profilaxis con cotrimoxazol están en riesgo de desarrollar una neumonitis por *Pneumocystis*

jiroveci, y en estos casos se debe administrar cotrimoxazol en dosis elevadas (dosis diaria: 20 mg/kg de TMP más 100 mg/kg de SMX dividido en cuatro dosis durante dos a tres semanas). Los recipientes de TMO también están en riesgo de desarrollar una neumonitis por CMV en el periodo pos trasplante. El tratamiento de la neumonitis por CMV se realiza con ganciclovir (5 mg/kg IV dos veces por día) más inmunoglobulina hiperinmune intravenosa en días alternados por 14-21 días. A pesar de ello, la mortalidad por esta infección supera al 50% en los recipientes de trasplante de médula ósea. Es por ello que se prefiere realizar tratamiento profiláctico o empírico (ver más adelante). Estas dos últimas infecciones en general son tardías, luego del mes postrasplante, cuando el paciente ya no está neutropénico.

En algunas series se han hecho comunes las infecciones por micobacterias en pacientes con enfermedades hematológicas, debiendo prestarse atención a las mismas cuando se planea la terapéutica. Sin embargo, en muchos casos, particularmente en las infecciones por micobacterias no tuberculosas, con sensibilidad impredecible a los antibióticos, cosa habitual en este grupo, es preferible basar el tratamiento en el diagnóstico microbiológico.

La insuficiencia respiratoria aguda en los pacientes neutropénicos y con trasplante de médula ósea es frecuentemente un evento fatal. El pronto diagnóstico y tratamiento son esenciales para maximizar la chance de recuperación. En estudios de las décadas de los 80 e inicios de los 90, la mortalidad de pacientes con estas características que requerían asistencia respiratoria mecánica alcanzaba al 70-100%, por lo que se discutió la oportunidad del ingreso de los mismos a terapia intensiva. En el momento actual, una serie de estudios han demostrado un descenso marcado de la mortalidad, alcanzando en la serie de Azoulay y col. al 45%. En esta serie, se utilizó ventilación no invasiva en el 39% de los pacientes y ventilación mecánica convencional en el 56%, con una mortalidad del 48,1% y 75,5%, respectivamente. El impacto de la ventilación asistida sobre la sobrevivencia dependerá del momento de la admisión a terapia intensiva y de la respuesta del paciente a la ventilación mecánica no invasiva. Según los autores, en la actualidad se recomienda la admisión de los pacientes con cáncer e insuficiencia respiratoria aguda a terapia intensiva, con un ensayo terapéutico de dos o tres días de cuidado intensivo total.

Aspergillosis invasiva

Las especies de *Aspergillus* se transmiten por el aire. Entran al organismo de los pacientes inmunocomprometidos a través de la inhalación de las conidias en el tracto respiratorio. Alcanzan el espacio alveolar donde se produce la germinación de las hifas. Los macrófagos alveolares son la primera línea de defensa contra las conidias, y los leucocitos polimorfonucleares forman la próxima línea de defensa contra las hifas. Los pacientes neutropénicos carecen de este último mecanismo de defensa, de modo que las hifas invaden los vasos sanguíneos y producen infartos hemorrágicos. Estos infartos son la causa de la hemoptisis que experimentan los pacientes neutropénicos.

En un estudio multicéntrico, Patterson y col. evaluaron una cohorte de 595 pacientes tratados por aspergilosis invasiva. Comprobaron que el 61% de estos pacientes tenían como condición predisponente una enfermedad hematológica: TMO autólogo o alogénico combinado con leucemia, linfoma y otras condiciones hematológicas. El pulmón fue el sitio más frecuente de infección, seguido por infección diseminada con compromiso sinusal, cutáneo o del sistema

nervioso central. Las infecciones por *Aspergillus* ocurren a partir de la tercera semana de neutropenia, de modo que solo constituyen un problema para pacientes con neutropenia prolongada.

En los estadios iniciales, la aspergillosis pulmonar en general no se reconoce en la radiografía convencional de tórax. En la TAC de alta resolución se observa una patente de infiltración típica en la fase temprana de la enfermedad. La misma se caracteriza por pequeños nódulos con un signo del halo, localizados en la proximidad de los vasos. La especificidad del signo del halo es limitada, pudiendo aparecer en casos de sangrado, embolismo e infiltrados leucémicos. La cavitación y el típico signo de la media luna de aire se producen luego de la reconstitución hematopoyética.

El enzimoimmunoensayo con *Platelia Aspergillus* es un método para detectar el galactomannan del hongo en el suero humano. Este ensayo para el diagnóstico de la aspergillosis, de reciente aplicación, es sensible (80,7%) y específico (89,2%). El test es específico para el *Aspergillus*. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico, debiendo repetirse el test si se sospecha la enfermedad. Este ensayo no es tan útil en pacientes no neutropénicos, en aquellos que reciben agentes antimicóticos, en los niños y en recipientes de trasplante de órganos sólidos.

