

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**FIEBRE Y NEUTROPENIA EN  
PACIENTES ONCOLOGICOS  
PEDIATRICOS**

**Estudio del patrón local de microorganismos  
responsables de infección grave**

**TESIS DOCTORAL**

**MARIA JOSE TORRES VALDIVIESO**

**MADRID 1996**

DON ENRIQUE CASADO DE FRIAS, DIRECTOR DEL  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DE LA UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE DE MADRID.

HACE CONSTAR:

Que D<sup>a</sup> MARIA JOSE TORRES VALDIVIESO ha  
realizado el trabajo titulado " FIEBRE  
Y NEUTROPENIA EN PACIENTES ONCOLOGICOS  
PEDIATRICOS. Estudio del patrón local  
de microorganismos responsables de in-  
fección grave", bajo la dirección del  
PROFESOR ANGEL NOGALES ESPERT, miembro  
de este Departamento.

Este estudio se encuentra finalizado y  
puede ser defendido como TESIS DOCTORAL.

Madrid, a cuatro de junio de mil nove-  
cientos noventa y seis.

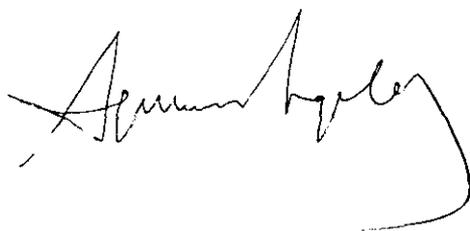


**DON ANGEL NOGALES ESPERT, CATEDRATICO DE PEDIATRIA DE LA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, como Director, y DON JOSE  
TOMAS RAMOS AMADOR, como Co-Director,**

**HACEN CONSTAR:**

Que D<sup>a</sup> MARIA JOSE TORRES VALDIVIESO ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “FIEBRE Y NEUTROPENIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS. Estudio del patrón local de microorganismos responsables de infección grave”, para ser defendido como TESIS DOCTORAL.

Dicho estudio se encuentra terminado y reúne las condiciones para ser presentado, en efecto, como TESIS DOCTORAL.



Madrid, a cuatro de junio de mil novecientos noventa y seis.

A mis padres, por darme todo.

A mis jefes, Carmen y Jesús, por su cariño y formación.

A mi hermana, por ayudarme siempre.

A mis sobrinos, por ser la "chispa" de mi vida.

A la pequeña María, que aún no ha nacido , para que sea tan inteligente y buena como sus padres.

## AGRADECIMIENTOS

- . Al Profesor Angel Nogales Espert, director de este trabajo, por su apoyo constante, paciencia y tiempo dedicados.
  
- . A la sección de Inmunodeficiencias y en particular, al Dr Ramos Amador, por su ayuda desinteresada y colaboración prestada en todo momento.
  
- . A José Luis Vivanco, por compartir el trabajo diario y estimularme a terminar esta tesis.
  
- . Al Servicio de Microbiología, en especial a los Dres Rafa Delgado, Amalia del Palacio y Francisca Sanz por su ayuda sobre aspectos microbiológicos.
  
- . A Javier De la Cruz, por su colaboración en la parte estadística.
  
- . A mi amiga M<sup>a</sup> Carmen, por darme los retoques finales.
  
- . A Mercedes, por su simpatía y ayuda.
  
- . Al personal de la Biblioteca, en especial a Wigberta, por su lucha incondicional para que tengamos la mejor información médica a nuestra disposición y a Elena, por su interés y apoyo.
  
- . A todo el personal de la sección de Oncología Pediátrica por la profesionalidad y cariño con que tratan a los niños.

## ABREVIATURAS

- Ak Amikacina.
- ASCO American Society Clinical Oncology.
- ATB amplio E Antibióticos de amplio espectro.
- BGN Bacteriemia por gram negativos.
- BGP Bacteriemia por gram positivos.
- Bx Biopsia.
- Cefta Ceftazidima.
- CMI Concentración mínima inhibitoria.
- CMB Concentración mínima bactericida.
- EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer.
- EPINE Estudio sobre prevalencia de infección nosocomial en España.
- G-CSF Factor estimulante de colonias granulocíticas.
- GM-CSF Factor estimulante de colonias granulo-monocíticas.
- Lavado BA Lavado broncoalveolar.
- LLA Leucemia linfoblástica aguda.
- LNLA Leucemia no linfoblástica aguda.
- LNH Linfoma no Hodgkin.
- MSKCC Memorial Sloan Kettering Center.
- M.O. Médula ósea

- NCCLS            National Committee for clinical laboratory standards.
- NCI                National Cancer Institute.
- NT                Neutrófilos totales.
- OR                Odds ratio.
- Proc. DTO        Procedimiento diagnóstico.
- Rto                Recuento.
- SAMR            Staphylococcus aureus meticilin resistente.
- SEMR            Staphylococcus epidermidis meticilin resistente.
- Tei                Teicoplanina
- TMP/SMX o      Trimetoprim-sulfametoxazol.  
  T/S
- TTO                Tratamiento.

# I N D I C E

	<u>Página</u>
<b>I. INTRODUCCION</b>	
I.1. CONSIDERACIONES GENERALES .....	2
I.2. FACTORES QUE PREDISPONEN A LA INFECCION EN LOS PACIENTES ONCOLOGICOS .....	4
I.3. CLASIFICACION DE LOS EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA .....	9
I.4. MICROORGANISMOS IMPLICADOS EN LA INFECCION :	
I.4.1. Bacterias y hongos :	14
I.4.1.a. Cambios en el espectro bacteriano y fúngico durante la última década.	14
I.4.1.b. Cambios en el perfil de sensibilidad antibiótica durante la última década.	20
I.4.2. Virus y parásitos .....	26
I.5. MANIFESTACIONES CLINICAS DURANTE LOS EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA.....	27
I.6. PLAN DIAGNOSTICO - TERAPEUTICO.....	28
I.6.1. Valoración diagnóstica.....	28
I.6.2. Regímenes terapéuticos empíricos .....	29
I.6.3. Tratamiento antifúngico empírico .....	35
I.6.4. Modificación del tratamiento empírico .....	35
I.6.5. Duración del tratamiento empírico .....	39
I.6.6. Profilaxis antibiótica .....	43
I.6.7. Profilaxis antifúngica .....	45
I.6.8. Empleo de citokinas .....	48
I.7. PERSPECTIVAS FUTURAS .....	50

<b>II.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>55</b>
<b>III.</b>	<b>PACIENTES Y METODOS .....</b>	<b>57</b>
III.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	57
III.2.	CRITERIOS DE INCLUSION/EXCLUSION.....	62
III.3.	VARIABLES DE ESTUDIO : DEFINICION Y ESCALA DE MEDIDA.....	62
III.3.1.	Variables clínicas .....	63
III.3.2.	Variables radiológicas.....	64
III.3.3.	Variables analíticas.....	64
III.3.4.	Variables microbiológicas.....	65
III.3.5.	Variables diagnósticas:	
III.3.5.1.	Al inicio del episodio.....	67
III.3.5.2.	Durante la evolución.....	69
III.3.6.	Variables terapéuticas .....	70
III.4.	METODO.....	72
III.4.1.	Variables clínicas.....	72
III.4.2.	Variables analíticas.....	72
III.4.3.	Variables microbiológicas.....	73
III.5.	RECOGIDA DE DATOS Y MANEJO DE LA INFORMACION .....	74
III.6.	PLAN DE ANALISIS.....	75

<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>79</b>
IV.1. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION.....	79
IV.1.1. Pacientes excluidos .....	79
IV.1.2. Distribución de los episodios febriles por patologías	79
IV.1.3. Características de interés de la población de estudio	81
IV.2. INFECCIONES DOCUMENTADAS AL INICIO DEL EPISODIO FEBRIL.....	83
IV.2.1) Microbiológicamente documentadas .....	84
IV.2.2) Clínicamente documentadas.....	88
IV.2.3) Infección dudosa .....	89
IV.2.4) Fiebre inexplicada.....	90
IV.2.5) Episodios no encuadrables dentro de los grupos anteriores .....	90
IV.2.6) Mucositis oral.....	91
IV.3. INFECCIONES DOCUMENTADAS DURANTE LA EVOLUCION DEL EPISODIO FEBRIL.....	92
IV.3.1) Microbiológicamente documentadas.....	93
IV.3.2) Clínicamente documentadas .....	94
IV.3.3) Fiebre recurrente e infección dudosa.....	98
IV.4. SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA DE LOS GERMENES PRODUCTORES DE BACTERIEMIA.....	99
IV.5. RESULTADOS TERAPEUTICOS.....	104
IV.6. FACTORES DE RIESGO DE PADECER BACTERIEMIA Y/O INFECCION FUNGICA GRAVE.....	112
IV.6.1) Al inicio del episodio febril.....	112
IV.6.2) Bacteriemia por <i>Streptococcus viridans</i> .....	114
IV.6.2) Durante la evolución.....	116

<b>V.</b>	<b>DISCUSION</b> .....	120
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	136
<b>VII.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	139
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	142

# **INTRODUCCION**

## **I. 1 CONSIDERACIONES GENERALES**

Los episodios de fiebre y neutropenia son importantes en los pacientes oncológicos por su frecuencia (aproximadamente una tercera parte presentará fiebre durante las fases de neutropenia severa ( $NT < 500/mm^3$ )) (1) y por ser una de las principales causas de morbi-mortalidad. (2,3)

La neutropenia condiciona una disminución de la respuesta inflamatoria, por ello los síntomas y signos de infección son habitualmente mínimos y la fiebre es, a menudo, el primer y único signo de infección. Por este motivo es fundamental valorarla y se recomienda obtener cultivos e iniciar tratamiento antibiótico empírico lo más precozmente posible .

En 1971, Schimpff y col. fueron los primeros en proponer el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro en todo paciente neutropénico con fiebre. La mortalidad de las sepsis por gram negativos pasó, gracias a esta actuación terapéutica, de un 90% a un 10%, la mortalidad actual global de los episodios de fiebre y neutropenia es de un 5%. (4)

Para que la cobertura antibiótica empírica sea lo más adecuada posible es fundamental conocer la epidemiología y sensibilidad de los gérmenes infectantes en cada centro, pues los microorganismos aislados corresponden en la mitad de los casos a gérmenes adquiridos en el hospital (5) .

Para unificar criterios e investigar sobre las actitudes terapéuticas más adecuadas se creó en 1973 un subgrupo dentro de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer): EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group destinado a investigar sobre el tratamiento antibiótico óptimo inicial mediante la realización de estudios multicéntricos. Este grupo más tarde cambiaría de nombre denominándose EORTC Antimicrobial Therapy Cooperative Group , formando parte de él centros de la mayoría de los países europeos. En EEUU, los estudios de mayor relevancia

son los precedentes del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) y del NCI (Nacional Cancer Institute).

A través de ellos, se ha observado que el patrón de gérmenes responsables de infección ha variado con el tiempo: hasta finales de los setenta las bacteriemias por gram negativos representaban 2/3 partes del total y el resto eran causadas por gram positivos; en la década de los ochenta la incidencia de infecciones por gram positivos aumentó en un 30%, disminuyendo en proporción similar la debida a gram negativos (6).

Desde que se evidenció que la instauración precoz del tratamiento antibiótico disminuía la mortalidad, ésta se ha considerado una medida de actuación indiscutible, pero la tendencia actual es a establecer grupos de alto y bajo riesgo de infección, mediante la valoración de factores predictores, con la finalidad de que las pautas antibióticas y la duración del tratamiento no sea tan indiscriminado. (7)



### **I.2.1. ALTERACION CUANTITATIVA Y FUNCIONAL DE LA SERIE GRANULOCITICA Y DEL SISTEMA MONOCITO-MACROFAGO**

La neutropenia es uno de los factores más importantes que influye tanto en la adquisición de la infección como en su evolución posterior. Bodey y col. en un trabajo ya clásico publicado en 1966, fueron los primeros en demostrar la relación cuantitativa existente entre granulocitopenia y desarrollo de infección grave en pacientes con leucemia aguda. Demostraron que el riesgo de padecer una infección grave dependía de la severidad, evolución y duración de la neutropenia. En relación con la severidad : los pacientes con recuento de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$  tenían mayor riesgo de padecer infección grave, siendo un subgrupo especial con riesgo aun más elevado los que presentaban neutrófilos  $< 100/\text{mm}^3$  (Fig.2). En relación con la evolución : si el recuento de neutrófilos durante la infección tendía a bajar , aumentaba la probabilidad de padecer una infección grave (Tabla I). Y en cuanto a la duración: si la neutropenia ( $\text{NT} < 100/\text{mm}^3$ ) persistía 2 semanas, el riesgo de infección era del 50%; siendo del 80%, si persistía 3 semanas y del 100%, si persistía 5 semanas (Fig 3) (9).

Además de neutropenia, la quimioterapia provoca alteración funcional de la serie granulocítica y del sistema mononuclear-macrofágico, todo ello se traduce en riesgo elevado de infecciones bacterianas y fúngicas.(8)

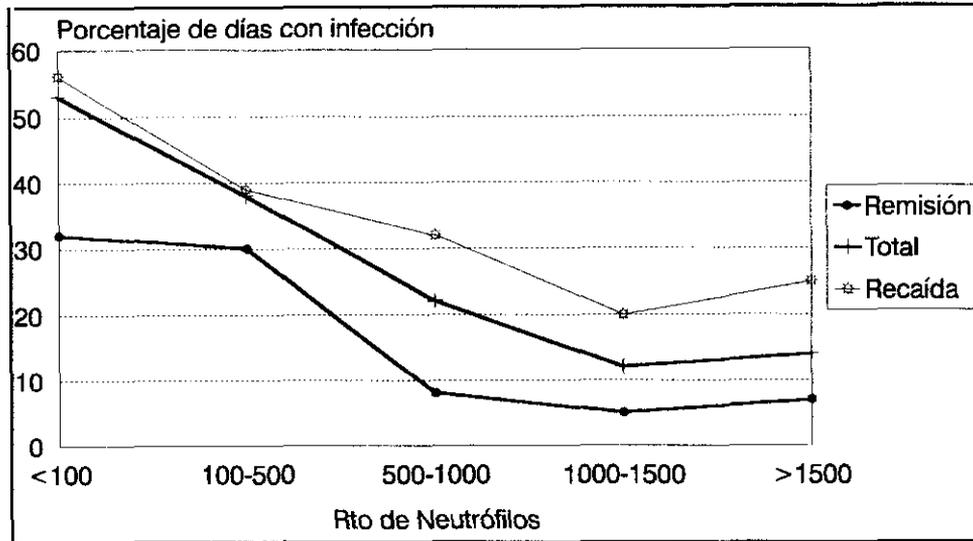


Fig.2. Porcentaje de días con infección en relación con el recuento de neutrófilos, en pacientes leucémicos.

Rto de Granulocitos /mm <sup>3</sup>		Episodios	
Inicial	Cambio	Total	Fatal
		nº	%
< 100	Ninguno	15	80
< 1000	Ninguno o caída	44	59
< 1000	Elevación, pero < 1000	15	40
< 1000	Elevación > 1000	26	27
> 1000	Elevación	44	32

TABLA I. Frecuencia de infección grave en relación con el recuento de granulocitos durante la 1ª semana de infección.

