

# Epidemiología de las infecciones en el paciente neutropénico

Joaquín Díaz-Mediavilla<sup>a</sup> y Manuel Lizasoain<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Hematología. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Los datos epidemiológicos son útiles para conocer los cambios de formas de expresión clínica y de agentes microbianos causales de las infecciones. Ello permite diseñar tratamientos empíricos o anticipados y orientar pruebas diagnósticas, así como clasificarlos por grupos de riesgo para decidir la necesidad o no de hospitalización.

La incidencia de neutropenia está aumentando como consecuencia de la mayor agresividad de los tratamientos antineoplásicos empleados y por la ampliación del rango de edad de los pacientes que los reciben. Se ha calculado que en Estados Unidos se producen unas 60.000 hospitalizaciones anuales a causa de la neutropenia, y que la tercera parte de ellas corresponde a pacientes hematológicos.

Los focos de infección más frecuentes son: neumonía (38%), bacteriemia (35%) y afecciones urinarias (11%). De las bacterias causantes de infección, dos tercios son grampositivas y el resto, bacilos gramnegativos. En los últimos años parece que vuelve a observarse un incremento de gramnegativos.

Los aislamientos fúngicos representan el 2-10% de los casos, según el tipo de pacientes neutropénicos que se considere, y se producen preferentemente en los que presentan una neutropenia prolongada u otros déficit inmunológicos asociados, como en los pacientes con trasplantes alogénicos de médula ósea o en quienes han recibido análogos de las purinas.

Los virus herpéticos son muy frecuentes. Los virus respiratorios parece que se perfilan como patógenos emergentes para este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** Neutropenia. Infección. Profilaxis. Leucemia. Linfoma. Mieloma.

Epidemiology of infections in neutropenic patients

Epidemiological data are useful to determine changes in forms of clinical expression and in the microbial agents causing infections. This allows empirical or preemptive treatments to be designed and can guide diagnostic tests.

Empirical data also allow patients to be classified by risk group in order to decide on the need for hospitalization. The incidence of neutropenia is increasing as a result of the more aggressive antineoplastic treatments used and the broader age range of patients who receive them. It has been calculated that in the USA neutropenia causes approximately 60,000 hospitalizations per year and that a third of these occur in hematological patients.

The most frequent foci of infection are: pneumonia (38%), bacteremia (35%) and urinary (11%).

Of the bacteria causing infection, two thirds are Gram-positive and the remaining bacilli are Gram-negative. In the last few years, an increase of Gram-negative bacteria seems to have reemerged.

The incidence of fungal isolates represents 2-10%, depending on the type of neutropenic patient analyzed. Fungal isolates are found preferentially in patients with prolonged neutropenia and/or other associated immunodeficiencies, as occurs in allogenic bone marrow transplantation or in patients who have received purine analogs.

Viruses are very frequent. Respiratory viruses seem to be emerging pathogens in this group of patients.

**Key words:** Neutropenia. Infection. Prophylaxis. Leukemia. Lymphoma. Myeloma.

## Introducción

Conocer las frecuencias (incidencia y prevalencia), las formas clínicas, los factores de riesgo y los factores pronósticos de la infección en pacientes neutropénicos, así como disponer de toda la información posible sobre los microorganismos y el patrón de sensibilidad a antimicrobianos, ayuda a comprender su historia natural y permite diseñar medidas profilácticas, establecer un diagnóstico tentativo precoz, orientar pruebas diagnósticas complementarias e iniciar un tratamiento empírico, anticipado o específico.

La incidencia de la neutropenia ha variado con los años. Cada día se administran quimioterapias más agresivas, se hacen más trasplantes hematopoyéticos y se aumenta la edad de los pacientes que reciben quimioterapia agresiva. El uso de los factores de crecimiento hematopoyético en los últimos años puede haber influido en la incidencia y la duración de la neutropenia. El uso de profilaxis antibiótica también provoca cambios en la etiología y la expresión clínica de los pacientes neutropénicos infectados<sup>1-3</sup>. Hay que tener presente que estas variables hacen que la población actual de

Correspondencia: Dr. J. Díaz Mediavilla.  
Hospital Clínico de San Carlos. Servicio de Hematología.  
Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.

pacientes neutropénicos infectados sea bastante diferente de la incluida en los estudios que nos sirven de modelo.

## Neutropenia y factores de riesgo asociados. Nuevos factores

El desarrollo de la infección es consecuencia del desequilibrio entre los mecanismos de virulencia del agente infeccioso y los mecanismos de defensa del organismo afectado, a favor del primero. El organismo dispone de mecanismos de defensa generales (barreras cutaneomucosas, neutrófilos, etc.) y específicos; según el mecanismo alterado, se generará un tipo de riesgo para determinadas infecciones.