Clásicamente, la anfotericina B intravenosa (1,0 a 1,5 mg/kg/día) fue considerada como el tratamiento de elección para la aspergillosis invasiva. La mortalidad es elevada (60-70%) en pacientes neutropénicos, a pesar del empleo de este agente, dependiendo el éxito del tratamiento de su inicio precoz (Aisner y col., 1977), y fundamentalmente, de la recuperación de la médula ósea (Fisher y col., 1981). Walsh y col., realizaron un estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico, destinado a comparar la anfotericina B liposomal con la anfotericina B para el tratamiento empírico antimicótico en pacientes neutropénicos febriles. La anfotericina B liposomal demostró ser más efectiva y menos tóxica que la anfotericina convencional.

El itraconazol, en dosis de 400 mg/día, se ha utilizado con éxito en esta población (Denning y col., 1989), siendo recomendado para completar la terapéutica, una vez que el paciente ha respondido a la anfotericina B.

Recientemente, el voriconazol fue aprobado para la terapéutica primaria de la aspergillosis invasiva. En un estudio abierto no comparativo, el voriconazol demostró una frecuencia de respuesta del 59% en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva y una respuesta del 38% cuando fue utilizado como tratamiento de rescate. La incidencia total de respuesta en pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva fue del 60%. En un estudio randomizado que incluyó principalmente pacientes oncohematológicos, la terapéutica con voriconazol, en comparación con la anfotericina B, demostró una incidencia significativamente mayor de respuesta y de sobrevida, con menos muertes relacionadas con la aspergilosis y menos efectos colaterales. El voriconazol es más activo *in vitro* contra el *A. terreus*. Por estas razones, el voriconazol ha sido recomendado para el tratamiento primario de la aspergilosis. La dosis recomendada de voriconazol es de 12 mg/kg el día 1, luego 8 mg/kg/día por al menos 7 días, seguido por 200 mg por vía oral dos veces por día.

La equinocandina caspofungina demostró una frecuencia de respuesta del 45% en un estudio abierto no comparativo de pacientes con manifestaciones pulmonares y un fracaso o

intolerancia al tratamiento antifúngico estándar. Esta terapéutica es bien tolerada, constituyendo una alternativa para la terapéutica de segunda línea de la aspergillosis pulmonar invasiva.

El desarrollo de secuestros micóticos intrapulmonares, mal llamados micetomas, requiere terapéutica adicional. Estas lesiones, que siguen al infarto pulmonar y a la infiltración con el hongo, aparecen cuando se encuentra en regeneración la médula, estando el paciente en riesgo elevado de presentar una hemoptisis fatal (Kibbler y col., 1988). En adición, los pacientes que requieren ulterior quimioterapia o TMO se encuentran en riesgo elevado de recaída de la infección original. La política del autor es proceder a la rápida resección, aun en pacientes con trombocitopenia, excepto que exista una contraindicación absoluta. Desgraciadamente, esta conducta ofrece escaso beneficio a los recipientes de TMO.

Enterocolitis neutropénica

La enterocolitis neutropénica es una complicación grave de la quimioterapia en pacientes con leucemia o tumores sólidos, que aparece durante el periodo de neutropenia severa. También se puede desarrollar en individuos con anemia aplásica o neutropenia cíclica que no han recibido tratamiento citotóxico.

Los mecanismos patogénicos que conducen a la enterocolitis neutropénica probablemente son varios, y la neutropenia por sí es un factor contribuyente. Otros factores involucrados son la destrucción de la arquitectura normal de la mucosa por la quimio o radioterapia, con posibles infiltrados leucémicos o linfomatosos coexistentes; la hemorragia intramural debida a la trombocitopenia severa; y la modificación de la flora gastrointestinal normal debido a los antibióticos, antimicóticos, y la colonización nosocomial por la flora hospitalaria.

Macroscópicamente, los segmentos intestinales involucrados, generalmente el ciego, intestino delgado terminal y resto del colon, se muestran edematosos y con las paredes engrosadas, con grados variables de ulceración y hemorragia, produciéndose la perforación en el 5 al 10% de los casos. Los hallazgos microscópicos incluyen edema submucoso, hemorragia y necrosis, y escaso infiltrado inflamatorio.

La enterocolitis neutropénica debe ser sospechada en los pacientes severamente neutropénicos con dolor abdominal, fiebre y diarrea, aunque se deben descartar otros diagnósticos tales como la infección por *C. difficile*, colitis isquémica, apendicitis aguda o intususcepción intestinal. El diagnóstico diferencial puede ser imposible de establecer sobre la base de los hallazgos clínicos exclusivamente.

La radiografía de abdomen muestra hallazgos inespecíficos, y muchas veces puede ser normal. Los hallazgos típicos en la ecografía son el engrosamiento ecogénico de la mucosa y de la pared intestinal. La TAC es muy útil para el diagnóstico, siendo el hallazgo principal el engrosamiento de la pared del ciego, aunque en ocasiones también están comprometidos el resto del colon y parte del ileon terminal (Fig. 13).

El daño severo de la mucosa explica la alta incidencia de episodios de bacteriemia en los pacientes con enterocolitis neutropénica, a pesar del empleo de combinaciones de antibióticos de

amplio espectro. El 44% de los pacientes tienen al menos un cultivo positivo en sangre durante el episodio.