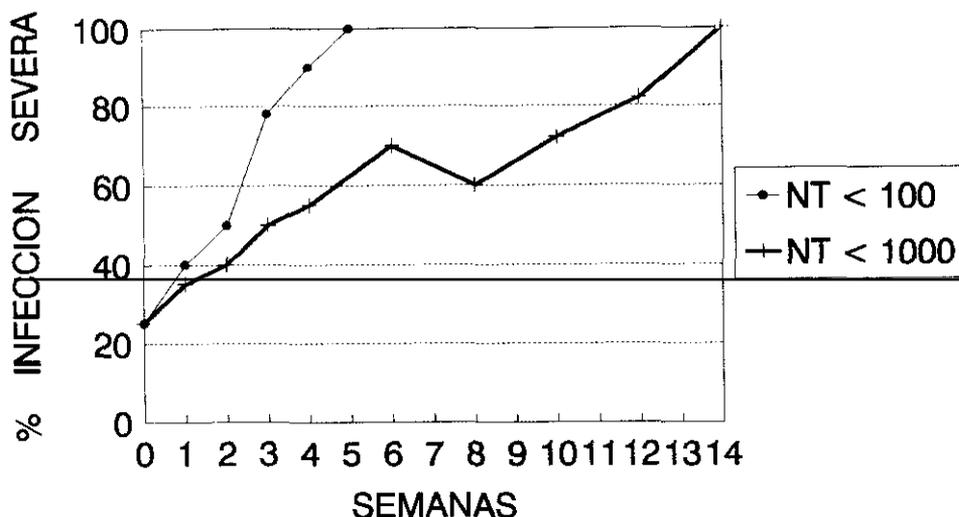


Fig.3. Incidencia de infección grave en relación con la duración de la neutropenia.

### 1.2.2. ROTURA ANATOMICA DE PIEL Y MUCOSAS Y CAMBIOS DE LA FLORA INTESTINAL

La integridad de la piel y mucosas constituye la primera barrera defensiva contra la infección exógena y endógena.

La mucosa del tracto gastrointestinal está dañada en la mayoría de los pacientes por efecto de la quimioterapia, constituyendo una de las principales puertas de entrada para la infección. Más del 80% de las infecciones microbiológicamente documentadas son causadas por gérmenes que forman parte de la microflora endógena y, aproximadamente, la mitad de estos gérmenes son adquiridos en el hospital. Esta microflora endógena cambia durante la hospitalización y se modifica aún más cuando se administran antibióticos de amplio espectro que destrazan la flora anaerobia potencialmente beneficiosa (5). Por este motivo, tiene especial interés la decontaminación intestinal y establecer una política antibiótica adecuada, conociendo los gérmenes que causan infección en los pacientes de cada centro.

Las agresiones a la integridad cutánea con catéteres intravenosos tunelizados en el tejido subcutáneo, las frecuentes punciones venosas, biopsias de médula ósea, etc. son también, en parte, responsables del elevado número de infecciones por gram positivos que padecen estos pacientes.

### **I.2.3. ALTERACION DE LA RESPUESTA INMUNE**

Las células efectoras de la respuesta inmune se verán afectadas tanto por la quimioterapia como, en ocasiones por la propia enfermedad de base, condicionando déficit de inmunidad humoral y/o celular . El déficit de inmunidad humoral aumenta el riesgo de infección por bacterias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* , *Neisseria meningitidis*) y la parasitación por *Giardia lamblia*. El déficit de inmunidad celular aumenta el riesgo de infecciones fúngicas, reactivación viral y de infección por bacterias intracelulares (*Listeria monocytogenes*, *Salmonella sp*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc.) .

### **I.2.4. OTROS FACTORES**

El déficit nutricional que con frecuencia existe en el paciente oncológico y otros factores, como la obstrucción del órgano en que asienta el tumor, pueden aumentar el riesgo de infección (10).

### I. 3. CLASIFICACION DE LOS EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA :

En 1978, en su 1º Ensayo, la EORTC estableció la clasificación de los episodios de fiebre y neutropenia en función del curso clínico y microbiológico, en cuatro grupos, para poder obtener posteriormente información con respecto a la eficacia del tratamiento antibiótico. Esta clasificación la sigue empleando la EORTC en sus estudios y divide a los episodios febriles en:

. *Infección microbiológicamente documentada* : si se identifica un germen responsable de la infección a partir de cultivos de sangre, material histológico u otros cultivos obtenidos a partir del foco clínico.

. *Infección clínicamente documentada* : cuando existen síntomas y signos de infección, pero los cultivos son negativos.

. *Infección posible* : cuando hay síntomas y signos equívocos de infección sin comprobación microbiológica, pero la evolución clínica es compatible con la existencia de infección.

. *Infección dudosa* : cuando se trata de un episodio febril en el que retrospectivamente se comprueba que no estaba relacionado con infección.

En este 1º ensayo, los episodios febriles resultaron ser: (Tabla II)

. Un 43%, infecciones microbiológicamente documentadas, de ellas el 22% correspondió a bacteriemias.

. Un 20% , infecciones clínicamente documentadas.

. Otro 20% , infecciones posibles.

. Y un 17%, infecciones dudosas. (11)

Clasificación de Infección	Nº Pacientes (%)	
Microbiológicamente documentada:		
. con Bacteriemia	140	(22)
. sin Bacteriemia	129	(21)
Clínicamente documentada	127	(20)
Posible	124	(20)
Dudosa	105	(17)

TABLA II: Infección en pacientes granulocitopénicos con fiebre. EORTC 1978.

En estudios actuales, la distribución de los episodios febriles dentro de estos cuatro grupos sigue manteniendo un porcentaje similar. En el ensayo de la EORTC publicado en 1993, el 29.5% de los episodios fueron infecciones microbiológicamente documentadas (de ellas el 24.5% bacteriemias), el 27.5% infecciones clínicamente documentadas y el 43% fueron fiebres inexplicadas.(12)

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas publicó en 1990 las bases respecto al diseño de los ensayos clínicos y tratamiento antibiótico empírico a administrar en los pacientes neutropénicos. Esta Sociedad Americana clasifica los episodios infecciosos únicamente en 3 categorías:

*.Infección microbiológicamente definida:* dentro de ella, incluye:

- . Las bacteriemias primarias, tanto por germen único como polimicrobianas, en las que el germen es aislado exclusivamente en el hemocultivo.
- . Las infecciones en que se aísla un germen a partir de un foco clínico (ej. neumonía, celulitis) con o sin bacteriemia concomitante.

*.Infección clínicamente definida:* cuando se objetiva un foco clínico (ej. neumonía, celulitis) pero no se aísla ningún germen.

*.Fiebre inexplicada:* cuando no hay foco clínico ni evidencia microbiológica de infección. La fiebre inexplicada es comparable al concepto de "infección posible" de la EORTC. Para la Sociedad Americana el término "infección dudosa" no debería existir, estos casos deberían excluirse directamente (13). Una clasificación basada en la establecida por la Sociedad Americana será la empleada en este estudio.

#### **I.4. MICROORGANISMOS IMPLICADOS EN LA INFECCION:**

##### **I.4.1. BACTERIAS Y HONGOS.**

Las bacterias y los hongos son los microorganismos implicados con más frecuencia en la infección en los pacientes neutropénicos. Los tratamientos profilácticos y empíricos empleados en el manejo de estos pacientes van dirigidos a cubrir fundamentalmente este grupo de gérmenes, por eso será sobre las bacteriemias e infecciones fúngicas graves sobre las que nos centraremos en la tesis.

##### **I.4.1.A. CAMBIOS EN EL ESPECTRO BACTERIANO Y FUNGICO EN LA ULTIMA DECADA**

En los episodios febriles de los pacientes neutropénicos, la incidencia de bacteriemia es del 20% (2,3); esta cifra se sigue manteniendo estable a lo largo de los años, pero ha cambiado el espectro de gérmenes responsables. Hasta finales de los setenta, las bacteriemias por gram negativos representaban 2/3 del total y el resto eran causadas por gram positivos.

Durante la década de los ochenta la frecuencia de infecciones por gram positivos ha aumentado en un 30%, disminuyendo en proporción similar la debida a gram negativos. *Staphylococcus aureus* y especialmente *Staphylococ-*

*cus epidermidis* han pasado a ser los aislamientos más frecuentes (7). Los patógenos asociados con mayor mortalidad siguen siendo los bacilos gram negativos, principalmente Enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*.

Las infecciones específicas del enfermo granulocitopénico son de origen endógeno: los *bacilos gram negativos* de la familia de las Enterobacterias hasta la década de los ochenta fueron los gérmenes predominantes. Estos provienen, fundamentalmente, del tracto digestivo; su paso a la sangre se produce a través de la mucosa digestiva, favorecido por la mucositis secundaria a la quimioterapia. Con respecto a los bacilos gram negativos puede decirse que su incidencia global va disminuyendo y la incidencia relativa por géneros varía según los centros. En la mayoría de los hospitales, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* siguen siendo los gérmenes predominantes; la incidencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* ha disminuido en ciertas instituciones, como en el National Cancer Institute, sin que se sepa la causa. Como este tipo de infecciones se asocia con morbilidad y mortalidad elevada, el que haya disminuido su incidencia ha mejorado la supervivencia de estos pacientes y ha permitido flexibilizar el tratamiento empírico (14). La incidencia de infecciones debidas a otros gram negativos, tales como *Serratia spp*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter anitratus*, *Pseudomonas cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia* (antes *Xanthomonas maltophilia*) , a diferencia de lo que ocurre con la *P. aeruginosa* va aumentando; a este hecho probablemente esté contribuyendo la administración de antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas de 3ª generación y carbapenems (15,16).

Los gérmenes *anaerobios* son causa poco frecuente de infección, representando menos del 1% de los aislamientos (17) . Uno de los implicados más frecuentemente es el *Clostridium difficile* que origina diarrea en pacientes con tratamiento antibiótico de amplio espectro (17,18). Otros anaerobios asociados a gram negativos contribuyen a la aparición de infecciones mixtas tales como gingivitis necrotizante , tiflitis o celulitis perianal (19).

Los gérmenes *gram positivos*, han aumentado su incidencia a partir de 1980 , siendo *Staphylococcus aureus* y, especialmente, *Staphylococcus epidermidis* los aislamientos predominantes. También ha aumentado la incidencia de otros gram positivos, como *Enterococcus spp.* y *Streptococcus viridans*.

Después de los estafilococos, los más frecuentes dentro de los gram positivos son los estreptococos, en concreto *Streptococcus viridans*, nuevo gran protagonista de los últimos años, que ha comenzado a ser responsable de infecciones graves (20). Los factores de riesgo predictores del desarrollo de septicemia por *Streptococcus viridans* en pacientes neutropénicos en distintos estudios, han sido (21, 22 y 23): recibir profilaxis con TMP-SMX o fluorquinolonas, presentar importante toxicidad gastrointestinal inducida por la quimioterapia, recibir antiácidos o antihistamínicos H<sub>2</sub> y presentar neutropenia severa. La infección por *Streptococcus viridans* en estos casos se explicaría por el sobrecrecimiento de organismos resistentes al TMP-SMX o a las fluorquinolonas en un ambiente alcalino, favorecido por la administración de los antiácidos junto a la ulceración del tracto gastrointestinal causada por la quimioterapia, que serviría de puerta de entrada (21,22). El *Streptococcus viridans* es capaz de ocasionar un cuadro grave hasta en un 25% de las bacteriemias conocido como " Alpha strep shock syndrome", caracterizado por la aparición posterior al comienzo de la fiebre de: hipotensión, rash con descamación de palmas y plantas y/o síndrome de distress respiratorio del adulto. La citarabina a altas dosis aumenta el riesgo de padecer "alpha strep shock syndrome" en los pacientes que presentan bacteriemia por *Streptococcus viridans*. (23, 24)

La incidencia de enterococo también ha aumentado. Este germen que durante años ha sido considerado invasor secundario, acompañante de otros patógenos, tiene hoy claro papel como patógeno primario (25).

Las *Mycobacterias* no son causa importante de infección en estos pacientes. Durante los últimos años, la incidencia de tuberculosis incluyendo infecciones por especies resistentes ha aumentado, especialmente en pacientes con SIDA. Aunque el impacto de esta infección en el inmunosuprimido con cáncer está por definir, se debe considerar entre una de las posibles causas de fiebre en el paciente con cáncer (26). Además *Mycobacterias* de crecimiento rápido como *Mycobacterium chelonae* y *M. fortuitum* han sido encontradas como gérmenes productores de infección asociada a catéter (27).

Las *Micosis invasivas* han comenzado a ser un problema serio, especialmente en pacientes con neutropenia prolongada. Un aumento en la incidencia de infecciones fúngicas ha sido documentado en varias instituciones. En un estudio del National Nosocomial Infection Surveillance System la fungemia se dobló como causa de infección nosocomial pasando del 5.4% al 10.5% (28). En los niños con cáncer, la candidemia es la micosis nosocomial más común. Series de autopsias han mostrado que entre 10-40% estaban infectados por hongos, muchos de los cuales no habían sido diagnosticados pre-mortem (29,30).

La *Candida albicans* es la especie más comúnmente aislada en el huésped inmunosuprimido seguida de la *Candida tropicalis*. Otras especies menos frecuentes son la *C. krusei*, la *C. glabrata* y la *C. parapsilosis*; estas dos últimas suelen causar infección en pacientes con catéter central y que reciben alimentación parenteral (31-34). El empleo de antifúngicos profilácticos frente a los que son resistentes, está haciendo que aumente su incidencia (38).

El espectro de candidiasis diseminada está también cambiando, de modo que las formas crónicas están aumentando en frecuencia. La candidiasis diseminada crónica que se manifiesta fundamentalmente en forma de "candidiasis hepatoesplénica", es la variedad que más ha aumentado. Se produce sobre todo en pacientes con enfermedades hematológicas malignas y debe sospecharse en todo paciente con fiebre persistente o en el que reaparece fiebre una vez recuperada la neutropenia y presenta en el perfil hepático, elevación de la

fosfatasa alcalina. En la ecografía o TC abdominal, lo típico es objetivar imágenes de abscesos profundos en forma de "ojo de buey" (35,36).

En los últimos 20 años ha aumentado también la incidencia de infección debida a *Aspergillus*, entre los pacientes inmunosuprimidos (32). La especie aislada con más frecuencia es el *Aspergillus fumigatus*, seguida del *A. flavus* (37). Con menos frecuencia se aíslan hongos como: *Trichosporon spp*, *Fusarium spp* y *Pseudallescheria boydii* que antes eran considerados contaminantes pero que actualmente se están identificando como responsables de infección (32).

Durante la década de los ochenta, por tanto, **los cambios fundamentales** en cuanto a los organismos infectantes han sido :

- . Aumento de la frecuencia de infección causada por gram positivos: el género *Staphylococcus* seguido de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* se han convertido en los organismos predominantes.
- . Cambio en el espectro de las infecciones por gram negativos:
  - Disminución de las infecciones debidas a *E. coli* y en algunos centros, también a *Pseudomonas aeruginosa*.
  - Aumento de las infecciones debidas a *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp* y *Pseudomonas no aeruginosa*.
- . Reemergencia de infección por *Mycobacterias*.
- . Aumento de las infecciones fúngicas:
  - De la candidemia nosocomial.
  - De candidiasis crónicas diseminadas.
  - De infección por *Candida* de tipo no *albicans*, *Aspergillus* e incluso de hongos que previamente no eran patógenos.

Las causas del cambio en la epidemiología de la infección en el granulocitopénico son :

- . El uso de quimioterapia cada vez más intensiva, que conduce a mucositis más intensa y neutropenias más prolongadas.

- . El uso cada vez más frecuente de catéteres centrales para la administración de quimioterapia (39).