En los pacientes con cáncer se produce una alteración de los distintos mecanismos de defensa, tanto por su enfermedad subyacente como por el tratamiento. Éstos nunca están alterados de forma aislada, sino que siempre hay una combinación de defectos inmunitarios que depende de la enfermedad subyacente y del tratamiento utilizado; además, influyen en el tipo y el grado de inmunodeficiencia con el transcurso del tiempo.

La neutropenia es la forma de inmunodeficiencia mejor caracterizada en pacientes con cáncer. Los neutrófilos son el principal mecanismo de defensa innato contra la infección. Todos los fármacos citotóxicos usados en el tratamiento del cáncer alteran la proliferación de las células hematopoyéticas. Así, después de la destrucción del *pool* mitótico y de la depleción del *pool* de reserva medular, sobrevendrá la neutropenia. Además, tanto la quimioterapia como la radioterapia alteran su función fagocítica, la capacidad bactericida y de quimiotaxis.

Se calcula que la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta, y un 20% de los pacientes con menos de 100 neutrófilos/ $\mu$ l presentarán bacteriemia durante su evolución<sup>4</sup>. Los hongos pueden ser una causa de infección primaria, aunque más frecuentemente son infecciones secundarias en pacientes con neutropenia prolongada y tratamiento antibiótico de amplio espectro.

La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 o 1.000 células/ $\mu$ l, si se prevé un descenso a menos de 500 células/ $\mu$ l en las siguientes 48 h<sup>5</sup>. El riesgo de infección en los pacientes neutropénicos está determinado fundamentalmente por la intensidad y la duración de la neutropenia<sup>6</sup>. La incidencia y la gravedad de la infección son inversamente proporcionales al número de neutrófilos circulantes; así, los pacientes con menos de 500 células/ $\mu$ l tienen un riesgo de infección considerablemente mayor que los que tienen entre 500 y 1.000 células/ $\mu$ l, y en los que presentan menos de 100 células/ $\mu$ l el riesgo de infección es mayor que en los que tienen 500 células/ $\mu$ l. El otro determinante de riesgo para la infección es la duración de la neutropenia. Así, se considera neutropenia de bajo riesgo la que dura menos de 7 días, de riesgo moderado la que persiste entre 7 y 14 días, y de alto riesgo la que se mantiene durante más de 14 días. El número absoluto de monocitos también es un factor de riesgo independiente, así como la velocidad de instauración de la neutropenia.

La duración y la intensidad de la neutropenia están determinadas por el tipo de enfermedad de base (tumor sólido

frente a neoplasia hematológica), el estado de la enfermedad de base (actividad frente a remisión) y el tipo de tratamiento quimioterápico recibido. Cuando se tratan linfomas o neoplasias sólidas, la duración media de la neutropenia no suele superar los 7 días; por el contrario, el tratamiento de inducción de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) conlleva períodos de neutropenia fácilmente superiores a 14-21 días. Además de condicionar la duración y la intensidad de la neutropenia, el tipo de enfermedad de base, el estado de ésta y la quimioterapia utilizada son factores de riesgo independientes por los defectos inmunológicos asociados que provocan, así como la rotura de barreras cutaneomucosas, y la inmunopresión celular y humoral. Estas alteraciones de la respuesta inmunitaria pueden incrementar el riesgo de infección y modificar el tipo de infección en riesgo en un paciente neutropénico.

Las diferencias según el tipo de enfermedad de base se hacen más evidentes al considerar la diferencia de riesgo en cuanto a la incidencia, el tipo y la gravedad de las infecciones halladas en los pacientes con leucemia y linfoma con respecto al resto de tumores sólidos. En estos pacientes la población celular reside por definición dentro del sistema inmunitario y las células residuales estarán expuestas a una quimioterapia agresiva, lo que conlleva una incidencia de infección mucho mayor y, en principio, más grave. Por otra parte, los linfomas, y particularmente la enfermedad de Hodgkin, llevan asociada una inmunodeficiencia celular *per se*. En las fases iniciales de la leucemia linfática crónica el riesgo de infección depende sobre todo de la hipogammaglobulinemia, mientras que en las fases más avanzadas las infecciones suelen ser consecuencia de la neutropenia y de los trastornos de la inmunidad celular secundarios al tratamiento con análogos de las purinas<sup>7</sup>. Los pacientes con mieloma múltiple presentan una hipogammaglobulinemia efectiva y trastornos en la activación del complemento y la función de los neutrófilos. Todo ello supone un riesgo de infección por microorganismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*). La esplenectomía que se realiza para el diagnóstico o el tratamiento del cáncer (enfermedad de Hodgkin) conlleva un déficit de inmunidad frente a determinados microorganismos, particularmente las bacterias encapsuladas, lo que implica un elevado riesgo de infecciones graves por estas bacterias.