No se ha recomendado una estrategia de manejo única para todos los casos de enterocolitis neutropénica. El manejo debe ser individualizado, recomendándose el reposo digestivo, el empleo de antibióticos de amplio espectro y eventualmente nutrición parenteral, y la consulta quirúrgica. Recientemente se han propuesto como indicaciones de tratamiento quirúrgico la persistencia del sangrado gastrointestinal a pesar de la resolución de la neutropenia, trombocitopenia y anomalías de coagulación; la presencia de una perforación libre en la cavidad abdominal; y el deterioro clínico sugestivo de sepsis no controlada.

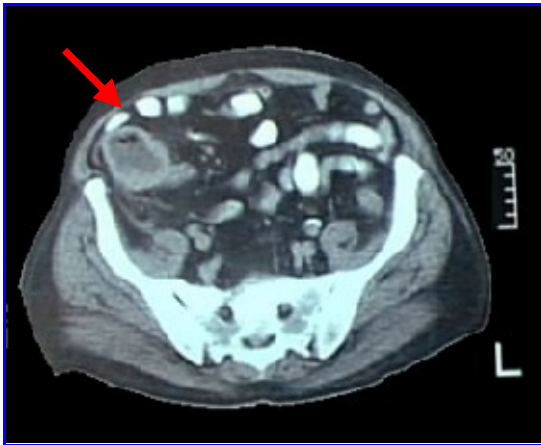


Fig. 13.- Tomografía axial computada de abdomen. Paciente con enterocolitis neutropénica. Observe el grosero engrosamiento de la pared del ciego, con edema perilesional.

Infecciones virales

La subfamilia de β herpesvirus incluye al citomegalovirus (CMV) y los virus estrechamente relacionados herpes virus 6 (HHV-6) y herpes virus 7 (HHV-7). El CMV es bien conocido como el patógeno infectante más importante en recipientes de trasplante, existiendo en la actualidad evidencia suficiente para admitir que los virus HHV-6 y HHV-7 también aumentan su patogenicidad en los huéspedes inmunocomprometidos.

El CMV infecta aproximadamente al 60% de los adultos en los países industrializados y a casi la totalidad de los individuos en los países en desarrollo. El virus se adquiere habitualmente por contacto estrecho entre individuos, fundamentalmente por transferencia de la saliva, pero también por infección intrauterina o perinatal. En adición, se puede producir una transmisión iatrogénica, como en el caso de la donación de órganos sólidos y a través de las transfusiones de sangre. La infección primaria es habitualmente asintomática, aunque la infección en el adulto puede producir una enfermedad similar a la mononucleosis.

El CMV establece una infección de larga duración luego de la infección primaria. La persistencia incluye tanto un estado de latencia en el cual sólo aparece el virus infectante durante los episodios de reactivación, y una replicación crónica con producción continua o frecuente pero

intermitente de virus infectante. Los monocitos/macrófagos y las células endoteliales están implicadas en los sitios de persistencia y latencia del CMV, y la replicación del virus en estos tipos celulares probablemente sea importante para mantener la infección de por vida.

El CMV causa una serie de enfermedades en el huésped inmunocomprometido. En adición a estas enfermedades órgano específicas, el CMV se ha asociado con el rechazo de órganos sólidos o la enfermedad injerto versus huésped (GVHD) en el trasplante de médula ósea. Las infecciones bacterianas y micóticas también son frecuentes luego de la infección por CMV y, conjuntamente con el rechazo y la GVHD, son considerados efectos indirectos del virus.

Históricamente, la infección por CMV se ha considerado como una de las complicaciones más riesgosas luego del trasplante de médula ósea. La enfermedad por CMV en este contexto se manifiesta por neumonitis, síndromes gastrointestinales, hepatitis, supresión de la médula ósea y ocasionalmente retinitis. El pulmón del recipiente es un sitio ideal para la replicación del CMV, y la neumonitis fue una de las enfermedades mayores que siguieron al trasplante que, una vez establecida, llevaba a una alta morbilidad y mortalidad. Antes del advenimiento de los modernos métodos de diagnóstico, el lento crecimiento del CMV *in vitro* hacia que el diagnóstico de la infección activa fuera muy dificultoso, y las intervenciones terapéuticas eran de limitado éxito.

Recientemente, la detección del virus utilizando métodos sensibles tales como la antigenemia con el reconocimiento de la proteína pp65, y la reacción de polimerasa en cadena han demostrado que tanto la presencia del virus como la cantidad del mismo hallada en la sangre son factores de riesgo para la enfermedad por CMV. El factor de riesgo mayor para el desarrollo de la enfermedad por CMV ha sido el trasplante de una médula proveniente de individuos CMV seronegativos en recipientes CMV seropositivos. En estas condiciones, la médula del donante es virgen para el CMV, y cuando el virus endógeno se reactiva las células del donante desarrollan una respuesta inmune primaria para responder a la replicación. En contraste, la asociación de donante y receptor seropositivos se asocia con un bajo riesgo de enfermedad, probablemente debido a la transferencia de inmunidad antiviral con las células del donante.