- . El empleo de profilaxis antibiótica en forma de antibióticos orales absorbibles (tales como trimetoprim-sulfametoxazol o fluorquinolonas) que ha demostrado ser eficaz en la disminución de la sepsis por gram negativos pero ha provocado un aumento de las sepsis por gram positivos (40).

Las series principales que constatan estos cambios son: las de EORTC (Tabla III) (41) y (Tabla IV) (11 y 12) y del MSKCC (Tabla V) (42).

En la serie de EORTC, se observa que desde el ensayo I al VIII la bacteriemia por gram positivos ha pasado a representar del 5.8% del total de los episodios de fiebre y neutropenia en pacientes oncológicos al 15%, considerando solamente los aislamientos bacterianos únicos y que la incidencia relativa de cada uno de los géneros de gram positivos no cambió significativamente.

	% BGP	% BGN
EORTC Ensayo I (1973-1978)	5,8	15,7
EORTC Ensayo II (1978-1980)	7,8	15,7
EORTC Ensayo III (1980-1983)	9	12,9
EORTC Ensayo IV (1983-1986)	10,1	14,5
EORTC Ensayo V (1986-1988)	17,7	10,5
EORTC Ensayo VIII (1988-1990)	15,0	6,8

TABLA III: Bacteriemias por gram positivos (BGP) y gram negativos (BGN), excluidas las bacteriemias polimicrobianas . EORTC.

---

Microorganismos	Ensayo I	Ensayo II	Ensayo III	Ensayo IV	Ensayo V	Ensayo VIII
E.coli	30.2%	28.6%	28 %	28 %	20.8 %	11.7 %
P.aeruginosa	11.8%	15.6%	15 %	15.1%	4.2*%	5.8 %
Klebsiella spp	17.5%	12 %	6 %	4 %	4.2 %	2.3 %
Otros Gram neg.	8.5 %	7.8 %	8 %	10 %	6.6 %	7.6 %
%de gram negativos respecto del total de aislamientos	68%	64%	57%	57%	36%	27.5%
S. aureus	18.4%	8.7%	10 %	11%	9.4%	7.5%
Estaf. coagulasa neg.	3.5 %	7.8%	15 %	8.4%	23.2%	23 %
S. pneumoniae	3.5 %	5.2%	5 %	2.6%	1.9%	?
Otros Gram pos.	2.6 %	10.3%	7 %	18%**	29.3%***	30.5%****
% de gram positivos respecto del total de aislamientos	28%	32%	37%	40%	64%	61%
Candida spp % respecto del total de aislamientos	5%	4%	5%	3%	?	?
TOTAL AISLAMIENTOS	152	115	99	225	211	170
TOTAL EPISODIOS FEBRILES	453	419	582	872	747	694

---

TABLA IV : Porcentaje de aislamientos correspondientes a las bacteriemias y fungemias documentadas durante los episodios de fiebre y neutropenia. EORTC.

\* Pseudomonas spp / \*\* 9.3% Streptococcus viridans / \*\*\*20.8% S. viridans /  
\*\*\*\* 25.2% S. viridans.

En la serie del MSKCC se objetiva también aumento en la incidencia de las sepsis por gram positivos. En la Tabla V se expone el porcentaje respecto al total de aislamientos de cada germen durante 3 períodos de tiempo : 1972-1973 1981-1982 y 1988 . Se objetiva disminución significativa en el número de aislamientos de enterobacterias y de anaerobios. Las bacterias anaerobias en el último estudio constituían el 3% del total de los aislamientos, mientras que en la década de los setenta representaban el 10%. Desde 1973 ha aumentado la incidencia de gram positivos, especialmente los aislamientos de estafilococos coagulasa negativos , *Corynebacterium spp* y *Streptococcus spp.*, estos últimos fundamentalmente del grupo D o *Enterococcus*. En esta serie no se objetivó aumento de *Staphylococcus aureus*. Con respecto a los gram negativos, se objetivó aumento de la incidencia de *Acinetobacter spp* , clara disminución de la incidencia de enterobacterias, permaneciendo estable la de *Pseudomonas spp*; sin embargo, han empezado a ser más frecuentes especies como *Stenotrophomonas maltophilia*. En relación con los hongos se objetivó discreta disminución en el número de aislamientos, siendo los más frecuentemente aislados: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Cryptococcus neoformans*. Cabe destacar también el aumento en el porcentaje de sepsis polimicrobianas que pasó a ser del 13% al 23% del total de los episodios septicémicos, y el aumento en el nº de aislamientos de *Mycobacterium spp*.

Microorganismos	Porcentaje respecto al total de aislamientos		
	1972-1973 (n = 312)	1981-1982 (n = 363)	1988 (n=209)
<b>Gram negativos</b>			
Acinetobacter spp.	0	3%	4%
Enterobacterias	47%	44%	24%
Pseudomonas spp.	10%	9%	8%
<b>Gram positivos</b>			
Bacillus spp.	< 1%	< 1%	2%
Estaf. coagulasa negativo	< 1%	4%	19%
Corynebacterium spp.	0	2%	5%
Staph. aureus	12%	12%	8%
Streptococcus spp.	7%	9%	14%
Anaerobios	11%	9%	3%
Mycobacterium spp *	0	1%	3%
Hongos	10%	6%	7%
Otros	3 %	1%	3%

TABLA V : Porcentaje de aislamientos correspondientes a las bacteriemias y fungemias documentadas durante los episodios de fiebre y neutropenia. MSKCC.

\* Mycobacterium avium y chelonaei.

#### I.4.1.B. CAMBIOS EN EL PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA DURANTE LA ULTIMA DECADA

El cambio en el espectro de los organismos infectantes se ha acompañado de un cambio de su sensibilidad antibiótica. El problema del aumento de la resistencia antibiótica no es específico de las unidades de Oncología, si no de ámbito hospitalario, y va paralelo al uso mayoritario de los agentes antimicrobianos. En concreto, en las unidades de oncología, se está observando incremento de las cepas de :

- . *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* resistentes a penicilinas semisintéticas (meticilina, oxacilina), aminoglucósidos , TMP-SMX y quinolonas.
- . *Enterococcus spp*, multirresistentes.
- . *Streptococcus pneumoniae* y *viridans* resistentes a penicilina.
- . Gram negativos, especialmente *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp* resistentes a aminoglucósidos y betalactámicos.

Las cepas de *Staphylococcus aureus metiliclin resistente* (SAMR), aparecieron a comienzos de los sesenta, sólo dos años después de la comercialización de la metiliclin. En los siguientes 30 años, se publicaron numerosos artículos en relación con infecciones causadas por SAMR procedentes de prácticamente todo el mundo (Europa, Africa, Oriente medio, Asia y EEUU). En EEUU, de acuerdo al Centers for Disease Control, la proporción de aislamientos nosocomiales de SAMR ha pasado de un 5-8% a un 16-22% en esta última década (43). Boyce y Causey estimaron que la prevalencia de SAMR aislados había aumentado casi cinco veces en los hospitales de EEUU entre 1975 y 1980 (44). Otros estudios han seguido describiendo la existencia de brotes de infección nosocomial por estas cepas (45, 46). En España, la prevalencia de bacteriemia por SAMR ha empezado a ser significativa desde 1988 (47,48) ; durante la década de los setenta sólo venía a representar el 1,5% de todos los

aislamientos de *S. aureus* (48), pero en el estudio EPINE 95 (Estudio sobre prevalencia de infección nosocomial en España) ya ha llegado a representar el 13% del total de *S. aureus* responsables de bacteriemia nosocomial (49). La infección por SAMR plantea un difícil problema terapéutico, debido a la existencia de resistencia antibiótica múltiple, incluyendo resistencia a penicilinas semisintéticas, cefalosporinas, macrólidos, aminoglucósidos, lincosaminas, ciprofloxacina, TMP-SMX y a la escasa sensibilidad a rifampicina (50); siendo vancomicina o teicoplanina, las mejores opciones terapéuticas. La vancomicina, hasta la fecha, es uniformemente activa frente a cepas de *S. aureus* tanto meticilin-sensibles como meticilin-resistentes, a diferencia de lo que ocurre con cepas de estafilococos coagulasa negativos, en los que se están empezando a objetivar resistencias (51).

La importancia del *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos es todavía mayor que la de los SAMR, puesto que figuran a la cabeza dentro de los agentes etiológicos de infecciones por gram positivos, si bien producen infecciones más larvadas y menos graves. La fuente de bacteriemia suele ser a partir de infección del catéter y menos frecuentemente a partir de estafilococos que colonizan el tracto gastrointestinal (52,53). El uso cada vez más frecuente de catéteres implantados ha hecho que aumente su incidencia y la administración de antibióticos en el ámbito hospitalario ha determinado el aumento de su resistencia.

Las especies de estafilococos que causan infección con más frecuencia, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus haemolyticus*, suelen ser resistentes a meticilina en más del 60% de los casos. Los estafilococos resistentes a meticilina deben ser considerados resistentes a betalactámicos. Estudios en animales demuestran que existe resistencia cruzada, aún cuando los estudios de susceptibilidad antibiótica de rutina puedan sugerir sensibilidad a ciertos betalactámicos. Además, el 50% suelen ser resistentes a eritromicina, tetraciclina, clindamicina y cloranfenicol. La resistencia a TMP-SMX y

gentamicina varía según los hospitales. Los antimicrobianos a los que la mayoría de los estafilococos coagulasa negativos son sensibles son: vancomicina, teicoplanina, rifampicina y ciprofloxacina. A rifampicina y ciprofloxacina es frecuente que surjan resistencias durante el curso del tratamiento (54,55). Actualmente, están comenzando a describirse también resistencias a la vancomicina, sobre todo en *Staphylococcus haemolyticus* (56,57). Las implicaciones clínicas de la resistencia a glicopéptidos son muy graves; ya que desde el punto de vista terapéutico quedarían pocas alternativas, dada la eficacia limitada de los fármacos actualmente disponibles. Se ha comenzado a estudiar la actividad in vitro de nuevos antibióticos como la ramoplanina, su actividad frente a *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos es superior a la de la vancomicina y teicoplanina, pero se precisan más estudios para conocer su actividad in vivo (58).

Otro de los gérmenes cuyo patrón de sensibilidad antibiótica está cambiando es el *enterococo*, cuya incidencia ha aumentado como agente etiológico de infección en las unidades de Oncología (25). Los enterococos tienen resistencia intrínseca a ciertos antibióticos que les hace poco sensibles frente a antibióticos de uso común tales como cefalosporinas, TMP-SMX, imipenem y aminoglucósidos. Además, han surgido enterococos productores de betalactamasas y, por tanto, resistentes a penicilina y ampicilina y han comenzado a presentar sorprendente habilidad para adquirir resistencia frente a tetraciclinas, macrólidos, aminoglucósidos y glicopéptidos, de modo que algunos se han convertido en cepas multirresistentes (59). La combinación de antibióticos activos frente a la pared celular (penicilina, ampicilina o vancomicina) más un aminoglucósido (gentamicina o estreptomina) ha sido el tratamiento standard de infecciones graves debidas a enterococo desde que se demostró la sinergia penicilina-estreptomina, y sigue siendo la combinación terapéutica más empleada (60). Pero, en la actualidad, el desarrollo de resistencias determina en ocasiones el fracaso de esta asociación. El fallo se presenta en presencia de

enterococos productores de betalactamasa o resistentes a aminoglucósidos. La asociación de inhibidores de betalactamasa ( ácido clavulánico o sulbactam), o la sustitución de penicilina por vancomicina es lo indicado en estos casos. Desgraciadamente, la mayoría de estas cepas exhiben también resistencia frente a aminoglucósidos. La resistencia a aminoglucósidos en un 30% de los casos no lo es a la vez frente a todos, sino que se han encontrado cepas que siendo resistentes a gentamicina no lo son a estreptomycinina y al revés. La susceptibilidad in vitro a ambos antibióticos debe ser determinada en caso de infecciones que requieran la sinergia bactericida, es decir, la asociación de un antimicrobiano que actúe a nivel de la pared bacteriana y de un aminoglucósido (61). En los últimos años, se han empezado a encontrar además, cepas resistentes a glicopéptidos (62). En este caso, el mecanismo de resistencia está mediado por plásmidos y es transmitido por conjugación a otras bacterias gram positivas. La resistencia a glicopéptidos la expresan enterococos con fenotipos particulares. El más frecuente es el fenotipo Van-A, más común entre *E. faecium* y que condiciona alta resistencia a vancomicina y resistencia cruzada con teicoplanina; el Van-B que se observa sobre todo en *E. faecium* pero también se ha visto en *E. faecalis* y determina resistencia moderada a vancomicina y susceptibilidad a teicoplanina; y el Van-C, característico de especies raras como *E. gallinarum* y *E. casseliflavus*, que determina resistencia moderada a vancomicina y sensibilidad a teicoplanina (63).

La aparición de estos enterococos multi-resistentes ha motivado enorme trabajo de investigación en esta última década, sin que todavía ningún antibiótico haya resultado prometedor, aunque últimamente han aparecido nuevos antibióticos que son activos frente a enterococo (64).

Otro germen cuyo patrón de sensibilidad antibiótica está cambiando es el *neumococo*. La aparición de neumococos resistentes a la penicilina y junto a ella, a la mayoría de los betalactámicos comenzó en Europa en los últimos 15 años, comenzando a aparecer en los últimos 5 años, también en EEUU (65). Algunos

países tienen frecuencia particularmente elevada de neumococos resistentes (entre 25-50% de los aislamientos) tales como España, Sudáfrica, Hungría e Israel (66). En España el porcentaje de gérmenes resistentes ha aumentado considerablemente en la última década: en el estudio efectuado en Barcelona (67) analizando la susceptibilidad de los neumococos desde 1979 a 1990, se objetivó que entre los neumococos que produjeron infección clínicamente significativa la incidencia de cepas resistentes a penicilina pasó de ser de un 4,3% en 1979 a un 40% en 1990 y que las cepas resistentes a eritromicina también aumentaron, pasando de un 0% en 1979 a un 9,4% en 1990. En este mismo estudio, se analizó además la sensibilidad del neumococo frente a tetraciclina, cloranfenicol, TMP-SMX y vancomicina. Se observó disminución de la incidencia de cepas resistentes a las tetraciclinas y al cloranfenicol, pasando la incidencia de resistencia a las tetraciclinas de un 76,1% a un 37,6% y la del cloranfenicol, de un 56,5% a un 29,4%. La incidencia de resistencia al TMP-SMX se mantuvo estable a lo largo de los años en torno a un 40%. Todos los neumococos fueron sensibles a vancomicina. Aparte, en otros dos estudios españoles publicados en 1995 sigue constatándose la aparición de neumococos resistentes. En un estudio efectuado en Barcelona se analiza la sensibilidad de los neumococos aislados en pacientes adultos con neumonía durante el período de enero 1984 a diciembre 1993, encontrándose un 29% de cepas resistentes a penicilina y un 6% de cepas resistentes a cefalosporinas (ceftriaxona o cefotaxima) (68). En otro estudio efectuado en Madrid, se analiza el porcentaje de neumococos resistentes a eritromicina aislados en los pacientes (niños y adultos) ingresados en el Hospital Gregorio Marañón durante el período enero 1988-diciembre 1992, observándose que la resistencia frente a eritromicina se dobló durante este período, pasando de un 7.6% en 1988 a un 15.2% en 1992, siendo el 94% de estas cepas resistentes a múltiples antibióticos, incluidos otros macrólidos (69). En otro estudio publicado también en 1995 en Atlanta, en el que se recoge la sensibilidad antibiótica de los neumococos aislados en

pacientes (niños y adultos) con enfermedad invasiva durante el período enero-octubre 1994, también se objetiva un porcentaje significativo de cepas resistentes. Se ha encontrado un 25% de cepas resistentes a penicilina; un 26%, a TMP-SMX; un 15%, a eritromicina ; un 9%, a cefotaxima y un 25%, resistentes a múltiples antibióticos (70).