Como norma general, los pacientes con enfermedad en estadios más avanzados y/o con enfermedad recurrente o refractaria tienen un mayor riesgo de infecciones y se consideran de más alto riesgo.

La radioterapia, la terapia citotóxica, los esteroides y otros agentes, como la azatioprina y la ciclosporina, provocan una alteración de la inmunidad celular. Entre los agentes utilizados en distintos esquemas de tratamiento cabe destacar los análogos de purina y los anticuerpos monoclonales. Los análogos de purina (fludarabina), incluidos en algunos esquemas de tratamiento para enfermedades hematológicas, provocan una alteración sustancial de la inmunidad celular. El principal efecto de estos fármacos (fludarabina) es la mielosupresión, con la consiguiente aparición de neutropenia y una notable disminución de los linfocitos T, particularmente de los linfocitos CD4, que se desarrolla en los primeros meses de tratamiento, aunque

persiste durante años tras la suspensión del medicamento. De forma menos frecuente, reducen la cifra de linfocitos B y de monocitos. Respecto a los pacientes con leucemia linfática crónica se dispone de más datos publicados<sup>8,9</sup>. A las infecciones previamente halladas en estos pacientes se han sumado las infecciones por microorganismos oportunistas (herpesvirus, *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia*, *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus* y *Candida*) que anteriormente eran excepcionales. El uso concomitante de corticoides incrementa notablemente el riesgo de infección.

Entre los anticuerpos monoclonales cabe citar el alemtuzumab (Campath-1H®). Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno CD52 utilizado en el tratamiento de la leucemia linfática crónica refractaria, la leucemia prolinfocítica T y los linfomas no hodgkinianos. El CD52 se encuentra en los linfocitos B y T sanos, normales y leucémicos, en los monocitos y los granulocitos. Este fármaco produce una linfocitopenia profunda (con CD4 < 200) y prolongada, que se puede mantener hasta 1 año tras la remisión completa de la enfermedad. Se acompaña en el 10% de los pacientes de neutropenia grave. De todos los anticuerpos monoclonales utilizados, es el que produce hasta la fecha un mayor riesgo de complicaciones infecciosas. En el 28-42% de los pacientes se produce una infección oportunista (infecciones virales por herpes simple, varicela-zoster y citomegalovirus, listeriosis, tuberculosis, neumocistosis, candidiasis, criptococosis, aspergilosis y mucormicosis). Las complicaciones infecciosas son más probables en los pacientes con tratamiento inmunosupresor previo y en quienes el tratamiento no controla la enfermedad. Se ha comunicado una incidencia de infección por citomegalovirus del 3,6%, y la de infección fúngica invasiva (IFI) puede llegar al 6%.

La quimioterapia y la radioterapia inducen cambios radicales en la piel (alopecia, alteración en la producción de sudor, descamación), en las mucosas (mucositis, alteración del pH) y en la flora habitual (vacío ecológico que permite que otros microorganismos ocupen las superficies celulares vacantes, translocación bacteriana) que favorecen la invasión de microorganismos y, por tanto, la infección. Por ello, la mayoría de las infecciones surge tras la invasión por microorganismos comensales de la piel, la mucosa orofaríngea y la luz intestinal<sup>10,11</sup>.

La piel y las mucosas son la primera línea de defensa frente a la invasión microbiana. Tanto la piel como la superficie mucosa del tracto digestivo y respiratorio están colonizadas por una variedad de microorganismos que constituyen un nicho ecológico, el cual ayuda a mantener su función e integridad. Los cambios en las mucosas siguen un curso paralelo a la neutropenia; alcanzan su mayor intensidad en el "nadir" de la neutropenia (y de la trombopenia) y se recuperan con la regeneración medular, lo que convierte a este período en el de máximo riesgo.

Además, estos cambios pueden interferir con el estado nutricional del paciente y con la biodisponibilidad de los fármacos, entre ellos los antibióticos usados en la profilaxis o el tratamiento (quinolonas, itraconazol, etc.).

El uso de catéteres supone una solución de continuidad y, por tanto, un medio de acceso directo de los microorganismos al espacio intravascular a través de la interfaz catéter-piel-tejido subcutáneo, o bien a través de la conexión (vía intraluminal) según la duración del catéter y el

uso de éste. La presencia de un cuerpo extraño y la capacidad de algunos microorganismos de producir y embeberse en una especie de limo dificultan la erradicación de estas infecciones, lo que obligará en algunos casos a la retirada del dispositivo intravascular.