Las células T son críticas para el control de la replicación del CMV. Investigaciones recientes han demostrado que la respuesta de los linfocitos T citotóxicos al CMV está dominada por su actividad contra la proteína tegumentaria pp65 (ppUL83). En los huéspedes inmunocompetentes, se han visualizado células específicas T CD8 para la ppUL83 utilizando una tecnología de antígenos leucocitarios humanos. Una serie de mecanismos pueden hacer que las poblaciones de células T CD8 específicas para el CMV sean subóptimas para el control de la replicación viral, incluyendo una lenta reconstitución de las respuestas T helper en el periodo post-trasplante y los efectos de las drogas inmunosupresoras tales como los corticoides destinados a controlar la GVHD. Una serie de estudios están destinados a determinar en que medida una combinación de la medición de la carga viral y determinaciones específicas para células T CD8 anti CMV pueden brindar información complementaria a fin de identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar infección y enfermedad por CMV luego del trasplante.

Una técnica alternativa para reducir la probabilidad de infección/enfermedad por CMV ha sido el desarrollo de agentes profilácticos tales como el ganciclovir y o el aciclovir. Estudios

controlados contra placebo han mostrado que las altas dosis de aciclovir pueden reducir la enfermedad por CMV y también mejorar la sobrevida. Más recientemente, la disponibilidad de la prodroga del aciclovir, valaciclovir, que tiene una mejor biodisponibilidad oral, se ha demostrado útil para reducir la incidencia de enfermedad por CMV en recipientes con trasplante de médula ósea y también en otros huéspedes inmunocomprometidos. La administración intravenosa u oral de ganciclovir también ha producido beneficios clínicos en ensayos controlados. La terapéutica hasta el día 100 después de la reconstitución (*engraftment*) es efectiva para controlar la infección por CMV y la consecuente enfermedad. Sin embargo, esta técnica tiene una serie de efectos colaterales. Primero, puesto que la replicación del CMV está sustancialmente inhibida por el ganciclovir oral, la regeneración del sistema inmune no está expuesta a suficiente nivel de replicación viral como para generar una respuesta de células T inmunes, de modo que el paciente persiste sin inmunizarse al CMV luego de la cesación de la profilaxis. Segundo, debido a que la concentración de la droga es inadecuada para erradicar totalmente la replicación durante el periodo de profilaxis, asociado a la falta de generación de una respuesta inmune temprana contra el CMV, la viremia puede aparecer luego de la cesación de la profilaxis, usualmente entre las tres y cuatro semanas, especialmente en el grupo de alto riesgo D^R⁺.

Las infecciones con HHV-6 son comunes después del trasplante de médula, y considerando la alta incidencia de seroprevalencia en la población, es posible que las mismas se deban a la reactivación del virus en el recipiente o a la reinfección a partir del donante. El virus se ha encontrado en el 28% de las muestras de médula ósea de individuos normales, sugiriendo que el mismo puede ser transmitido de donante a recipiente. La mayoría de las infecciones por HHV-6 se producen dentro de las primeras cuatro semanas del trasplante.

Los casos informados han asociado al HHV-6 con una amplia variedad de enfermedades siguiendo al trasplante de médula ósea, incluyendo encefalitis, neumonitis intersticial idiopática, hepatitis, fracaso del trasplante precoz y tardío, y supresión de la médula ósea. Algunos autores han asociado al HHV-6 con la reconstitución demorada, mielosupresión, fiebre y retardo en la recuperación de plaquetas.

Pocos estudios han examinado el rol del HHV-7 luego del trasplante. Similar al HHV-6, se pueden producir infecciones activas, debidas a reactivación del virus del recipiente o a la reinfección, dada la elevada seroprevalencia en la población. Existen datos *in vitro* que sugieren la capacidad del HHV-7 de perturbar la maduración de las células progenitoras hematopoyéticas. Se han reportado casos aislados de encefalitis por HHV-7 luego del trasplante de células progenitoras.

TERAPÉUTICAS ADICIONALES

Empleo de drogas antivirales. Habitualmente no existen indicaciones para el empleo empírico de drogas antivirales en el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles sin evidencias de enfermedad viral. Sin embargo, si existen lesiones de las membranas mucosas o de la piel debidas a herpes simplex o varicela-zoster, aun si no son la causa de la fiebre, se debe administrar aciclovir. El intento es facilitar la cicatrización de estas lesiones, que constituyen una puerta de entrada para bacterias y hongos durante el periodo de neutropenia. En algunos pacientes con

enfermedades hematológicas, fiebre y neutropenia, la administración de aciclovir para el tratamiento o la supresión del virus del herpes simplex se ha asociado con una respuesta febril más favorable que en pacientes no tratados.

Las infecciones sistémicas y la enfermedad debida al citomegalovirus son una causa infrecuente de fiebre en los pacientes neutropénicos, con la excepción de los recipientes de células progenitoras de médula ósea. La infección por CMV se trata con gaciclovir (5 mg/kg/IV cada 12 horas por un periodo de 10 a 14 días) o foscarnet. Nuevas drogas tales como el cidofovir, valganciclovir y fomivirsen son efectivas para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, pero no han sido evaluadas en pacientes neutropénicos.