A diferencia del marcado aumento de resistencia a penicilina objetivada entre los neumococos, la sensibilidad de otro germen del género estreptococo, el *Streptococcus viridans*, no ha cambiado apreciablemente en los últimos años. En un estudio de 56 hemocultivos positivos para *S. viridans* obtenidos a partir de pacientes leucémicos con fiebre, el 80% fue susceptible a penicilina y en menor porcentaje a otros betalactámicos (71). Sin embargo, en un estudio español publicado en 1995, sí parece que están aumentando las resistencias: de 23 episodios de bacteriemia por *S. viridans* en pacientes neutropénicos oncológicos, el 57% eran resistentes a penicilina (72).

Con respecto a los *bacilos gram negativos*, la resistencia inicialmente fue limitada a kanamicina y gentamicina, luego se fue extendiendo al resto de los aminoglucósidos, incluida la amikacina y, más recientemente, también están surgiendo cepas resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, monobactams e incluso, carbapenems (73). La exposición previa a cefalosporinas de amplio espectro predispone a la aparición de resistencias. En el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* y *Citrobacter spp*, se ha descrito la aparición de resistencias en el seno del tratamiento con cefalosporinas de 3ª generación en forma de monoterapia, debido a la inducción de betalactamasas cromosómicas, por eso se recomienda la asociación de un aminoglucósido (74-76). La enorme adaptabilidad genética de estas bacterias, tanto dependiente como independiente de plásmidos, determina el aumento continuo de su resistencia antibiótica (73) .

#### 1.4.2. VIRUS Y PARASITOS

Los virus que infectan a estos pacientes con más frecuencia son los del grupo herpes (herpes simplex, varicela-zoster y citomegalovirus:

. Las infecciones causadas por *herpes simplex* son las más frecuentes y suelen deberse a reactivación viral. La infección herpética se manifiesta clínicamente como mucositis grave con o sin esofagitis. La incidencia es elevada, se ha observado que hasta un 85% de pacientes sometidos a quimioterapia intensiva con mucositis tienen cultivos positivos para herpes simplex (77). Esta infección predispone a la colonización bacteriana y/o fúngica e, incluso, parece favorecer la aparición de bacteriemia por *S. viridans* (22). La viremia y diseminación visceral es poco frecuente. (77).

. La infección primaria por varicela-zoster ocurre si el paciente seronegativo contacta con el virus. Puede dar lugar a un cuadro de varicela grave diseminada con afectación visceral, si bien en la actualidad la mortalidad es escasa gracias al aciclovir. El *herpes zoster* consecuencia de reactivación viral es más frecuente. (78)

. El *citomegalovirus* puede ser cultivado a partir de la orina o la saliva en el 27% de los niños con leucemia, pero muy rara vez produce infecciones graves.

Otro grupo de virus que afecta a estos pacientes, son los virus respiratorios. De ellos, el virus respiratorio sincitial y los adenovirus son los que producen cuadros más graves.

Los parásitos son causa poco frecuente de infección, entre ellos cabe destacar *Pneumocystis carinii* como causa de neumonía en pacientes neutropénicos; si bien desde que se hace profilaxis con TMP-SMX su incidencia es muy baja. Los otros parásitos a considerar son *Toxoplasma gondii* y *Cryptosporidium*. (79)

## I.5. MANIFESTACIONES CLINICAS DURANTE LOS EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA

Aunque aproximadamente en un 40% de los episodios de fiebre y neutropenia no encontraremos manifestaciones clínicas de infección, salvo la fiebre, en un 25-30% podremos encontrar signos clínicos de infección que nos pueden ayudar a sospechar el germen causal. (80) Los focos clínicos más frecuentes de infección identificados en los estudios de la EORTC, aparecen en la tabla VI (79)

LOCALIZACION	PORCENTAJE
Boca y faringe	25%
Tracto respiratorio	25%
Piel, tejido blando, catéter	15%
Región perianal	10%
Tracto urinario	5-10%
Tracto gastrointestinal	5%
Nariz y senos paranasales	5%
Otros	5-10%

TABLA VI. Focos clínicos de infección en pacientes neutropénicos. EORTC.

Las infecciones orofaríngeas y del tracto respiratorio son las más frecuentes. El tracto gastrointestinal a pesar de ser punto de partida de la mayor parte de las bacteriemias, sin embargo, no es de los que clínicamente suele afectarse.

## **I. 6. PLAN DIAGNOSTICO - TERAPEUTICO**

### **I.6.1. VALORACION DIAGNOSTICA**

La evaluación inicial del paciente neutropénico con fiebre debe ser especialmente meticulosa, debido a la dificultad para encontrar signos clínicos de infección. Se debe hacer la historia clínica y, en la exploración física, prestar especial atención a las zonas que aparecen afectadas con más frecuencia: piel, zona del catéter, orofaringe y área perirrectal. Los exámenes complementarios a realizar, son:

- . Perfil hepato-renal.
- . Dos hemocultivos : Uno de sangre periférica y otro de vía central o los dos, de sangre periférica, si no tiene catéter central.
- . Sistemático elemental de orina y dos urocultivos.
- . Cultivo de cualquier foco clínico de infección.
- . Serologías , en función de la sospecha clínica (2)
- . Rx tórax : esta es obligada, si existe sintomatología respiratoria. Antes se hacía en todos los pacientes independientemente de la sintomatología; en la actualidad, hay quien todavía la hace como base para luego poder comparar si aparece clínica respiratoria, pero la tendencia es a realizarla sólo en caso de clínica respiratoria. (81). Después de esta evaluación inicial, se debe comenzar la administración de los antibióticos de amplio espectro.

## I.6.2. REGIMENES TERAPEUTICOS EMPIRICOS

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas publicó en 1990 las directrices respecto al uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con fiebre inexplicada. Sobre este tema se han publicado multitud de artículos durante las dos últimas décadas, pero dada la diversidad de planteamientos y la diferencia entre los grupos de estudio no son a menudo comparables. Por ello, nos vamos a centrar en las directrices de la Sociedad Americana porque con ellas se revisan las distintas opciones terapéuticas actuales de forma clara y concisa .

Los esquemas terapéuticos empleados en la actualidad son :

a) *Beta-lactámico antipseudomonas más aminoglucósido:*

La combinación de un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina o amikacina) con una carboxi (carbenicilina, ticarcilina) o ureidopenicilina antipseudomona (azlocilina, mezlocilina, piperacilina) o un aminoglucósido con una cefalosporina de 3ª generación antipseudomonas (cefoperazona, ceftazidima). (82,83). Es uno de los regímenes más empleados, fue la primera modalidad terapéutica empírica propuesta por Schimpff en 1970 (5).

Las ventajas de esta combinación son amplia cobertura que incluye prácticamente a todos los bacilos gram negativos, con buena cobertura frente a *P. aeruginosa* y con relativa actividad frente a anaerobios (la ceftazidima no es activa frente a *Bacillus fragilis* ; sí son activas las penicilinas anti-pseudomonas). Además, esta combinación terapéutica tiene efecto sinérgico y evita la aparición de resistencias bacterianas frente al betalactámico.

Los inconvenientes son: la escasa actividad frente a bacterias gram positivas y la nefrotoxicidad, ototoxicidad e hipokaliemia asociados al empleo del aminoglucósido (82). Con la intención de aumentar la eficacia se recomienda administrar el aminoglucósido sólo una vez al día. (12)

En la actualidad, para aumentar el espectro de acción frente a gram positivos de esta combinación antibiótica se ha empezado a utilizar un inhibidor de betalactamasas junto a la penicilina-antipseudomonas y el aminoglucósido. En el último ensayo de la EORTC se comparó la eficacia de esta combinación (Piperacilina-tazobactam más amikacina) frente a ceftazidima y amikacina demostrándose eficacia superior de la piperacilina -tazobactam más amikacina, el porcentaje de éxito fue del 61% con esta combinación frente a un 54% con ceftazidima y amikacina (84).

Un betalactámico antipseudomonas más aminoglucósido es la pauta recomendada en pacientes con alto riesgo de *P. aeruginosa* como son: los colonizados por este germen o con mucositis severa (82).

#### b) *Combinación de dos betalactámicos*

La asociación más empleada es una cefalosporina de 3ª generación (ceftazidima, cefoperazona) con una ureidopenicilina (azlocilina, piperacilina, mezlocilina).

La ventaja fundamental es su baja toxicidad.

El espectro de acción es similar a la combinación betalactámico antipseudomonas más aminoglucósido. En el 1º Ensayo de la EORTC (80) se demostró que la asociación carbenicilina - cefalotina era menos efectiva que carbenicilina - gentamicina. Pero nuevos trabajos valorando cefalosporinas de 3ª generación (ceftazidima o cefoperazona) y una ureidopenicilina (piperacilina o mezlocilina) han encontrado que esta combinación es tan eficaz como los regímenes que asocian betalactámico y aminoglucósido (85,86).

Los principales inconvenientes son la selección ocasional de organismos resistentes, el coste más elevado y la posibilidad de antagonismo entre los 2

antibióticos empleados en algunas infecciones bacterianas (87).

c) *Monoterapia*

La aparición en la década de los ochenta de antibióticos de amplio espectro con alta actividad bactericida in vivo ha hecho posible la monoterapia empírica.

Los antibióticos empleados en forma de monoterapia, son: las cefalosporinas de 3ª generación (ceftazidima, cefoperazona), los carbapenems (imipenem, meropenem) y las quinolonas.

Tiene la ventaja de menor toxicidad, menor coste y el empleo más restringido de antibióticos.

Los inconvenientes principales son: su menor espectro de acción y el que favorece el desarrollo de resistencias bacterianas entre las especies de *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Serratia* (88-93).

El imipenem ha resultado más eficaz que la ceftazidima. En el estudio de Rolston (94) la eficacia fue de 72% del imipenem frente a un 59% de la ceftazidima. El espectro del imipenem es superior al de la ceftazidima, posee actividad frente a enterococo y anaerobios (incluyendo *Bacterioides fragilis*), frente a los que no es activa la ceftazidima. Es inactivo frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y frente a la mayoría de las cepas de *Pseudomonas no aeruginosa* igual que la ceftazidima; por eso es frecuente con el imipenem la aparición de sobreinfecciones por SAMR, SEMR, *Pseudomonas spp* y *Stenotrophomonas maltophilia* (94).

El meropenem es un nuevo carbapenem, más activo in vitro y menos neurotóxico que el imipenem. Todavía hay pocos estudios empleando meropenem en neutropénicos con fiebre. El estudio más amplio ha sido publicado en 1995; en él, la eficacia del meropenem fue similar a la de la ceftazidima (95).

Para disminuir la aparición de resistencias, se recomienda cambiar cada cierto tiempo el antibiótico que se esté empleando.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda su uso, sólo:

- . en pacientes con neutropenia poco profunda (500-1000/mm<sup>3</sup>) y rápidamente reversible o
- . cuando hay cierto grado de insuficiencia renal y no interesa aumentar la nefrotoxicidad.

Una vez iniciado el tratamiento, el paciente deberá ser estrechamente controlado, vigilando la falta de respuesta, la aparición de infecciones secundarias y el desarrollo de organismos resistentes. (82)

d) *Vancomicina más aminoglucósido más penicilina antipseudomonas (o cefalosporina de 3ª generación).*

Con respecto al empleo de la vancomicina de forma empírica hay dos opiniones que prevalecen: unos consideran que debe añadirse no al inicio sino más tarde, si se aísla un gram positivo ó si no se consigue respuesta con los antibióticos iniciales después de los primeros días. Esto limitaría el número de pacientes que recibirían vancomicina y, por tanto disminuiría el coste, los posibles efectos adversos y el potencial desarrollo de resistencia antibiótica (96,97). Otros defienden su administración formando parte de la pauta empírica desde el inicio porque así se administraría un tratamiento más eficaz, de forma más precoz y se evitaría el retraso hasta el resultado de los cultivos ó hasta que se evidenciase falta de respuesta, con lo que se acortaría la duración del tratamiento (98).

Dos estudios randomizados, doble-ciego, uno en niños (99) y otro en adultos (98), demostraron que cuando se administraba vancomicina formando parte de la pauta empírica inicial, duraba menos la fiebre, los días con bacteriemia y, los efectos adversos eran escasos.

En otros estudios, se empleó ceftazidima sólo u otros antibióticos y se añadía vancomicina posteriormente, cuando era necesario. No hubo aumento en la mortalidad ni en la morbilidad por retrasar la administración de la vancomicina

(96,100). Por tanto, cualquiera de las dos formas de actuar es válida.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas a este respecto recomienda el uso de vancomicina al inicio del tratamiento en caso de que se sospeche colonización por *S. aureus* meticilin-resistente (colonización conocida del paciente o de algún miembro de la familia, unidad con alto índice de infecciones por este *S. aureus*) y en caso de evidencia de infección del catéter. Con respecto al resto de los pacientes, no establece si iniciar o no precozmente la vancomicina; serán los factores locales, patrones de sensibilidad antibiótica y los aislamientos de cada centro, los que el clínico debe valorar a la hora de decidir su administración.

La vancomicina estaría especialmente indicada en aquellos centros en que los estafilococos coagulasa negativos, el *S. aureus* meticilin resistente, la *Corynebacterium spp* o los estreptococos alfa-hemolíticos sean aislamientos predominantes (82).

Valorando todo lo anteriormente expuesto, el esquema inicial propuesto por la Sociedad Americana es el siguiente (Fig.4):

Alt. Renal	No	No	Si	No
Sospecha de:				
. S. aureus	No	No	No	Si
. S. epidermidis	No	No	No	Si
. P. aeruginosa	Si	No	No	Si
Infección nosocomial	No	No	No	Si
Infección de catéter	No	No	No	Si
NT:500-1000/mm3	No	Si	Si	No

Aminoglucósido + β-lactámico anti- Pseudomonas	2 β lactámicos	Monoterapia	Aminoglucósido +β lactámico anti- Pseudomonas + Vancomicina
---	----------------	-------------	--

Fig.4. Antibioticoterapia empírica inicial según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.

### **I.6.3. TRATAMIENTO ANTIFUNGICO EMPIRICO:**

La administración de tratamiento antifúngico empírico se recomienda en *pacientes con alto riesgo de infección fúngica invasiva como son:*

- . aquellos que tras 4-7 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro continúan neutropénicos y con fiebre.
- . y los que tienen fiebre recurrente.

Stein y col. (101) demostraron que, en pacientes leucémicos con fiebre recurrente o persistente durante más de 1 semana que estaban recibiendo tratamiento antibiótico de amplio espectro, la administración de anfotericina B de forma empírica a dosis de 0,5 mg/kg/día disminuía el número de muertes debidas a micosis invasiva en relación con controles históricos. Estudios prospectivos efectuados por el National Cancer Institute (102) y por la EORTC (103) han confirmado la disminución de micosis invasivas especialmente por candidas en pacientes oncológicos neutropénicos con fiebre persistente durante más de 4 (102) o 7 días (103) . Sin embargo, la toxicidad de la anfotericina B es importante y no evita la infección por *Aspergillus* a la dosis a la que se emplea como tratamiento empírico 0,5 mg/kg/día; ya que para el tratamiento de la aspergilosis se precisan dosis de 1-1,5 mg/Kg/día (104). De ahí que se estén intentando buscar otros tratamientos antifúngicos más seguros, tolerables y eficaces. Ketoconazol e itraconazol han sido evaluados, pero ninguno de los dos puede reemplazar a la anfotericina B (105).