Otros factores de riesgo que cabe tener en cuenta a la hora de la evaluación de un episodio febril es la administración de antibióticos en la profilaxis o los tratamientos previos (posibilidad de alterar la microflora del paciente y seleccionar microorganismos resistentes), la presencia de infecciones previas y la epidemiología local.

Por último, algunos factores genéticos pueden influir en el riesgo de infección en los pacientes con cáncer<sup>12</sup>. Un estudio reciente demostró que la deficiencia sérica de lectina unidora de manosa (un componente importante del sistema inmunitario innato) determinada genéticamente puede tener alguna influencia en la duración de la fiebre en los pacientes neutropénicos<sup>13</sup>.

La comprensión de todos estos defectos y su participación en cada paciente permitirá individualizar el manejo de los episodios de neutropenia febril.

## Formas clínicas

Un estudio americano recogió la frecuencia de neutropenia posquimioterapia en pacientes con cáncer y concluyó que en Estados Unidos se producen más de 60.000 hospitalizaciones anuales por neutropenia, de las cuales la tercera parte están causadas por tumores hematológicos, distribuidas al 50% entre leucemias y linfomas; el coste medio por hospitalización es de 13.372 dólares y la mortalidad, del 6,8%<sup>14</sup>. Otro estudio realizado entre 1995 y 2001 sobre hemocultivos positivos en 49 hospitales demostró que de un total de 22.631 hemocultivos positivos, 2.340 correspondían a pacientes con cáncer y de ellos más del 30%, a pacientes con neutropenia<sup>15</sup>.

La fiebre superior a 38 °C es el síntoma fundamental y se expresa en más del 95% de los pacientes neutropénicos infectados; algunos muestran síntomas de focalidad o inestabilidad hemodinámica. Más raramente falta la fiebre y, en ocasiones, sólo aparecen alteraciones inespecíficas, como ansiedad e hipotensión, o incluso modificaciones del comportamiento inexplicables.

Tradicionalmente, los episodios de infección se clasifican por su expresión clínica en fiebre de origen desconocido (si sólo hay fiebre), infección clínicamente documentada (si hay un foco demostrable) e infección microbiológicamente demostrada (si se identifica el microorganismo responsable, con o sin bacteriemia).

Aproximadamente la mitad de los pacientes se incluyen en el primer grupo y el resto se distribuye casi por igual entre los otros dos, no habiéndose detectado cambios significativos en esta distribución en los últimos años (tabla 1)<sup>16</sup>.

TABLA 1. Cambios temporales de focalidades infecciosas

Tipo de infección	1975-1977 (%)	1986-1989 (%)	1990-1993 (%)
Fiebre de origen desconocido	47	53	58
Clínicamente documentada	22	20	17
Microbiológicamente documentada	31	27	25

Modificado de Rolston et al<sup>16</sup>.

El grupo de fiebre de origen desconocido, o fiebre sin fi-liar, es el más numeroso y sobre el que se dispone de menos información. Supone más de la mitad de los casos de infección por neutropenia. Entre ellos es probable que haya algunos que no correspondan a infecciones reales, sino a fiebres secundarias a otras causas. Su presencia puede explicarse por la existencia de microorganismos “no culti-vables en hemocultivo”, ya sea por incapacidad de los mé-todos microbiológicos o porque no circulen por la sangre. Dos estudios recientes sugieren limitaciones metodológicas de las técnicas convencionales. Por un lado, se ha observa-do que el enriquecimiento con sucrosa de los frascos de he-mocultivo incrementaba el número de positividades en un 40%, y que el 85% de ellas identificaba bacterias grampos-itivas<sup>17</sup>. Por otro lado, la detección por PCR de ADN bac-teriano en muestras de sangre de neutropénicos febriles es capaz de incrementar del 15 al 30%, aproximadamente, el número de identificaciones bacterianas<sup>18</sup>. El grupo de pa-cientes con fiebre de origen desconocido tiene algunas ca-racterísticas peculiares: se trata de neutropenias habitual-mente más cortas, suelen responder bien a la terapia empírica y tienen un pronóstico claramente mejor que los casos con documentación clínica o microbiológica.

### Fiebre con documentación o focalidad clínica

El número de focalidades infecciosas que se identifica varía con la intensidad de la búsqueda y con la interpre-tación de los hallazgos de las exploraciones complementa-rias, que con frecuencia se prestan a discusión. Además, hay lesiones de órganos que no son de etiología infecciosa y, en todo caso, su confirmación patológica es imposible, casi siempre a causa del estado de los pacientes (gravidad, trombocitopenia, etc.). Especial atención debe prestarse al tracto gastrointestinal (orofaringe, esófago, colon y perí-ne), la piel, las uñas, los ojos, los pulmones, los accesos vasculares y otros puntos donde previamente se ha reali-zado una punción o una biopsia<sup>19</sup>. Una serie de Anderson, recogida entre septiembre de 2001 y febrero de 2002, de-muestra ciertas diferencias entre los focos clínicos detec-tados en los pacientes hematológicos y en quienes presen-taban tumores sólidos. Los más frecuentes son, en orden de frecuencia: pulmón, bacteriemia, tracto urinario, piel y tejidos blandos, y tracto gastrointestinal (tabla 2)<sup>20</sup>.