Si se detectan infecciones virales del tracto respiratorio como causa del síndrome febril, se pueden utilizar drogas específicas, tales como la ribavirina para el virus syncytial respiratorio, y el zanamivir, oseltamivir, rimantadina o amantadina para las infecciones por virus influenza. El zanamivir y el oseltamivir son drogas antivirales con un mecanismo similar de acción y una eficacia similar contra los virus de la influenza A y B. Ambas son inhibidores de la neuraminidasa. La inhibición de la neuraminidasa previene la infección. Ambas drogas han sido aprobadas para el tratamiento de las infecciones por virus influenza A y B sólo si los pacientes han estado sintomáticos por menos de dos días. El oseltamivir ha sido aprobado para profilaxis. En recipientes de TMO, existe escasa experiencia como para justificar el empleo de estas drogas.

Factores de crecimiento. Un gran número de estudios ha comprobado que los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) reducen la duración de la neutropenia y en muchos casos se asocian con una disminución de las complicaciones infecciosas. Estos estudios demuestran que los G-CSF utilizados como parte del tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles pueden acortar en forma consistente la duración de la neutropenia, pero los mismos no afectan otras medidas de morbilidad, incluyendo la duración de la fiebre, el empleo de antimicrobianos, o el costo del manejo de los episodios febriles en los neutropénicos. Ningún estudio ha demostrado una disminución en la mortalidad asociada con la infección. La mayoría de las guías internacionales no recomiendan el empleo rutinario de estos productos en pacientes neutropénicos febriles no complicados.

Bajo ciertas condiciones en las cuales se prevé un curso complicado y no se espera una pronta recuperación de la médula, el uso de estas drogas puede estar indicado. Estas condiciones incluyen neumonía, episodios hipotensivos, celulitis severa o sinusitis, infección micótica sistémica, y falla pluriparenquimatosa secundaria a la sepsis. También puede ser considerado el empleo de factores estimulantes de colonias en pacientes que persisten severamente neutropénicos y tienen una infección documentada que no responde a la terapéutica antimicrobiana apropiada.

Transfusión de granulocitos. La transfusión de glóbulos blancos circulantes se ha utilizado en el pasado para aumentar la actividad antimicrobiana en los pacientes neutropénicos. Sin embargo, en los últimos años se había abandonado su empleo, aunque se han demostrado beneficios en niños, en los cuales es posible lograr un aumento significativo en el recuento de neutrófilos. Para ciertos pacientes con neutropenia profunda en los cuales la bacteria documentada microbiológicamente no puede ser controlada con terapéutica antibiótica óptima o por la

administración de G-CSF, y en casos de infecciones micóticas severas no controlables, algunos investigadores sugieren que la transfusión de granulocitos puede ser útil. En algunos casos se ha utilizado la transfusión de un gran número de granulocitos obtenidos luego de la administración de G-CSF con o sin dexametasona en el donante, pero en este momento no existen evidencias convincentes de su eficacia. En el recipiente pueden presentarse efectos tóxicos significativos, incluyendo transmisión de enfermedad por CMV, aloinmunización asociada con fiebre, reacciones injerto versus huésped si los granulocitos no son irradiados, progresiva refractariedad al tratamiento con plaquetas, y en algunos casos, insuficiencia respiratoria asociada con la administración concomitante de anfotericina B. La conclusión es que la transfusión de granulocitos en la actualidad es una práctica clínica experimental.

Terapéutica con inmunoglobulinas. La inmunoterapia pasiva se ha utilizado tanto para la prevención de las infecciones como para el tratamiento. Sin embargo, en pocas situaciones la misma ha probado ser útil. La adición de IVIG al ganciclovir mejora la sobrevida en la neumonitis por citomegalovirus.

El uso profiláctico rutinario de IVIG en la terapia de la leucemia no parece ser de beneficio para prevenir las infecciones virales, aunque un estudio utilizando una preparación enriquecida con IgM (Pentaglobin) demostró una reducción de las infecciones relacionadas con endotoxinas y una prevención de las muertes por infecciones en recipientes de TMO (Poynton y col., 1992). La administración de inmunoglobulinas hiperinmunes luego de la exposición tiene un rol definido en la prevención de la hepatitis, sarampión e infecciones por varicella zoster.

TRATAMIENTO DOMICILIARIO

El tratamiento de pacientes neutropénicos febriles cuidadosamente seleccionados con antibióticos orales exclusivamente parece ser posible en adultos con bajo riesgo de complicaciones. En general, el uso de antibióticos por la ruta oral puede ser considerado sólo para pacientes en los que se estima que la *duración de la neutropenia no será mayor de cinco días*, que no tienen un foco clínico de infección bacteriana o síntomas y signos sugestivos de infección sistémica (escalofríos, hipotensión), excepto la fiebre. Algunos pacientes pueden recibir el tratamiento externados, aunque la mayoría de los estudios que se han basado en el empleo de tratamiento con antibióticos orales involucraron pacientes hospitalizados. La observación estricta y el pronto acceso a un área de cuidado médico debe estar asegurada durante todo el tiempo de tratamiento. Por ello, esta técnica sólo es aplicable en algunos centros muy especializados. Los pacientes que se encuentran en la etapa de recuperación de sus neutrófilos son generalmente considerados como buenos candidatos para el tratamiento ambulatorio, a diferencia de los pacientes con recuentos en descenso o sin evidencias de recuperación medular.