### **I.6.4. MODIFICACION DEL TRATAMIENTO EMPIRICO**

En función de la clínica y de los gérmenes identificados durante la evolución de los episodios febriles habrá que añadir o modificar el tratamiento empírico. Las principales modificaciones recomendadas por el NCI aparecen en la tabla VII y figuras 5 y 6 (14, 106).

GERMEN/SINTOMAS	MODIFICACION DEL REGIMEN EMPIRICO
<b>HEMOCULTIVO POSITIVO</b> <b>A) ANTES DEL INICIO DEL TTO ATB</b> . Gram positivo . Gram negativo  <b>B) DURANTE LA EVOLUCION DEL EPISODIO FEBRIL</b> . Gram positivo  . Gram negativo	Añadir Vancomicina o Teicoplanina hasta que se identifique, si no la estaba recibiendo. Mantener el régimen empírico, si el paciente está estable y el aislamiento es sensible. Si se aísla <i>P. aeruginosa</i> , enterobacter o citrobacter, añadir un aminoglucósido.  Añadir Vancomicina o Teicoplanina si no la estaba recibiendo. Si ya se estaba administrando, valorar según antibiograma, la pauta más correcta. Cambiar la pauta antibiótica, según antibiograma.
<b>FOCO OROFARINGEO, SINUSAL O NASAL</b> . Gingivitis necrotizante . Lesiones vesiculosas o úlceras.  . Dolor sinusal o lesión ulcerativa nasal	Añadir un agente antianaerobios (clindamicina o metronidazol) Sospechar herpes simplex. Cultivo y añadir aciclovir.  Sospechar infección fúngica por <i>Aspergillus</i> o <i>Mucor</i> . Añadir Anfotericina B.
<b>FOCO GASTROINTESTINAL</b>  . Dolor retroesternal  . Dolor abdominal agudo  . Dolor perianal	Sospechar candida, herpes simplex o ambos. Añadir tratamiento antifúngico y, si no hay respuesta, aciclovir. Si el paciente no responde en 48 h, si es posible efectuar endoscopia y obtener cultivos. Sospecha de tiflitis, en caso de dolor en fosa ilíaca derecha. Añadir cobertura antianaerobios. Añadir cobertura antianaerobios.
<b>CULTIVO CATETER +</b> . Germen + que no sea <i>Bacillus</i> , ni <i>Candida</i> . <i>Candida</i> o <i>Bacillus</i> . Infección en sitio de salida por <i>Mycobacterias</i> . Infección del túnel	ATB según antibiograma, rotar la administración por cada luz del catéter, si tiene varias luces. Quitar el catéter y tratar adecuadamente " "
<b>FOCO RESPIRATORIO</b>	Ver figuras 5 y 6

TABLA VII. Modificación del tratamiento antibiótico empírico.

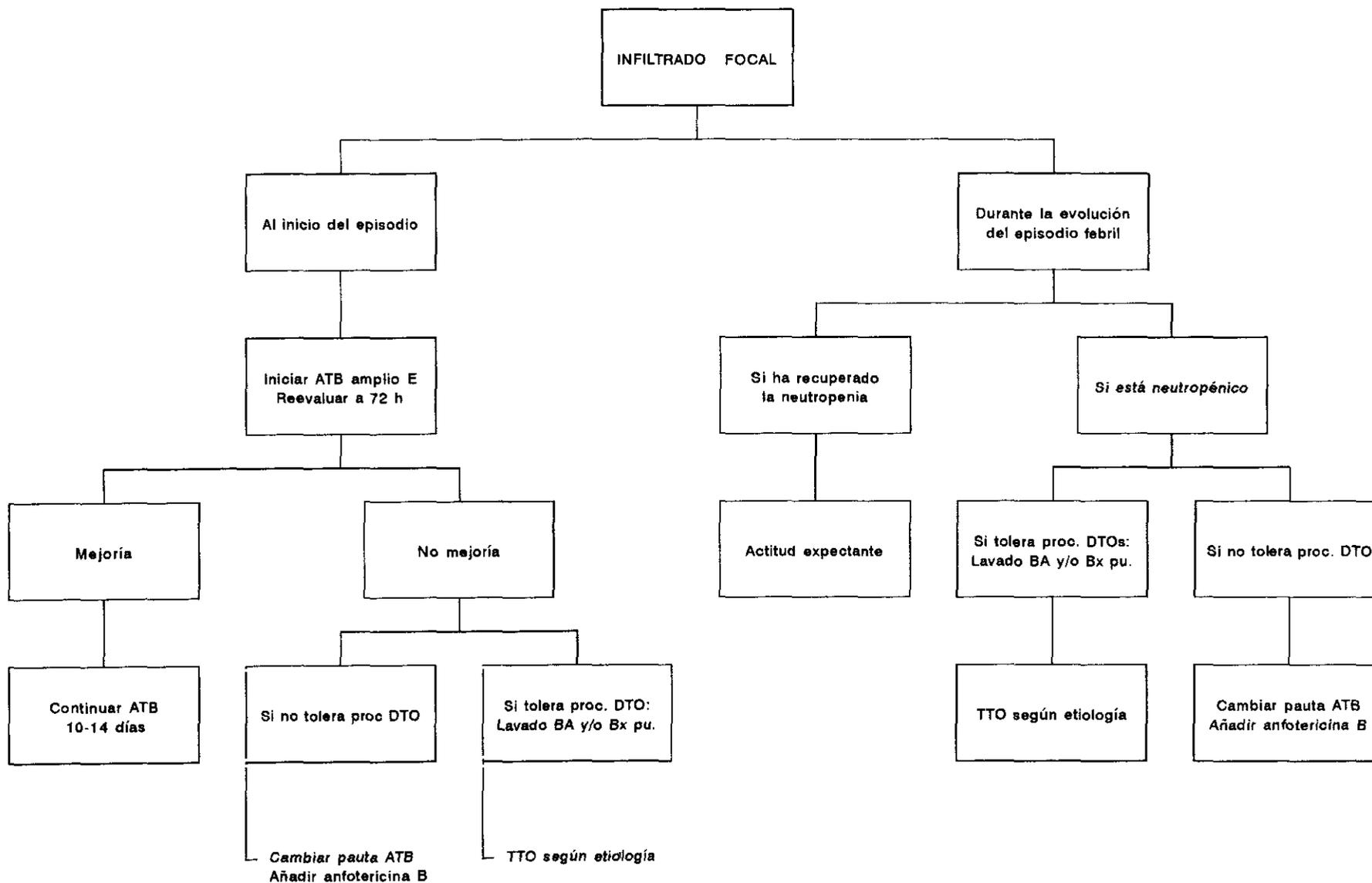


Fig. 5. Actitud ante un paciente con infiltrado pulmonar focal

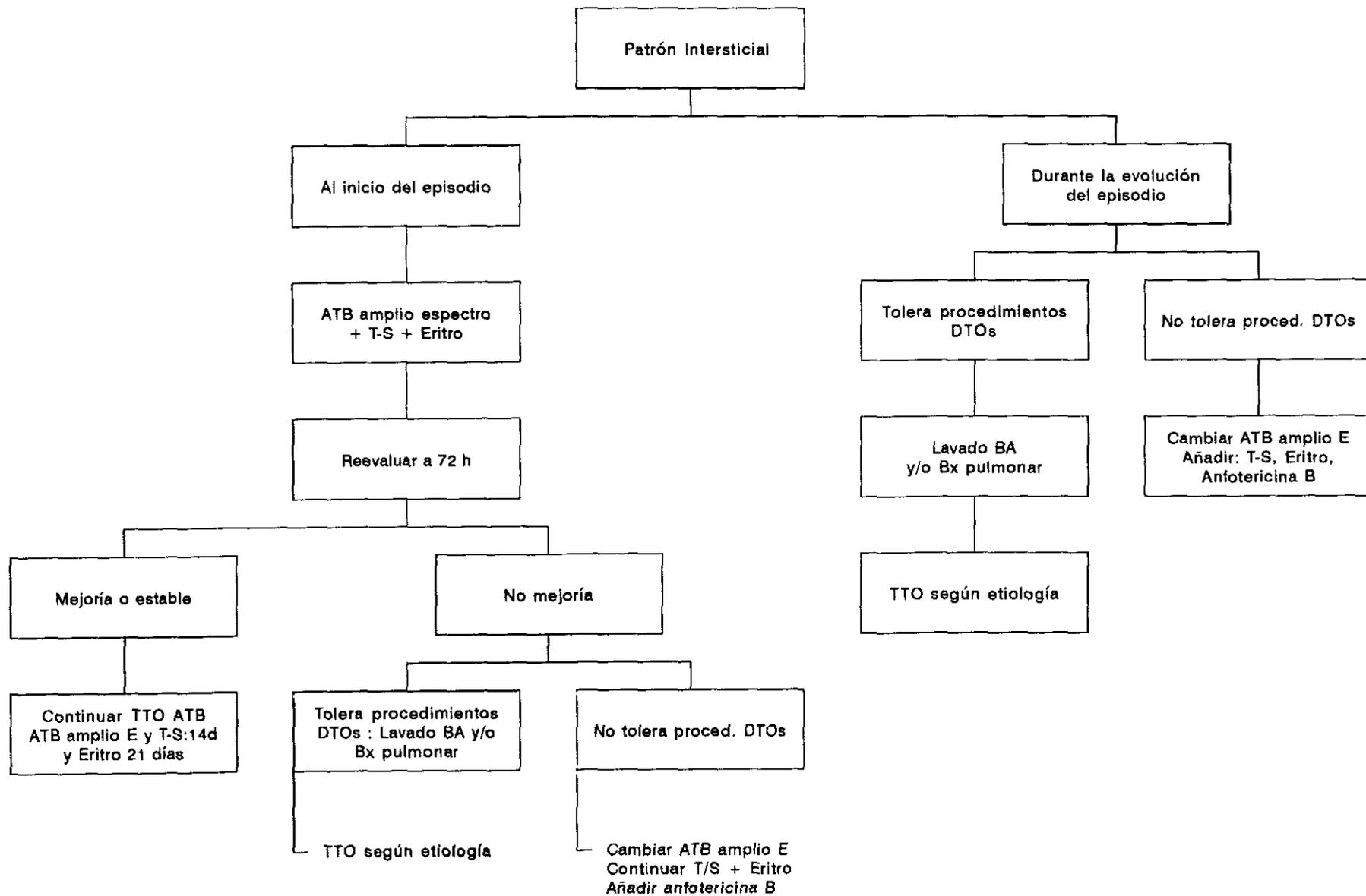


Fig.6. Actitud ante un paciente con infiltrado pulmonar intersticial

### **1.6.5. DURACION DEL TRATAMIENTO EMPIRICO**

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda mantener los **antibióticos de amplio espectro** como norma general :

a) En pacientes con fiebre inexplicada:

- . Hasta que el paciente esté clínicamente bien y sin mucositis
- . Lleve de 5-7 días afebril.
- . Y tenga  $NT > 100/mm^3$

b) En pacientes con foco clínico o microbiológico: Durante al menos un tiempo no inferior al recomendado para el tratamiento de esa misma infección en un individuo inmunocompetente y siempre durante un mínimo de 10 días.

En relación con el tratamiento **antifúngico empírico**, recomienda mantener la anfotericina B hasta la recuperación de la neutropenia ( $NT > 500/mm^3$ ).

La duración y modificación del tratamiento empírico recomendado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas de forma más detallada se expone en las figuras 7,8 y 9. (82).

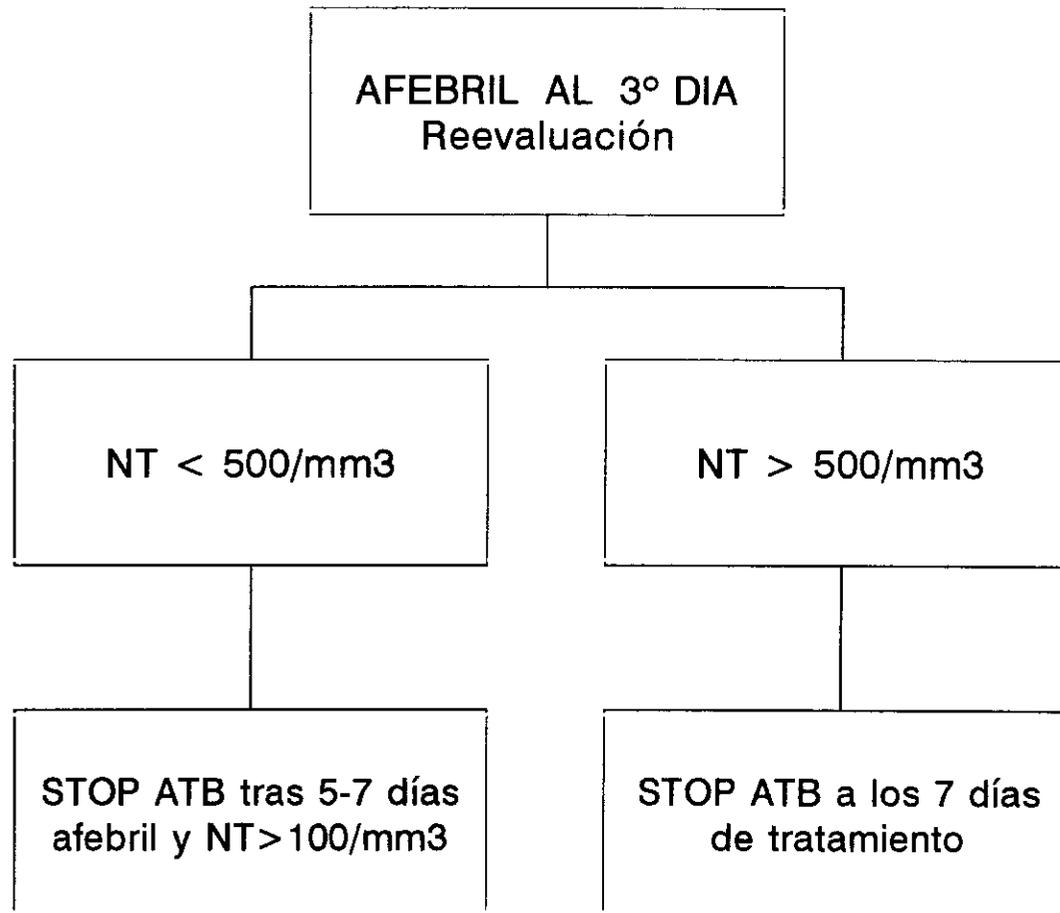


Fig.7. Actitud en paciente afebril al 3º día, con cultivos negativos y sin foco clínico.