### Infección con identificación microbiológica

Se produce en el 20-30% de los pacientes neutropénicos in-fectados; suele cursar con bacteriemia y con menos frecuen-cia el microorganismo se aísla de otros focos de infección.

La bacteriemia sin otra focalidad tiene mejor pronóstico, salvo cuando se produce hipotensión, lo cual ocurre más

frecuentemente en la infección por gramnegativos o estreptococos.

La mortalidad ha disminuido en los últimos 40 años<sup>12</sup>: desde el 90% en los años sesenta hasta el 7% en las últi-mas series de ensayos de antibioterapia empírica de la EORTC. Sin embargo, en el estudio SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic importance) la mortalidad en pacientes con bacteriemia es claramente superior, con cifras que oscilan entre el 14 y el 40%, en función del microorganismo aislado<sup>15</sup>. Se ha constatado que la tasa de mortalidad es mucho más alta en los sujetos neutropénicos con una neoplasia descontrolada que en los pacientes cuya enfermedad está respondiendo adecuada-mente o se encuentra en fase de remisión.

## Infecciones bacterianas

Se consigue una identificación microbiológica en el 15-30% de los pacientes con neutropenia y síntomas de infec-ción. La inmensa mayoría se aísla en sangre y los demás en muestras diversas de orina, heces u otros focos de infec-ción. Cerca del 100% de los hemocultivos iniciales positivos identifican bacterias; en muestras más tardías pueden cre-cer levaduras y, más raramente, hongos filamentosos. En el 10-20% de las positividades se detectan infecciones poli-microbianas. Con frecuencia, en las neutropenias prolon-gadas concurre más de una focalidad infecciosa, así como crecimientos microbianos múltiples de forma secuencial que indican más de una infección en el mismo episodio.

En la década de los ochenta se observó un cambio de predominio de gramnegativos a grampositivos. Ello ocu-rrió casi al mismo tiempo en países muy diferentes y no se dispone de una explicación comprobada de este fenó-meno. Se invoca el uso de quimioterapias más intensivas, especialmente con arabinósido de citosina, que producen más mucositis del tracto digestivo, el uso generalizado de catéteres, el empleo de cefalosporinas de tercera genera-ción y quinolonas, muy eficaces contra gramnegativos, y el amplio uso de bloqueadores H2 que facilitan la coloniza-ción gástrica y esofágica por *Streptococcus* sp.<sup>12</sup>. Ramphal ha analizado recientemente la influencia de la profilaxis sobre la incidencia de los diferentes microorganismos en tres amplias series de pacientes, y ha comprobado la im-portancia del uso de quinolonas para el cambio de fre-cuencia de bacterias grampositivas (tabla 3)<sup>1</sup>.

TABLA 3. Microorganismos aislados en pacientes neutropénicos febriles de alto riesgo. Influencia de la profilaxis

	Winston	Feld	Del Favero	Cordonier
Pacientes con profilaxis (%)	0	40	90	100
<b>Grampositivos</b>	44,4	44,1	66,1	67,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,9	2,2	5,6	8,4
<i>Estafilococo coagulasa</i>	15,4	11,8	43,8	31,1
negativo				
<i>Streptococcus</i> spp.	14,3	28,0	12,4	20,4
<i>Enterococcus</i> spp.	4,9	1,1	2,0	3,6
Otros	4,9	1,1	2,4	3,6
<b>Gramnegativos</b>	55,6	55,9	33,9	32,9
<i>Escherichia coli</i>	22,0	21,5	16,3	18,0
<i>Klebsiella</i> spp.	13,6	14,0	1,6	...
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,7	6,5	9,6	7,8
Otros	18,2	14,0	6,4	7,2

Modificado de Ramphal<sup>1</sup>.

TABLA 2. Focos de infección en pacientes con cáncer y neutropenia

Tipo de infección	Infecciones hematológicas, n (%)	Infecciones de tejidos sólidos, n(%)
Neumonía	93 (38)	99 (26)
Bacteriemia	88 (35)	74 (20)
Tracto urinario	27 (11)	85 (22)
Piel y tejidos blandos	17 (6)	65 (17)
Gastrointestinal	16 (6)	38 (10)
Otros	12 (4)	17 (5)
Total	253 (100)	378 (100)

Modificado de Yadegarynia et al<sup>20</sup>.