En la Tabla 6 se incluyen los factores identificados para predecir el diagnóstico y el pronóstico de la neutropenia febril en diferentes estudios, para establecer, a partir de los mismos, la intensidad de terapéutica requerida.

Como alternativa se puede adoptar la descarga precoz con tratamiento continuo por vía oral en pacientes seleccionados, luego de un periodo breve de tratamiento hospitalario con terapéutica intravenosa, siempre que se excluya una infección fulminante, y el estado de los cultivos iniciales sea conocido.

El tratamiento oral más frecuentemente propuesto para los pacientes externados por vía oral es la asociación de una quinolona con una aminopenicilina-inhibidor de β lactamasas.

BIBLIOGRAFIA

Aisner J, Schimpff S, Wiernik P. Treatment of invasive aspergillosis: relationship of early diagnosis and treatment to response. *Ann Intern Med* 86: 539-1977

Akova M., Paesmans M., Calandra T.: A European Organization for Research and Treatment of cancer-international antimicrobial therapy group study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 40:239-2005

Anonymous: Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Amer J Med* 86: 668-1989

Ascioglu S., Rex J., de Pauw B.: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 34:7-2002

Azoulay E., Thiery G., Chevret S.: The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine* 83:360-2004

Barnes R., Rogers T. Response rates to a staged antibiotic regimen in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemoth* 22: 759-1988

Bliziotis I., Michalopoulos A., Kasiakou S.: Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a β lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 80:1146-2005

Bodey G, Buelmann B, Duguid W. Fungal infections in cancer patients - An International Autopsy Survey. *Europ J Clin Microb* 11: 99-1992

Bodey GP. Treatment of acute leukemia in protected environment units. *Cancer* 44: 431-1979

Bodey GP, Anaissie E, Gutterman J. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant therapy for fungal infection in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 17: 705-1993

Bodey G, Buckley M, Sathe Y. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukaemia. *Ann Intern Med* 64(2): 328 -1966

Boeckh M, Bowden RA, Goodrich J. Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 80: 1358-1992

Bohme A., Ruhnke M., Buchheidt D.: Treatment of fungal infections in hematology and oncology. *Ann Hematol* 82(Suppl 2):S133-2003

Brammer K. Management of fungal infection in neutropenic patients with fluconazole. *Haematologie und Bluttransfusion* 33: 546-1990

Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 20: 557-1995

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, The Infectious Disease Society of America and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 49(RR-10):1-128-2000



- Chow A, Jewesson P, Kureishi A. Teicoplanin versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Europ J Haemat* 51: 18-1993
- Clark D., Emery V., Griffiths P.: Cytomegalovirus, human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in hematological patients. *Sem Hematology* 40:154-2003
- Cometta A, Calandra T, Bille J. Escherichia coli resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 330: 1240-1994
- Cometta A, Zinner S, De Bock R and the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Piperacillin-tazobactam plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemot* 39: 445- 1995
- Cometta A, Zinner S, de Bock R. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemoth.* 39: 445-1995
- Cometta A., Kern W., de Bock R.: Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 37:382-2003
- Cordonnier C., Buzyn A., Leverger G.: Epidemiology and risk factors for Gram positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 36:149-2003
- Darmon M., Azoulay E., Alberti C.: Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 28:1775-2002
- De Pauw B, Deresinski S, Feld A. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer - a multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 120: 834-1994
- DeGregorio M, Lee W, Linker C. Fungal infections in patients with acute leukemia. *Amer J Med* 73: 543 -1982
- Dekker A, Rozenberg-Arska M, Sixma J. Prevention of infection by trimethoprim-sulfamethoxazole plus amphotericin B in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 95: 555-1981
- Demetri G, Antman K. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): preclinical and clinical investigations. *Semin Oncology* 19: 362-1992
- Denning D, Evans E, Kibbler C. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *Europ J Clin Microb Infect Dis.* 16: 424-1997
- Denning D, Tucker R, Hanson L. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole *Amer J Med* 86: 791-1989
- Dettenkofer M., Ebner W., Bertz H.: Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 31:795-2003
- Donnelly J, Maschmeyer G, Daenen S. Selective oral antimicrobial prophylaxis for the prevention of infection in acute leukaemia - ciprofloxacin versus co-trimoxazole plus colistin. *Europ J Cancer* 28A: 873-1992
- Dunagan D., Baker A., Hurd D.: Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest* 111:135-1997
- Dykewicz C.: Summary of the Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33:139-2001
- Edwards J, Bodey G, Bowden R. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 25: 43-1997
- Einsele H, Steidle M, Vallbracht A. Early occurrence of human cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation as demonstrated by polymerase chain reaction technique. *Blood* 77: 1104-1991
- EORTC International Antimicrobial Therapy Group Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of Gram-negative bacteraemia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 317: 1692-1987



- EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the prevention of infection in neutropenic patients. *J Infect Dis* 150: 372-1984
- Fatkenheuer G., Bucheidt D., Cornely O.: Central venous catheter related infections in neutropenic patients. *Ann Hematology* 82: Suppl 2:S149-2003
- Feld R., Paesmans M., Freifeld A.: Methodology for clinical trials involving patients with cancer who have febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 35:1463-2002
- Gerson S, Talbot G, Hurwitz S. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 100: 345-1984
- Giamarellou H., Antoniadou A.: Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Amer* 15:457-2001
- GIMENA Infection Program. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies. A randomized multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 115: 7-1991
- Goodrich J, Bowden R, Fisher L. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med* 118: 173-1993
- Goodrich J, Mori M, Gleaves C. Prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplantation by early treatment with ganciclovir. *N Engl J Med* 325: 1601-1991
- Gotzsche P, Johansen H. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *Brit Med J.* 314: 1238-1997
- Graham N, Muller NL, Miller RR, et al. Intrathoracic complications following allogeneic bone marrow transplantation: CT findings. *Radiology.* 181: 153-1991
- Gurwith M, Brunton J, Lank B. A prospective controlled investigation of prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients. *Amer J Med* 66: 248-1979
- Handwerger S, Rancher B, Alterac D. Outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. *Clin Infect Dis* 16: 750- 1993
- Hann I, Prentice H, Blacklock H. Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromised patients: randomised double blind trial. *British Medical Journal* 287: 384-1983
- Harrington R, Hooton T, Hackman R. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis* 165: 987-1992
- Haupt R., Romanengo M., Fears T.: Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumors: a 12 year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 37:2413-2001
- Hawkins C, Armstrong D. Fungal infections in the immunocompromised host. *Clin Haemat* 13(3): 599-1984
- Hughes W, Price R, Kim H. *Pneumocystis carinii* pneumonia in children with malignancies. *J Pediatrics* 82: 404-1973
- Hughes W, Armstrong D, Bodey G.: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 34:730-2002
- Jorgensen CJ, Dreyfus F, Vaixeler J. Failure of amphotericin B spray to prevent aspergillosis in granulocytopenic patients. *Nouvelle Revue Francaise d'Hematologie* 31: 327-1989
- Karp J, Merz W, Dick J. Strategies to prevent or control infections after bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplantation* 8: 1- 1991
- Kern W, Kurrle E, Schmeiser T. Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy. A review of 55 cases. *Infection.* 18: 138-1990
- Kern W., Cometta A., De Bock R.: Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 341:312-1999
- Kerr K, Hawkey P, Child J. *Pseudomonas maltophilia* infections in neutropenic patients and the use of imipenem. *Postgrad Med J* 66: 1090 -1990

- Kibbler C, Prentice H, Sage R. Do double beta-lactam combinations prolong neutropenia in patients undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation for haematological disease? *Antimicrob Agents Chemoth* 33: 503-1989
- Kibbler C, Prentice H, Sage R. A comparison of double beta-lactam combinations with netilmicin/ureidopenicillin regimens in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemoth* 23: 759-1989a
- Kibbler C, Prentice H. Infection control aspects of bone marrow transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 7: 427-1994
- Kibbler C., Prentice H.: Pathogen “shift” in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 12:351-1999
- Kidd M, Fox J, Pillay D. Provision of prognostic information in immunocompromised patients by routine application of the polymerase chain reaction for cytomegalovirus. *Transplantation* 56: 867-1993
- Klastersky J, Glauser M, Schimpff S. Antimicrobial Therapy Project Group for Research on Treatment of Cancer. Prospective randomised comparison of three antibiotic regimens for empirical therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemoth* 29: 263-1986
- Lark R., McNeil S., Vander K.: Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33:338-2001
- Liang R, Yung R, Chiu E. Ceftazidime versus imipenem-cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemoth* 34: 1336-1990
- Link H., Bohme A., Cornely O.: Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. *Ann Hematol* 82 (Suppl2):S105-2003
- Lyman G., Kuderer N.: Filgrastim in patients with neutropenia. *Drugs* 62:(Suppl 1)S65-2002
- Marr K.: Antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 14:423-2001
- Marr K., Carter R., Crippa F.: Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34:909-2002
- Marron A., Carratala J., Barca E.: Serious complications of bacteremia caused by Viridans Streptococci in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 31:1126-2000
- Maschmeyer G., Reinert T., Buchheidt D.: Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 82 (Suppl 2):118S-2003
- McWhinney P, Patel S, Whiley R. Activities of potential therapeutic and prophylactic antibiotics against blood culture isolates of viridans group streptococci from neutropenic patients receiving ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemoth* 37: 2493-1993
- McWhinney P, Kibbler C, Prentice H. A prospective trial of Imipenem versus Ceftazidime/Vancomycin as empirical therapy for fever in neutropenic patients. 17th International Congress of Chemotherapy, Berlin. Abstract 1276.- 1991
- Mehta S., Fantry L.: Gastrointestinal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Gastroenterol* 21:39-2004
- Meunier F.: Prevention of mycoses in immunocompromised patients. *Reviews in Infect Dis* 9: 408-1987
- Mills W, Chopra R, Linch D.: Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Brit J Haematol* 86: 754-1994
- Mustafa M.: Cytomegalovirus infection and disease in the immunocompromised host. *Pediatric Infect Dis* 13: 249-1994
- Odds F.: *Candida and Candidosis*, 2nd edn. Ballière Tindall, London. 1988
- Ohyashiki K.: Monotherapy versus dual therapy based on risk categorization of febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 39:S56-2004
- Oude Nijhuis C., Daenen S., Vellenga E.: Fever and neutropenia in cancer patients: the diagnostic role of cytokines in risk assessment strategies. *Crit Rev Oncology/Hematology* 44:163-2002
- Peacock J., Herrington D., Wade J.: Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Intern Med* 137:77-2002