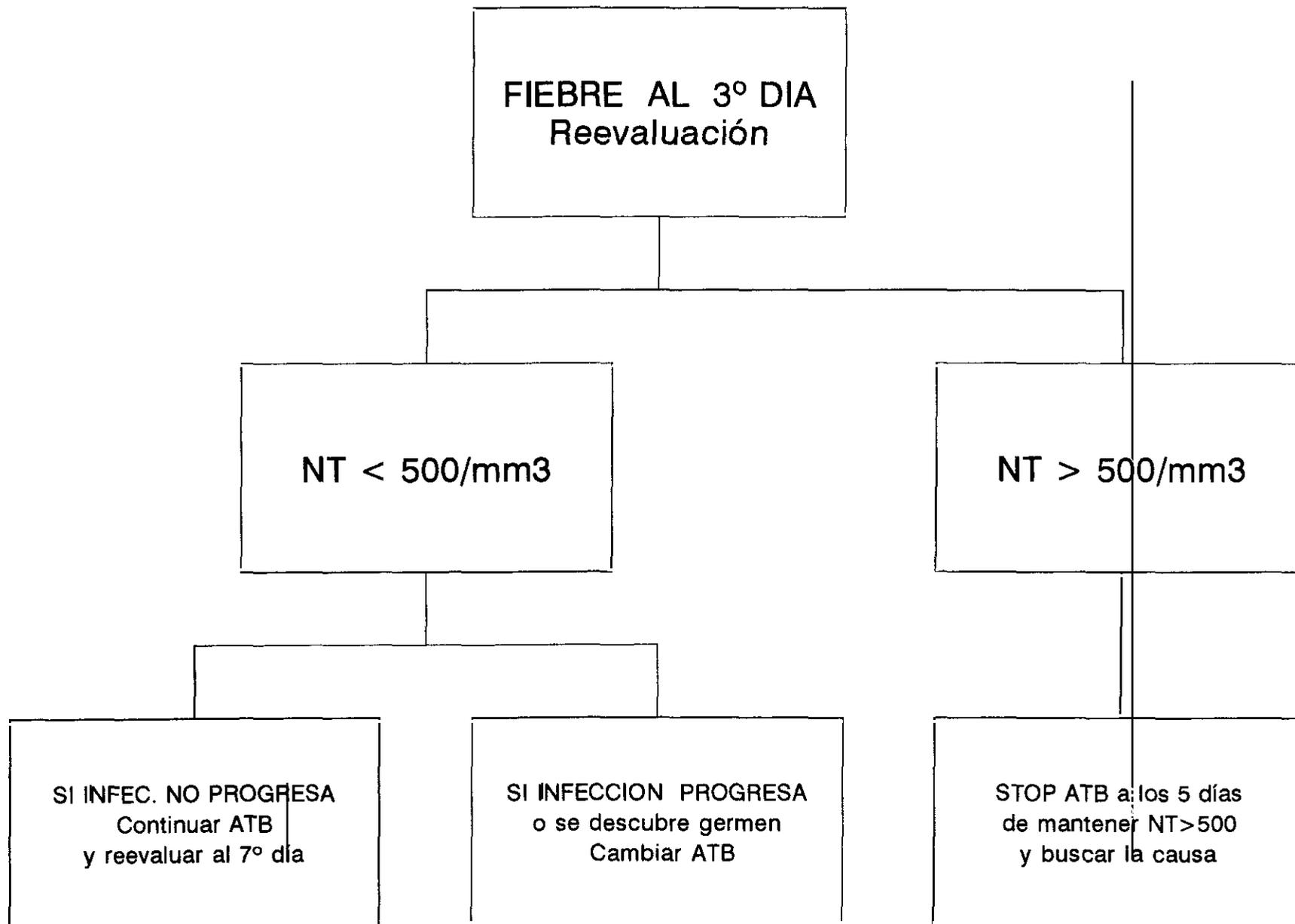


Fig. 8: Actitud en paciente con fiebre al 3º día, con cultivos negativos y sin foco clínico.

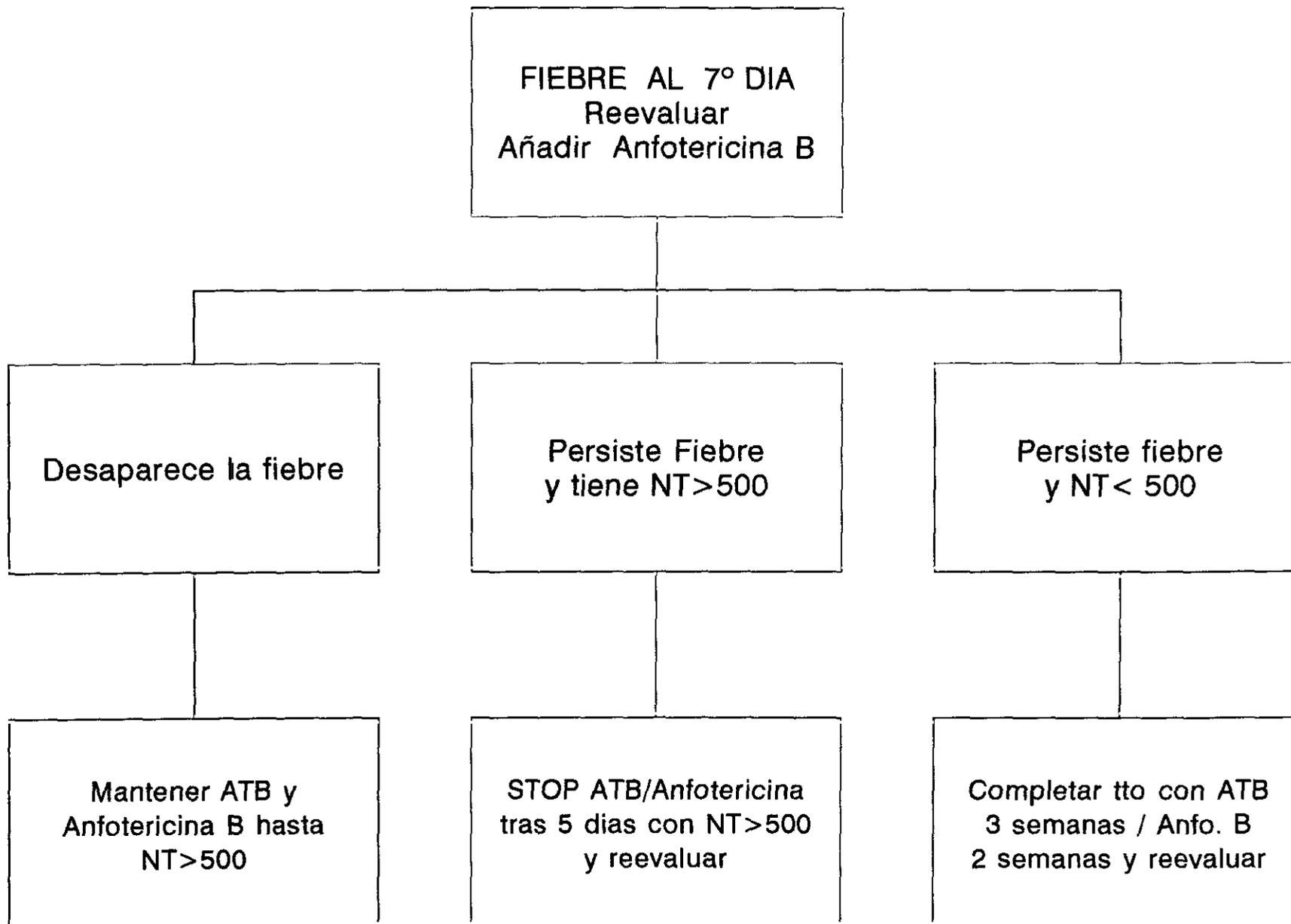


Fig.9: Actitud en paciente con fiebre al 7º día, con cultivos negativos y sin foco clínico.

#### **I.6.6. PROFILAXIS ANTIBIOTICA.**

Como ya hemos comentado, Schimpff y col. demostraron que aproximadamente el 80% de los gérmenes implicados en la infección eran gérmenes procedentes de la flora endógena del paciente (5). De ahí surgió la idea de la decontaminación intestinal como tratamiento profiláctico.

Se han hecho numerosos estudios sobre regímenes antibióticos empíricos profilácticos en inmunosuprimidos, pero todavía no existen normas claras al respecto.

Los primeros regímenes de **decontaminación intestinal no eran selectivos**, de modo que provocaban la eliminación de la flora intestinal tanto aerobia como anaerobia. Las pautas de decontaminación más empleadas fueron: la GNV (gentamicina, nistatina y vancomicina) y el FRACON (framicetina, colistina y nistatina). Tenía como inconvenientes: favorecer la colonización por gram negativos resistentes, ser mal tolerada y sólo resultar eficaz si se continuaba durante todo el período de neutropenia y se mantenía al paciente en habitaciones con flujo laminar; todo esto la hacía costosa, incómoda y poco eficaz. Este tipo de profilaxis, en la actualidad, no se recomienda.

Más tarde, comenzó a utilizarse la **decontaminación selectiva** con antibióticos que reducen la flora aerobia conservando la anaerobia. Los más empleados son: la colistina y polimixina (antibióticos no absorbibles) y, el TMP-SMX y las quinolonas (antibióticos absorbibles). Este tipo de decontaminación es mejor tolerada y, para que sea eficaz no son precisas las condiciones de aislamiento estricto. Los más empleados en la actualidad son el TMP-SMX y las quinolonas.(107)

Aproximadamente en 30 estudios ha sido evaluada la eficacia del TMP-SMX en pacientes neutropénicos, objetivando las siguientes ventajas e inconvenientes :

a) Ventajas:

- Disminución de la incidencia de infección por gram negativos en pacientes con neutropenia severa.
- Efecto profiláctico además frente a *Pneumocystis carinii*.

b) Inconvenientes:

- No es eficaz para la prevención de *Pseudomonas aeruginosa* y favorece la aparición de bacilos gram negativos resistentes.
- Puede producir considerables efectos adversos: rash, intolerancia digestiva, toxicidad hepática y medular.

La Sociedad Americana no ha llegado a definirse sobre su uso de forma sistemática pero recomienda la profilaxis con TMP-SMX en: pacientes no infectados afebriles, con neutropenia profunda (Neutrófilos  $< 100/\text{mm}^3$  o  $500/\text{mm}^3$  y en descenso) en que se piense que la neutropenia vaya a durar más de una semana. La dosis recomendada es  $150 \text{ mg}/\text{m}^2$  TMP/día dividido en 2 dosis, no excediendo de una dosis total día de TMP de 480 mg (82).

Con respecto a las quinolonas:

a) Ventajas:

. Tienen mejor actividad que TMP-SMX frente a gram negativos, incluyendo la *P.aeruginosa* y, frente a gram positivos de la flora fecal.(108)

b) Desventajas:

. Su empleo en niños menores de 12 años no está autorizado por el daño que puede provocar sobre el cartílago de crecimiento.(109)

. Al igual que el TMP-SMX, facilita la aparición de bacterias gram negativas resistentes, aunque esto podría paliarse realizando cultivos de vigilancia y administrando colistina o polimixina B en el momento de su detección en heces.

. Favorece el crecimiento de gram positivos, más que el TMP-SMX, fundamentalmente de estafilococos coagulasa negativos y *Streptococcus viridans*. Para evitar este problema se han hecho estudios empleando ofloxacina que es más potente frente a gram positivos y otros, añadiendo penicilina G, eritromicina o

roxitromicina, pero no se ha conseguido evitar la aparición de estreptococos orales resistentes.

- Además, al igual que el TMP-SMX favorece la colonización por *Candida spp* por lo que se recomienda asociar nistatina o anfotericina B oral.(108)

La norfloxacinina ha sido evaluada en 3 estudios como tratamiento profiláctico en adultos neutropénicos (110-112), demostrándose su eficacia con respecto a placebo (110) y frente a la combinación vancomicina más polimixina B (111). Bow y col. comparó norfloxacinina con TMP-SMX y encontró que la incidencia de bacteriemias por gram negativos fue menor en el grupo que recibió ciprofloxacina (112). No se observaron efectos adversos significativos en ninguno de los dos grupos. El problema es que el uso indiscriminado de quinolonas determina aumento de la resistencia antibiótica, perdiendo su utilidad terapéutica. Por eso, la Sociedad Americana no recomienda su uso en la profilaxis.(82)

#### **I.6.7. PROFILAXIS ANTIFUNGICA**

La infección fúngica en los pacientes oncológicos neutropénicos es debida en la mayoría de las ocasiones, al paso a la sangre de las candidas que colonizan el tracto gastrointestinal. Esto sugirió que su supresión de la flora endógena podría disminuir la incidencia de infección fúngica e hizo que comenzase a administrarse profilaxis antifúngica en estos pacientes. (113)

Esta profilaxis puede efectuarse con antifúngicos:

- a) Orales no absorbibles: nistatina, anfotericina B oral o miconazol.
- b) Orales absorbibles: ketoconazol, fluconazol, itraconazol.
- c) Intravenosos: fluconazol, anfotericina B.
- d) Spray nasal de anfotericina B.

De los estudios efectuados con distintas pautas, aunque la interpretación es difícil porque no se ha seguido una metodología científica similar. se obtienen las siguientes conclusiones:

a) Los antifúngicos orales no absorbibles:

- . Se toleran mal por su sabor desagradable.
- . Son menos eficaces que los antifúngicos absorbibles para la profilaxis de las micosis superficiales e ineficaces para prevenir las micosis sistémicas.

b) Los antifúngicos orales absorbibles:

- . Tienen la ventaja de que al absorberse son más eficaces y tienen efectos antifúngicos sistémicos. Está claramente demostrada su eficacia en la prevención y tratamiento de micosis superficiales.

. Respecto a su eficacia en la prevención de micosis sistémicas:

b.1) El ketoconazol: no está demostrado que disminuya la incidencia de micosis invasivas . Y no es eficaz frente a *Aspergillus spp*, ni frente a *Candida glabrata*.

b.2) El fluconazol: se ha demostrado que su administración disminuye la incidencia de enfermedad fúngica invasiva, aunque no disminuye significativamente su mortalidad asociada (114). El principal inconveniente es que no es eficaz frente a *Aspergillus spp* ni a *Mucor* y su uso tiene el peligro de seleccionar la aparición de hongos resistentes como *C. Krusei* y *C. glabrata*.(38)

b.3) El itraconazol: su papel en relación con la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas no está todavía bien establecido, pero es el único dentro de este grupo con actividad frente a *Aspergillus spp* (115).

c) Antifúngicos intravenosos:

c.1) La Anfotericina B a dosis baja (0,1 mg/kg/día) se ha empleado como profilaxis de infección fúngica en trasplantes de médula ósea con la idea de que además de prevenir la candidiasis sistémica posiblemente sea capaz de prevenir la aspergilosis invasiva. Todavía hay pocos estudios en los que se haya empleado (116,117) por lo que no pueden obtenerse conclusiones. En el estudio de Rousey y col. la incidencia de Aspergilosis invasiva fue inferior a la objetivada en controles históricos (116) , en el estudio de Perfect y col. se demostró su eficacia en la prevención de infección fúngica invasiva pero no frente a *Aspergillus spp*, ya que la incidencia de este tipo de infección fue muy baja tanto en el grupo placebo como en el que recibió anfotericina B. Debido a su toxicidad, sólo estaría indicado en pacientes cuyos cultivos de superficie indicasen alto índice de colonización fúngica (117) .

c.2) El miconazol intravenoso : no está clara su eficacia en la prevención de las micosis invasivas. En un estudio de Vaughn y col. disminuyó la incidencia de fungemia aunque no la necesidad de emplear anfotericina B, y se asoció con toxicidad significativa (118).

d) El Spray nasal de anfotericina B: en cuatro estudios consiguió disminuir la colonización nasal por *Aspergillus spp* y la incidencia de infección; pero en un estudio más amplio, prospectivo, randomizado controlado con placebo, efectuado por Cushing y col., disminuyó la colonización nasal pero no la incidencia de infección (114).