En el estudio de Wisplinghoff sobre hemocultivos en pacientes neutropénicos de 49 hospitales de Estados Unidos, se identificaron grampositivos en el 61% de los casos, gramnegativos en el 24,9%, anaerobios en el 4,8% y hongos en el 9,3%. Los grampositivos más frecuentes fueron *Staphylococcus coagulasa negativo* (31,6%), *S. aureus* (12,3%), *Enterococcus faecalis* (3,1%) y *E. faecium* (2,3%). Los gramnegativos más habituales fueron *Escherichia coli* (7,3%), especies de *Klebsiella* (5,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (3,6%), especies de *Enterobacter* (3,1%), otras enterobacterias (1,8%) y otros (3,8%)<sup>15</sup>. Cordonnier et al han analizado minuciosamente los factores de riesgo de infección por cocos grampositivos y han señalado como predisponentes la administración de altas dosis de citarabina, el uso de inhibidores de la bomba de protones, la descontaminación intestinal con colimicina sin glucopéptidos y la aparición de escalofríos. Más específicamente, el riesgo de infección por *Streptococcus* se asoció, además, con la presencia de diarrea y el uso de antifúngicos no absorbibles<sup>21</sup>.

Más recientemente, desde el año 2000, se ha observado de nuevo incremento de gramnegativos<sup>22,23</sup>.

Además, debe tenerse en cuenta que la incidencia de infecciones polimicrobianas está aumentando y que casi todas ellas incluyen uno o más bacilos gramnegativos<sup>20</sup>.

Con respecto a la sensibilidad a antimicrobianos, en el estudio de Wisplinghoff et al se detectó una resistencia a metilicina en el 29% de *S. aureus* y en el 77% de *Staphylococcus coagulasa negativo*<sup>15</sup>. El 56% de *E. faecium* fue resistente a vancomicina. El 27% de los estreptococos del grupo *viridans* mostró sensibilidad reducida a penicilina. El 7% de *P. aeruginosa* mostró resistencia a ceftazidima y el 42% de *Enterobacter* era resistente a ceftriaxona. Se observó resistencia a imipenem en el 6% de *P. aeruginosa* y en el 1% de *Klebsiella*. Respecto a gentamicina, presentaron resistencia el 15% de *P. aeruginosa*, el 5% de *E. coli* y el 4% de *Enterobacter*. Carratalá et al han detectado un incremento de resistencia a penicilina en los pacientes neutropénicos con sepsis por *S. viridans*, con un 20% sensibles a ceftazidima, un 40% a penicilina, un 50% a cefotaxima, un 57% a eritromicina y un 67% a imipenem, mientras que más del 95% eran sensibles a vancomicina<sup>24</sup>. La aparición de bacterias productoras de betalactamasas de amplio espectro supone un problema para la elección de terapia empírica frente a bacilos gramnegativos<sup>1</sup>.

## Infecciones por hongos

Las infecciones fúngicas invasivas tienden a producirse más tarde en el curso de la neutropenia que las infecciones bacterianas.

Algunos ensayos clínicos prospectivos han demostrado que los pacientes neutropénicos con fiebre persistente a pesar del tratamiento antibacteriano de amplio espectro tienen un 20% de riesgo de desarrollar una infección fúngica invasiva<sup>25-27</sup>. Las infecciones fúngicas representan el 2-10% de las infecciones confirmadas microbiológicamente en los pacientes neutropénicos febriles<sup>15</sup>. La proporción de infecciones fúngicas documentadas se incrementa hasta el 30% en estos pacientes cuando la neutropenia persiste<sup>9</sup>. En estudios de autopsia de pacien-

tes con fiebre prolongada, en el 40-69% se constataba la presencia de una infección fúngica invasiva. En estudios realizados en 1982 y 1989 se sugería que hasta un tercio de los pacientes neutropénicos febriles que no respondían a una semana de tratamiento antibiótico tenían una infección fúngica<sup>28</sup>.

Prentice et al<sup>29</sup> señalan que el riesgo de IFI oscila ampliamente entre un 2 y un 40%, en función de otros factores de riesgo concomitantes. Se considera pacientes de alto riesgo de IFI a los que presentan una neutropenia prolongada, los receptores de trasplante alogénico no emparentado o con incompatibilidad en el HLA, los receptores de trasplante alogénico con depleción de linfocitos T, los pacientes con una enfermedad de injerto contra huésped (EICH), los pacientes neutropénicos en tratamiento con corticoides (> 1 mg/kg de peso) y los pacientes tratados con análogos de las purinas, o los que muestran una alteración concomitante de la inmunidad celular (linfocitopenia, CD4 < 200/μl).