- Peikert T., Rana S., Edell E.: Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. *Mayo Clin Proc* 80:1414-2005
- Picazo J.: Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis* 39:S1-2004
- Pizzo P, Hathorn J, Hiemenz J.: A randomised trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenic. *N Engl J Med* 315: 552-1986
- Pizzo P, Rubin M, Freifeld A.: The Child with Cancer and Infection .1. Empiric Therapy for Fever and Neutropenia, and Preventive Strategies. *J Pediatrics* 119: 679-1991
- Poynton C, Jackson S, Fegan C.: Use of IgM enriched immunoglobulin (Pentaglobin) in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 9: 451-1992
- Prentice H, Gluckman E, Powles R.: Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. *European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. Lancet* 343: 749- 1994
- Prentice H, Hann I, Herbrecht R.: A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Brit J Haemat* 98: 711.-1997
- Prentice H.: Prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infections in the bone marrow transplant recipient *J Antimicrob Chemoth.* 23(suppl E): 23-1989
- Ramphal R, Bolger M, Oblon D.: Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a prospective randomized study. *Antimicrob Agents Chemoth* 36: 1062- 1992
- Reuter S., Kern W., Sigge A.: Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduce infection related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 40:1087-2005
- Riikonen P.: Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatric Infect Dis J* 10: 918-1991
- Rolston K, Berkey P, Bodey G.: A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 152: 183-1992
- Rolston K., Wingard J.: Managing infections in patients with hematopoietic malignancies. *Medscape*: http://www.medscape.com/viewarticle/463953_23 . Consultado 15/12/2003
- Rolston K.: The Infectious Diseases Society of America 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 39:S44-2004
- Rolston K.: Challenges in the treatment of infections caused by Gram positive and Gram negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 40:S246-2005
- Rossi C, Klastersky J.: Initial empirical antibiotic therapy for neutropenic fever: analysis of the causes of death. *Supportive Care in Cancer.* 4: 207-1996
- Sanders J, Powe N.: Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases* 164: 907- 1991
- Sepkowitz K.: Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 40:S253-2005
- Singer J.: Role of colony-stimulating factors in bone marrow transplantation. *Seminars in Oncology* 19: 27-1992
- Strauss S, Cohen J, Tosato G.: Epstein-Barr virus infection: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 118: 45-1993
- The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *Journal of Infectious Diseases* 137: 14 -1978
- The International Antimicrobial Therapy Project Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer: Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone

versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Inter Med* 119: 584-1993

Tunkel A., Sepkowitz K.: Infections caused by Viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 34:1524-2002

Viscoli C., Castagnola E., VanLint M.: Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 32A:814-1996

Viscoli C., Castagnola E.: Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 15:377-2002

Viscoli C., Varnier O., Maschetti M.: Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 40:S240-2005

Wade J.: Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin N Amer* 7: 293-1993

Wade J, Schimpff S, Hargadon M.: A comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole plus nystatin with gentamicin plus nystatin in the prevention of infections in acute leukemia. *N Engl J Med* 304: 1057-1981

Walsh T, Finberg R, Arndt C.: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 340: 764-1999

Walsh T., Pappas P., Winston D.: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 346:255-2002

White P.: Evaluation of pulmonary infiltrates in critically ill patients with cancer and marrow transplant. *Crit Care Clin* 17:647-2001

Wingard J, Merz W, Rinaldi M.: Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 325: 1274-1991

Wingard J.: Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 39:S38-2004

Winston D., Barnes R., Ho W.: Moxalactam plus piperacillin versus moxalactam plus amikacin in febrile granulocytopenic patients. *Amer J Med* 77: 442- 1984

Winston D., Ho W., Bruckner D.: Controlled trials of double beta-lactam therapy with cefoperazone plus piperacillin in febrile granulocytopenic patients. *Amer J Med* 85(suppl 1A): 21 -1988

Winston D., Dudnick D., Chapin M.: Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. *Arch Inter Med* 143: 32-1983

Winston D., Hathorn J., Schuster M.: A multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 108:282-2000

Winston D., Maziarz R., Chandrasekar P.: Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ann Intern Med* 138:705-2003

Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Chemoprophylaxis for candidosis and aspergillosis in neutropenia and transplantation: a review and recommendation. *J Antimicrob Chemoth* 32: 5-1993

Zaia JA : Viral infections associated with bone marrow transplantation. *Hemat Oncol Clin N Amer* 4: 603-1990

Zaia J.: Prevention of cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 35:999-2002