### 1.6.8. EMPLEO DE CITOKINAS

Como ya comentamos previamente, la intensidad y duración de la neutropenia son unos de los factores más importantes asociados al riesgo de infección (9). Por ello, la aparición de los factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) y granulomonocíticas (GM-CSF) en la década de los ochenta, con capacidad de disminuir la intensidad y acortar la duración de la neutropenia, ha representado un hito importante en el tratamiento de los pacientes oncológicos por permitir la administración de dosis más altas de quimioterapia y disminuir el riesgo de infección. Pero debido a su coste elevado y a sus posibles efectos adversos, no se recomienda su uso de forma sistemática en todo paciente en tratamiento quimioterápico. En este sentido, aunque aún las indicaciones no están claras, la ASCO (American Society of Clinical Oncology) tras el análisis de múltiples estudios multicéntricos ha establecido las siguientes (119):

a) Empleo de factores estimulantes de colonias G-CSF o GM-CSF de forma profiláctica para reducir la incidencia de episodios de fiebre y neutropenia:

a.1) Si con la pauta quimioterápica administrada la incidencia de episodios de fiebre y neutropenia que se espera es  $\geq 40\%$  (119). Esta indicación se basa en dos estudios prospectivos, randomizados, placebo-control en los que la incidencia de episodios de fiebre y neutropenia en el grupo control fue  $\geq 40\%$ ; en ambos, la administración de G-CSF disminuyó la incidencia de episodios febriles a la mitad, reduciendo el uso de antibióticos y la hospitalización (120-121).

a.2) De forma especial, en aquellos pacientes en que, aunque la quimioterapia que vayan a recibir no sea muy mielosupresora, tengan factores de riesgo elevados de presentar infección o episodios de fiebre y neutrope-

nia. Estos factores son: neutropenia preexistente debida a la enfermedad, quimioterapia previa intensa, irradiación de la pelvis o de otras zonas que contengan gran cantidad de médula ósea, o condiciones que potencialmente aumentan el riesgo de infecciones graves (disminución de la inmunidad, heridas abiertas o infecciones activas de tejidos).

a.3) Si se produce un episodio de fiebre y neutropenia tras un ciclo quimioterápico, en caso de tener que volver a administrar ese mismo ciclo.

a.4) En pacientes que presenten neutropenias prolongadas que estén obligando a disminuir dosis o retrasar la administración de la quimioterapia.

b) Empleo de factores estimulantes de colonias G-CSF o GM-CSF de forma terapéutica: en pacientes neutropénicos con fiebre y con factores pronósticos predictores de deterioro clínico, tales como: neumonía, hipotensión, fallo multiorgánico (sepsis) o infección fúngica (119).

## I.7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Annaissie y col. en su artículo "es hora de redefinir el manejo de los episodios de fiebre y neutropenia en los pacientes con cáncer" sugieren que los estudios futuros deben ir encaminados a establecer factores de riesgo para una correcta clasificación de los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo de infección grave, que permita tratarlos de forma diferente.(122)

Proponen seguir tratando a los pacientes oncológicos con fiebre, neutropenia y alto riesgo de infección como se venían tratando hasta ahora, es decir, ingresados y con tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro y, a los pacientes con bajo riesgo infeccioso, de forma ambulatoria (123-127).

Las ventajas de esta nueva modalidad terapéutica serían:

- . disminuir la exposición a bacterias y hongos nosocomiales.
- . reducir el desarrollo de resistencia antibiótica.
- . *reducir el coste.*
- . un efecto psicológico beneficioso para el paciente (124).

El principal inconveniente es que puede aumentar la mortalidad, al estar el enfermo menos controlado y tratado con antibióticos con menor espectro antibacteriano.

Los estudios publicados hasta la fecha, en los que se establecen criterios para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo de padecer infección grave son :

El de Talcott y col. En este estudio los criterios que debe reunir un paciente para ser incluido en el grupo de bajo riesgo de infección son: no estar hospitalizado cuando comience con fiebre, que el cáncer esté controlado y que no presente datos de comorbilidad (hipotensión, alteración mental, fallo respiratorio, deshidratación, etc.) (128-129)

Buchanan y col., basándose en su propia experiencia y en los artículos publicados por Talcott, han propuesto criterios más estrictos para definir a los

pacientes de bajo riesgo. Establecen una serie de criterios al inicio del episodio febril, para definir a pacientes que no precisarían ingresar (Tabla VIII) y otros, durante la evolución, para darles de alta de forma más precoz (Tabla IX) (130).

- 
1. Evidencia de recuperación medular: NT > 100 /mm<sup>3</sup> o NT < 100/mm<sup>3</sup> si el recuento de plaquetas es > 75.000/mm<sup>3</sup>.
  2. Enfermedad de base en remisión.
  3. Que hayan transcurrido al menos 10 días desde la finalización del ciclo quimioterápico.
  4. Que el paciente esté "clínicamente bien", sin signos de comorbilidad (hipotensión, afectación cardiovascular, respiratoria, mental...)
  5. Que no haya evidencia de mucositis, diarrea, infección perianal, celulitis o neumonía.
  6. Edad > 12 meses.

---

TABLA VIII : Criterios de bajo riesgo de infección al inicio del episodio febril.

- 
1. Evidencia de recuperación medular.
  2. Hemocultivos negativos.
  3. Afebril > 24 h.
  4. Cualquier enfermedad localizada bajo control.
  5. Que no exista ninguna otra razón para continuar tratamiento antibiótico en el hospital.
  6. Poder volver al hospital sin problemas si comienza nuevamente con fiebre.

---

TABLA IX: Criterios de bajo riesgo de infección durante la hospitalización, que deben cumplirse para el alta precoz.

Varios estudios han sido publicados ya en adultos, demostrando que el tratamiento domiciliario es seguro y eficaz (123-127). El primero randomizado y prospectivo fue hecho por Rubenstein y col. (124). Incluyó a 83 pacientes adultos que reunían criterios de bajo riesgo de infección según los criterios de Talcott. Todos los pacientes fueron tratados domiciliariamente, recibiendo de forma randomizada clindamicina más ciprofloxacina oral frente a clindamicina oral y aztreonam intravenoso. La respuesta al tratamiento fue buena, sólo 6 de los 83 pacientes tuvieron que ser readmitidos (3 por fiebre persistente y otros 3 por nefrotoxicidad). Este mismo autor ha presentado recientemente otro estudio empleando el mismo régimen intravenoso, pero ha cambiado la pauta oral por nefrotoxicidad sustituyéndola por amoxi-clavulánico más ciprofloxacina; tanto la pauta intravenosa como la oral han resultado seguras y eficaces (7).

Otro estudio prospectivo es el de Malik y col. (127) en el que se compara el tratamiento domiciliario con el hospitalario. Se estudian 182 episodios de fiebre y neutropenia correspondientes a pacientes adultos con cáncer que reunían criterios de bajo riesgo según Talcott. Todos los pacientes recibieron ofloxacina 400 mg/12h. No hubo diferencias significativas entre el grupo tratado en el hospital y en su domicilio.

Aún no se han publicado estudios en niños sobre tratamiento domiciliario desde el inicio del episodio febril, pero sí están apareciendo sobre alta precoz en pacientes con criterios de bajo riesgo de infección. Buchanan ha publicado 3 estudios valorando un total de 352 niños, de ellos el 64% fue dado de alta precoz y de ellos, el 97% no presentaron problemas cuando cumplían criterios de bajo riesgo; las características más interesantes del estudio se muestran en la tabla X (130).

	1º Estudio	2º Estudio	3º Estudio	Total
Período de estudio.....	2/88-2/89	4/89-11/89	11/89-7/90	
Pacientes evaluados.....	114	107	131	352
Pacientes dados de alta con NT < 500/mm <sup>3</sup> .....	77 (68%)	70 (65%)	78 (60%)	225 (64%)
Pacientes readmitidos con fiebre recurrente:				
. dados de alta sin signos de recuperación MO.....	1 (1%)	3 (3%)	7 (4,5%)	11 (3%)
. dados de alta con NT < 500 pero con signos de recuperación MO.....	0	0	0	0

NT = Neutrófilos totales  
MO = Médula ósea

TABLA X. Pacientes que precisaron readmisión dados de alta con neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup>. Resultados de 3 estudios del Children's Medical Center of Dallas.

En un futuro hay que perfilar mejor los factores para la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo , así como el tratamiento antibiótico ambulatorio más adecuado.

# **OBJETIVOS**

## **II. OBJETIVOS :**

La administración de tratamiento antibiótico/antifúngico empírico precoz durante los episodios de fiebre y neutropenia en pacientes oncológicos está claramente demostrado que disminuye su mortalidad. Para que este tratamiento empírico sea lo más adecuado posible es fundamental conocer la epidemiología y perfil de sensibilidad de los gérmenes responsables de infección en cada unidad. Por ello, nos hemos propuesto:

1. Conocer los tipos de infección, en especial las bacteriemias e infecciones fúngicas graves que padecen los pacientes oncológicos pediátricos tratados en nuestra unidad, durante los episodios de fiebre y neutropenia.
2. Conocer el perfil de sensibilidad antibiótica de las bacterias productoras de bacteriemia en los anteriores pacientes.
3. Conocer el número de éxitos y fracasos de los regímenes antibióticos empíricos utilizados, con objeto de seleccionar el más efectivo.

Por otra parte, como la tendencia futura es a tratar de forma más individualizada en función del riesgo de infección, otro de nuestros objetivos ha sido:

4. Identificar factores predictores de bacteriemia e infección fúngica grave.

**PACIENTES Y  
METODOS**

### **III. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO :**

En este estudio se analizan de forma prospectiva todos los episodios de fiebre y neutropenia, excluidos los de etiología no infecciosa (fiebre secundaria al tumor, drogas o transfusiones) y los de etiología viral evidente al inicio de la fiebre, ocurridos en los pacientes ingresados en la Sección de Oncología Pediátrica del Departamento de Pediatría del Hospital 12 de Octubre, desde enero de 1990 hasta agosto de 1995.

Para llevar a cabo este estudio hemos seguido desde enero de 1990 un protocolo de actuación común en los pacientes con fiebre y neutropenia.

Los parámetros a partir de los cuales se comenzaba a aplicar este protocolo han sido :

- . Tª Axilar > 38°C observada en 3 o más determinaciones efectuadas durante un período de 24 horas (no dando antitérmicos hasta que se confirmaba este criterio) o una determinación de Tª Axilar > 38'5°C
- . en presencia de **neutropenia** , definida como cifra de Neutrófilos totales < 500 /mm<sup>3</sup>.

El PROTOCOLO incluía:

**A) Desde el punto de vista DIAGNOSTICO:**

- 1- **Historia** clínica y exploración física.
- 2- Toma de **constantes** (Tª, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial) cada 4 horas; salvo si el paciente presentaba mal estado general, en este caso la tensión arterial se tomaba cada hora y el resto de constantes cada 2 horas.

### 3- Estudios analíticos y de imagen:

#### 3.1. Efectuados de forma *sistemática* en todos los pacientes:

##### 3.1.a. *Iniciales*:

. Hemograma, perfil hepato-renal y sistemático elemental de orina.

##### 3.1.b. *Evolutivos* :

. Hemograma cada 3-4 días, hasta el alta.

. Perfil hepato-renal, Rx tórax y ecografía de abdomen: al 7º día y semanalmente, mientras persistía la fiebre o si ésta reaparecía tras estar 48 h afebril.

#### 3.2. Efectuados de forma *específica*, sólo en determinados pacientes:

. Si existía sintomatología respiratoria: Rx tórax.

. Si tenía dolor abdominal en fosa ilíaca derecha: Rx simple y ecografía de abdomen.

. Si existía candidemia: ecografía abdominal, sistemático elemental de orina y fondo de ojo.

### 4- Estudios microbiológicos :

#### 4.1) Efectuados de forma *sistemática* en todos los pacientes:

##### 4.1.a) *Iniciales* :

. Hemocultivo de vena periférica y, además de vía central (en los pacientes con catéter central) .

. 2 Urocultivos, recogidos mediante bolsa en niños pequeños y en los demás, a partir de orina recogida a la mitad de la micción.

. Frotis faríngeo para herpes simplex y para hongos, si presentaban mucositis intensa.

##### 4.1.b) *Evolutivos* :

. Hemocultivo:

. mientras persistía la fiebre: cada 3 días.

. al 3º día aunque estuviesen afebriles, si el hemocultivo previo había sido positivo.

. si reaparecía la fiebre, habiendo estado 48 horas afebril.

. 2 Urocultivos:

.de forma semanal o si reaparecía la fiebre tras 48 horas afebril.

4.2) Efectuados en *función de las manifestaciones clínicas*.

4.2.a) En pacientes con infiltrado pulmonar:

- Serología de virus respiratorios (*Adenovirus, Influenzae A y B, Parainfluenzae 1 y 3, Respiratorio sincitial*), *Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetti, Chlamydia psittaci, Legionella 1 y 6, Citomegalovirus y Toxoplasma gondii*, repetida a los 15 días para valorar la seroconversión.

- Reacción de mantoux.

- Frotis nasal para aspergillus.

- Lavado broncoalveolar, si la evolución clínica tras tratamiento empírico inicial fue desfavorable, siempre que la situación clínica lo permitiera. Las muestras obtenidas fueron procesadas para:

. Tinción de Gram y cultivo de bacterias.

. Tinción de Ziehl y cultivo de mycobacterias.

. Visión directa y cultivo de hongos.

. Tinción de plata metenamina para *Pneumocystis carinii*.

. Cultivo de virus.

. Estudio anatomopatológico.

- Biopsia pulmonar, cuando los resultados del lavado broncoalveolar fueron negativos, el paciente seguía empeorando y su situación clínica lo permitió. Las muestras fueron procesadas igual que las del lavado broncoalveolar.

4.2.b) En pacientes con diarrea:

. Coprocultivo para bacterias y virus (2 muestras).

. Determinación de toxina de *Clostridium difficile* (1 muestra).

. Determinación de parásitos en heces y *Cryptosporidium* (3 muestras).

4.2.c) En pacientes con otitis media aguda, no se efectuó timpanocentesis. Se recogió y cultivó el exudado ótico, en caso de supuración.

4.2.d) En pacientes con infección cutánea que presentaron supuración, se cultivó el material purulento; en caso de lesiones papulosas, se efectuó biopsia enviándose el material para cultivo de bacterias y hongos.

4.2.e) En aquellos pacientes en los que el título de transaminasas aumentó 5 veces por encima de su valor normal durante la evolución del episodio febril: serología de hepatitis B, C, virus hepatotropos (*Epstein Barr*, *Citomegalovirus*, *Herpes simplex*), *Toxoplasma gondii* y *Coxiella burnetti*.

4.2.f) En los pacientes con sospecha de candidiasis crónica diseminada (con fiebre persistente y que al recuperarse de la neutropenia comenzaron con dolor abdominal, elevación de la fosfatasa alcalina e imágenes ecográficas "en ojo de buey" en hígado y/o bazo): se efectuó punción-aspiración o biopsia, si la situación clínica lo permitía, y se procesó para estudio anatómo-patológico, visión directa y cultivo de hongos, cultivo de bacterias y de mycobacterias.

4.2.g) En pacientes con sintomatología urinaria o candidemia : 2 urocultivos.

## B) Desde el punto de vista TERAPEUTICO:

### 1. ACTITUD RESPECTO AL TRATAMIENTO PROFILACTICO PREVIO:

1.1) Todos los pacientes incluidos en el protocolo estaban recibiendo desde el diagnóstico, profilaxis infecciosa consistente en : TMP-SMX a 2,5- 5 mg/kg/día vía oral cada 12 horas, días alternos y nistatina a 100.000 u/kg/día vía oral, 4 dosis/día (máximo 1.000.000 u/día). El TMP-SMX fue suspendido durante los episodios de fiebre y neutropenia, para valorar correctamente la eficacia del régimen antibiótico empírico administrado.