Varios factores de riesgo interrelacionados, además de la neutropenia profunda y prolongada, predisponen a los pacientes neutropénicos con cáncer a las infecciones fúngicas; éstos incluyen el uso previo de antibacterianos de amplio espectro, los esteroides, la edad avanzada, la intensidad de la quimioterapia, la presencia de catéteres, el daño tisular y el estado de la enfermedad de base.

Las infecciones fúngicas más frecuentes en los pacientes neutropénicos son la candidiasis y la aspergilosis.

## Candidiasis

La candidiasis puede ser una infección primaria en el seno de neutropenia, aunque más frecuentemente se trata de una sobreinfección de una infección bacteriana previamente tratada.

La candidiasis es una infección de origen endógeno; por tanto, el riesgo de infección viene determinado por el balance entre el grado y el tipo de inmunodepresión (neutropenia, esteroides, etc.), la rotura de barreras mucocutáneas (mucositis, catéteres) y la intensidad de colonización. Esto último depende de numerosos factores, como el uso previo de antibacterianos, el uso de profilaxis antifúngica, etc. La colonización por *C. tropicalis* en pacientes neutropénicos tiene un alto valor predictivo de desarrollo de infección.

El espectro clínico de la candidiasis es amplio, e incluye la infección superficial y las formas invasivas. Dentro de las infecciones invasivas se encuentran la candidemia (incluida la asociada a catéter), la candidiasis diseminada aguda o crónica y la candidiasis de un órgano.

Las especies de *Candida* que más frecuentemente causan candidemia son *C. albicans*, seguida de *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* (esta última es frecuente en la infección asociada a catéter).

Como consecuencia del uso de azoles en la profilaxis antifúngica en las unidades de hematología, se observa una tendencia a una disminución de la incidencia y la mortalidad de infecciones por *Candida* sp.<sup>5,30</sup>. Asimismo, en algunas instituciones en las que se ha usado fluconazol se ha observado un incremento relativo de la frecuencia de colonización e infección por *C. krusei* y *C. glabrata*, en probable relación con el uso de azoles en la profilaxis de pacientes neutropénicos<sup>31</sup>. Esta relación causa-efecto es controvertida y no se ha podido corrobo-

rar en dos metaanálisis de profilaxis antifúngica con flucanazol<sup>32,33</sup>. En general, se acepta que el uso previo de azoles es un factor de riesgo para la infección por especies de *Candida* resistente. En el estudio epidemiológico de candidemia realizado en Barcelona, Almirante et al encuentran que los casos de *C. krusei* eran pacientes más frecuentemente neutropénicos (el 67 frente al 9%) y con neoplasia (el 75 frente al 35%) que los casos de *Candida* no *krusei*<sup>34</sup>.

### Aspergilosis

La aspergilosis es la infección invasiva por hongos filamentosos más común en los pacientes con neoplasia hematológica con neutropenia profunda y prolongada. El uso de esteroides, la fludarabina, el alemtuzumab, los receptores de trasplante hematopoyético (TPH) alogénico, EICH, etc., son factores de riesgo asociados.

Es una infección de origen exógeno y además de los factores referidos se debe tener en cuenta el riesgo de exposición ambiental.

Inicialmente afecta a los pulmones y los senos, y en aproximadamente el 30% de los pacientes neutropénicos se disemina a otros órganos. *Aspergillus fumigatus* es la especie más común. Recientemente, la proporción de otras especies resistentes a anfotericina B deoxicolato, como *A. terreus*, parece que se está incrementando<sup>35</sup>.

### Otros hongos

Otros hongos oportunistas están emergiendo como patógenos importantes, especialmente en pacientes con neutropenia profunda y prolongada con neoplasia hematológica y receptores de progenitores hematopoyéticos. Incluye *Fusarium* sp., *Scedosporium* sp., *Acremonium* sp., *Trichosporon beigelii* y *Scopulariopsis* sp., entre otros. Dado que estos hongos son resistentes a la mayoría de antifúngicos, tienden a presentarse como infecciones fúngicas "de brecha". *Fusarium* sp. es una causa relativamente común de infección sinopulmonar, fungemia y lesiones cutáneas diseminadas.

Recientemente, se ha descrito un aumento de las infecciones por agentes mucorales que se han relacionado con el uso de voriconazol en la profilaxis<sup>36</sup>. La mayoría de los pacientes eran receptores de TPH con inmunodepresión grave e infección tardía<sup>37</sup>.

### Otros microorganismos

En el seno de la neutropenia, es frecuente la aparición de lesiones mucosas por el virus del herpes simple (VHS), clínicamente indistinguible de la mucositis no infecciosa. Estas lesiones son la puerta de entrada para bacterias y hongos. En ciertos pacientes con neoplasia hematológica, fiebre y neutropenia, la administración de aciclovir para el tratamiento o supresión del VHS se ha asociado con una respuesta de la fiebre más favorable que en los pacientes no tratados<sup>38</sup>.

La infección y la enfermedad por citomegalovirus son poco comunes como causa de fiebre en los pacientes neutropénicos, con la excepción de los receptores de TPH alogénico.

Los virus respiratorios de la comunidad han emergido como patógenos importantes en determinados pacientes y algunos de ellos, como el virus de la gripe y el virus respiratorio sincitial, tienen una distribución estacional<sup>39</sup>. Se

han descrito brotes nosocomiales por virus respiratorios con repercusiones importantes en la morbimortalidad de los pacientes<sup>40</sup>.

### Bibliografía

- Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Supl 1:25.
- Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005;353:977-87.
- Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005;353:988-98.
- Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med*. 1999;341:893-9.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown EA, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64:328-40.
- Anaissie E, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med*. 1998;129:559-66.
- Juliusson G. Complications in the treatment of CLL with purine analogues. *Hematol Cell Ther*. 1997;39:41S-4S.
- Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the Management of Febrile Neutropenic Patients with Cancer in the 21st Century. *Cancer*. 2005;103:1103-13.
- Bochud Py, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients. A review. *Am J Med*. 1994;97:256-64.
- Tancrede CH, Andremon AO. Bacterial translocation and gram-negative bacteraemia in patients with haematological malignancies. *J Infect Dis*. 1985;152:99-103.
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: Epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005;40:240S-5S.
- Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: prospective study. *Lancet*. 2001;358:614-8.
- Caggiano V, Weiss RW, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalisation associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005;103:1916-24.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with haematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1103-10.
- Rolston K, Raad I, Whimbey E, Bodey GP. The changing spectrum of bacterial infections in febrile neutropenic patients. En: Klastersky JA, editor. *Febrile neutropenia*. Berlin: Springer-Verlag; 1997.
- Woo PC, Wong SS, Lum PN, Hui WT, Yuen KY. Cell-wall-deficient bacteria and culture-negative febrile episodes in bone-marrow-transplant patients. *Lancet*. 2001;357:675-9.
- Ley BE, Linton CJ, Bennet DM, Jalal H, Foot AB, Millar MR. Detection of bacteraemia in patients with fever and neutropenia using 16S rRNA gene amplification by polymerase chain reaction. *Eur J Microbiol Infect Dis*. 1998;17:247-53.
- 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*. 2004;39:44S-8S.
- Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1144.
- Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coagulase negative staphylococci infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis*. 2003;36:149-58.
- Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicemias and invasive mycosis in children undergoing treatment for solid tumors: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer*. 2001;37:2413-9.
- Gaytán-Martínez, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res*. 2000;31:388-92.
- Carratalá J, Alcaide F, Fernández Sevilla A, et al. Bacteremia due to viridans streptococci that are highly resistant to penicillin: increase among neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1169-73.

25. Peter G, Pappas PG, Rex JH, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:161-89.
26. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotics and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med*. 1982;72:101-11.
27. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med*. 1989;86:668-72.
28. Bodey GP, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:99-109.
29. Prentice HG, Kibbler CC, Prencice AG. Towards a targeted, risk based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 2000;110:273-84.
30. Rotstein C, Bow EG, Laverdiere M, et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clin Infect Dis*. 1999;28:331-40.
31. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med*. 1991;325:1274-7.
32. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer*. 2000;89:1611-25.
33. De Bow EJ, Lavardiere H, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients. A meta-analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer*. 2002;94:3230-46.
34. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1829-35.
35. Torres HA, Rivero GA, Lewis RE, Hachem R, Raad II, Kontoyiannis DP. Aspergillosis caused by non-fumigatus *Aspergillus* species: risk factors and in vitro susceptibility compared with *Aspergillus fumigatus*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;46:25-8.
36. Greg T, Siwek GT, Dodgson KJ, et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:584-7.
37. Carol A, Kauffman CA. Zygomycosis: reemergence of an old pathogen. *Clin Infect Dis*. 2004;39:588-90.
38. Baglin TP, Gray JJ, Marcus RE, Wreghitt TG. Antibiotic resistant fever associated with herpes simplex virus infection in neutropenic patients with hematological malignancy. *J Clin Pathol*. 1989;42:1255-8.
39. Whimbey E, Englund JA, Couch RB. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med*. 1997;102:10-8.
40. Folgueira L, Otero JR, Lizasoain M, Caltenco R, Delgado R. Parainfluenza 3 virus nosocomial outbreak in hematological patients. Chicago: 41st ICAAC Congress; diciembre de 2001.