1.2) Desde marzo de 1992 recibieron G-CSF, para acortar la neutropenia post-quimioterapia, los pacientes diagnosticados de: tumores sólidos durante las fases de tratamiento quimioterápico más mielosupresor, LLA y LNH no B de alto riesgo, LLA B y LNH B y leucemias linfoblásticas agudas en recidiva. La dosis administrada ha sido de 5 microgramos/Kg/día desde 48 horas post-quimioterapia hasta que los neutrófilos totales superaban los 10.000/ mm<sup>3</sup>.

## 2. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO y ANTIFUNGICO ADMINISTRADO:

### 2.1) En cuanto al tipo de tratamiento:

2.1.1) En los pacientes **sin sintomatología clínica**, salvo la fiebre, se administró:

.Desde enero 90 hasta mayo 91: ceftriaxona (80 mg/kg/día iv cada 24h , max 2g) más amikacina (15 mg/kg/día iv q 12 h; máx 500 mg/dosis)

.Desde mayo 91 hasta julio 93: ceftazidima (150 mg/kg/día iv q 8h, max 2 g/dosis) más amikacina ( 15 mg/ Kg/día iv q 12 h).

.Desde julio 93 hasta agosto 95: ceftazidima (150 mg/Kg/día iv q 8 h, max 2 g/dosis) más amikacina (15 mg/Kg/día iv q 24 h, max. 1g/día) añadiéndose además en los pacientes con vía central, teicoplanina (10 mg/Kg/día iv q 24h, salvo las 3 primeras dosis que se administraban q. 12h ; max. 400 mg/dosis).

Durante el período de estudio se cambió de antibióticos empíricos en base a los gérmenes que se fueron identificando y a su antibiograma. Además, se modificó la forma de administrar la amikacina, ante la aparente mayor eficacia y no aumento de la nefrotoxicidad de la administración cada 24 horas (12).

2.1.2) En pacientes con **manifestaciones clínicas** : Se siguieron las recomendaciones del NCI expuestas en la tablaVII.

2.2) En cuanto a la duración y modificación del tratamiento empírico, se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, expuestas en la introducción.

### **III. 2. PACIENTES**

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Edad : 0 - 17 años.
- Pacientes oncológicos con **fiebre** ( $T^a$  axilar  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  en una sola determinación o  $> 38^{\circ}\text{C}$  en 3 o más determinaciones objetivadas durante un período de 24 horas\*) y **neutropenia** (neutrófilos totales  $< 500/\text{mm}^3$ ), en tratamiento en la Sección de Oncología Pediátrica del Departamento de Pediatría del Hospital 12 de Octubre, que no presentasen criterios de exclusión.

\* No deberían recibir antitérmicos hasta confirmar este criterio.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes oncológicos neutropénicos con fiebre de causa no infecciosa (secundaria a drogas, hemoterapia o tumoral) o de etiología infecciosa viral evidente al inicio del episodio febril (herpes zoster o varicela, etc...).
- Pacientes que hayan recibido cualquier tratamiento antibiótico en los 4 días anteriores al día del inicio de la fiebre, salvo la profilaxis infecciosa.

### **III. 3. VARIABLES DE ESTUDIO : DEFINICION Y ESCALA DE MEDIDA**

#### **III. 3. 1. VARIABLES CLINICAS :**

1- **Edad** : Variable numérica. Medida en años.

2- **Sexo**: Variable cualitativa : 1 = Varón 2 = Mujer

3- **Diagnóstico**: Variable cualitativa :

- |                  |                     |
|------------------|---------------------|
| 1. LLA no B      | 8. Wilms            |
| 2. LNH no B      | 9. Osteosarcoma     |
| 3. LLA B         | 10. Ewing           |
| 4. LNH B         | 11. Germinales      |
| 5. LNLA          | 12. Rabdomiosarcoma |
| 6. Hodgkin       | 13. Otro            |
| 7. Neuroblastoma |                     |

4- **Estado de la enfermedad en las leucemias**: Variable cualitativa : (132)

- 1 = Remisión completa
- 2 = No remisión completa
- 3 = Dudosa remisión completa

5- **Catéter central**. Variable cualitativa : 0 = No 1 = Sí.

6- **Ara C a altas dosis** ( $> 2 \text{ g/m}^2$  /ciclo) recibido previo al episodio febril. Variable cualitativa: 0 = No; 1 = Sí.

7- **G-CSF** recibido previo y durante el episodio febril. Variable cualitativa: 0 = No; 1 = Sí.

8- **Duración de la fiebre**: nº días con  $T^a$  axilar  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ . Variable numérica.

9- **Síntomas y signos clínicos**, que permitirían el diagnóstico clínico, presentes al inicio del episodio o durante la evolución. Variable tipo texto libre.

**10- Mucositis oral:** Variable cualitativa

0 = No.

1 = Eritema.

2 = Ulceras, puede comer sólidos

3 = Ulceras, tolera dieta líquida

4 = Ulceras, imposibilidad para alimentarse

**11- Sepsis clínica :** Mal estado general, mala perfusión (relleno capilar lento > 1 seg) sin hipotensión. Variable cualitativa. 0 = No 1 = Sí

**12- Momento de aparición de la sepsis clínica.** Variable cualitativa. 1 = Al inicio del episodio febril (primeras 72 horas) 2 = Durante la evolución (pasadas las primeras 72 horas).

**13- Shock séptico :** Mal estado general, mala perfusión más hipotensión (presión arterial sistólica 1/3 más baja de lo que correspondiera para la edad del niño). Variable cualitativa. 0 = No 1 = Sí

**14- Momento de aparición del shock séptico.** Variable cualitativa. 1 = Al inicio del episodio febril (primeras 72 horas) 2 = Durante la evolución (pasadas las primeras 72 horas).

### **III. 3. 2. VARIABLES RADIOLOGICAS :**

1- **Rx Tórax patológica.** Variable tipo texto libre. Momento en que fue patológica y descripción de la imagen.

2- **Rx abdomen patológica.** Variable tipo texto libre. Momento en que fue patológica y descripción de la imagen.

3- **Ecografía de abdomen patológica.** Variable tipo texto libre. Momento en que fue patológica y descripción de la imagen.

### **III. 3. 3. VARIABLES ANALITICAS :**

1- **Nº de neutrófilos totales / mm<sup>3</sup>.** Variable numérica.

2- **Perfil hepático patológico.** Variable tipo texto libre. Momento en que fue patológico y descripción de la alteración hepática.

3- **Perfil renal patológico.** Variable tipo texto libre. Momento en que fue patológico y descripción de la alteración renal.

### III. 3. 4. VARIABLES MICROBIOLÓGICAS :

#### III. 3. 4. 1. AL INICIO :

##### 1- Hemocultivo : Variable cualitativa:

0 = Negativo: no crece ningún germen.

1 = Bacteriemia única verdadera:

. Aislamiento de un germen contaminante común de la piel (*Diphtheroides, Bacillus sp, Propionibacterium sp, estafilococos coagulasa negativos, micrococcus* ) :

- En 2 ó más hemocultivos extraídos de distinto lugar, si no había clínica sugestiva de infección por dicho germen.

- En uno o más hemocultivos, si existía clínica sugestiva de infección.

. Aislamiento de un germen no contaminante común de la piel, en uno o más hemocultivos.

2 = Bacteriemia única dudosa: crecimiento en un único hemocultivo, de un germen contaminante común de la piel en un paciente sin signos de infección por dicho germen.

3 = Bacteriemia polimicrobiana: crecimiento de 2 o más gérmenes en uno o más hemocultivos.

4 = Candidemia: crecimiento de *Candida sp* en uno o más hemocultivos.

##### 2- Germen aislado en bacteriemia única verdadera: Variable cualitativa:

1 = *Staphylococcus epidermidis*

2 = Staph. no epidermidis

3 = *Staphylococcus aureus*

4 = *Streptococcus pneumoniae*

5 = *Streptococcus viridans*

6 = *Enterococcus sp*

7 = *Escherichia coli*

8 = *Pseudomonas aeruginosa*

9 = Pseud. no aeruginosa

10 = *Klebsiella pneumoniae*

11 = *Enterobacter sp*

12 = *Candida albicans*

13 = *Candida no albicans*

14 = Otro

**3- Germen aislado en bacteriemia única dudosa: Variable cualitativa:**

- 1 = Staphylococcus epidermidis
- 2 = Staphylococcus no epidermidis
- 3 = Propionibacterium
- 4 = Diphteroides
- 5 = Otro

**4- Gérmenes aislados en bacteriemias polimicrobianas: Variable tipo texto libre.**

**5- Sensibilidad antibiótica de cada uno de los gérmenes aislados en los hemocultivos. Variable cualitativa.**

Los criterios de sensibilidad antibiótica seguidos fueron los establecidos por el NCCLS (National Committee for clinical laboratory standards)(133).

En función de estos criterios, las bacterias aisladas fueron clasificadas para cada uno de los antibióticos estudiados en:

- 1 = Sensible
- 2 = Moderadamente sensible
- 3 = Resistente

**5.1 La sensibilidad antibiótica de los gram negativos fue estudiada frente a:**

- 5.1.a. Ceftazidima
- 5.1.b. Ceftriaxona
- 5.1.c. Piperacilina
- 5.1.d. Imipenem
- 5.1.e. Amikacina
- 5.1.f. Gentamicina
- 5.1.g. Ciprofloxacina
- 5.1.h. Trimetoprim-sulfametoxazol

**5.2 La sensibilidad antibiótica de los gram positivos fue estudiada:**

5.2.a. De los estafilococos frente a: oxacilina, cefotaxima, imipenem, amikacina, ciprofloxacina, TMP-SMX, vancomicina y teicoplanina.

5.2.b. De los estreptococos (neumococo, S. viridans) frente a: penicilina, cefotaxima, eritromicina, imipenem, ciprofloxacina, TMP-SMX, vancomicina y teicoplanina.

5.2.c. De los enterococos frente a: ampicilina, cefotaxima, gentamicina, estreptomina, amikacina, ciprofloxacina, TMP-SMX, vancomicina y teicoplanina.

6- **Urocultivo.** Variable cualitativa:

0 = Negativo. No crecimiento de ningún germen.

1 = Positivo . 2 Urocultivos con crecimiento de  $\geq 10^5$  colonias de no más de 2 especies bacterianas.

7- Frotis faríngeo para **herpes simplex**, efectuado en los pacientes con mucositis oral grado III-IV. Variable cualitativa. 0=No 1=Sí

8- Frotis faríngeo para **hongos** efectuado en los pacientes con mucositis oral grado III-IV. Variable cualitativa. 0=No 1=Sí

9- **Otros estudios microbiológicos** positivos efectuados en pacientes con clínica. Variable tipo texto libre.

III. 3. 4. 2. **EN LA EVOLUCION** ( Gérmenes identificados en muestras obtenidas pasadas las 72 primeras horas): Se estudiaron **las mismas variables microbiológicas** que al inicio del episodio febril, identificando si se trataba de un germen nuevo o persistente.

### III. 3. 5. VARIABLES DIAGNOSTICAS :

#### III. 3.5.1. AL INICIO :

**Diagnóstico del episodio febril al inicio:** Variable cualitativa . El episodio febril fue clasificado en función de los síntomas y signos clínicos y radiológicos y de los gérmenes aislados en las primeras 72 horas desde el inicio de la fiebre; en 5 grupos:

- 1) Infección microbiológicamente demostrada con/sin foco clínico.
- 2) Infección clínicamente demostrada.
- 3) Fiebre inexplicada.
- 4) Infección dudosa.
- 5) Infecciones no encuadrables dentro de los grupos anteriores.

Los criterios en base a los cuales se clasificaron los episodios febriles en estos 5 grupos fueron :

**1) Infección microbiológicamente demostrada con/sin foco clínico:** cuando se identificó un germen responsable de la infección. Dentro de este grupo distinguimos:

- 1.a) Infección debida a un germen aislado exclusivamente en el hemocultivo positivo exclusivamente.
- 1.b) Infección debida a un germen aislado en el hemocultivo y además en un cultivo obtenido a partir del foco clínico.
- 1.c) Infección debida a un germen demostrado por cultivo o por serología que no fue aislado en el hemocultivo.

**2) Infección clínicamente documentada.**

Presencia de signos y síntomas de infección sin germen demostrable. Sólo describiremos los criterios diagnósticos de las infecciones objetivadas en nuestros pacientes:

2.a) *Celulitis*: presencia de signos inflamatorios en piel y tejidos blandos.

2.b) *Infección respiratoria de vías aéreas superiores*:

- a) Rinitis : rinorrea o exudado nasal purulento.
- b) Faringitis : hiperemia faríngea y odinofagia
- c) Amigdalitis : exudado blanquecino de amígdalas
- d) Otitis media aguda : otalgia con hiperemia timpánica y pérdida del reflejo luminoso del tímpano
- e) Laringitis : estridor inspiratorio y/o tos perruna.

2.c.) *Neumonía* : clínica respiratoria, acompañada de infiltrados pulmonares en la Rx tórax.

2.d) *Esofagitis*: dolor retroesternal que aumenta con la ingesta de alimentos.

2.e) *Diarrea*: 5 o más heces de consistencia líquida/día que persistieron más de 3 días consecutivos.

2.f) *Tiflitis*: dolor de inicio en fosa ilíaca derecha con/sin progresión al resto del abdomen, con Blumberg positivo y en el que ecográficamente se evidencia engrosamiento de la pared del ciego.

NOTA: La MUCOSITIS ORAL grado III-IV no se consideró foco clínico, porque es un efecto secundario de la quimioterapia y no puede saberse hasta qué punto es causa de la fiebre.

3) **Fiebre inexplicada** : cuando no se objetivó foco clínico ni microbiológico.

4) **Infecciones dudosas** : cuando la infección no reunía los criterios exigidos desde el punto de vista clínico o microbiológico. Dentro de ellas se incluyeron:

4.a) Bacteriemias dudosas.

4.b) Tiflitis dudosas: si el paciente presentaba clínica compatible pero ecográficamente no existía engrosamiento del ciego.

5) **Infecciones no encuadrables** dentro de los 4 grupos anteriores:

5.a) Cuando la clínica no parecía guardar relación con el germen aislado.

5.b) Cuando el germen aislado en el hemocultivo era distinto del cultivado a partir del foco clínico.

### **III. 3.5.2. En la EVOLUCION:**

**Diagnóstico del episodio febril durante la evolución:** en función de los síntomas/signos clínicos y de los gérmenes aislados pasadas las 72 primeras horas desde el inicio de la fiebre que no existiesen en la evaluación inicial. Los episodios febriles se clasificaron en 5 grupos similares a los descritos previamente:

- 1) **Infección microbiológicamente documentada con/sin foco clínico.**
- 2) **Infección clínicamente documentada.**
- 3) **Fiebre recurrente:** reaparición de la fiebre después de haber estado 48 horas afebril, sin foco clínico ni microbiológico objetivable.
- 4) **Infección dudosa:** si no reunía los criterios clínicos o microbiológicos para el diagnóstico de infección.
- 5) **Infección no encuadrable dentro de los 4 grupos anteriores.**

Dentro de estos grupos se hicieron los mismos subgrupos que acabamos de describir .

### III. 3. 6. VARIABLES TERAPEUTICAS :

#### 1- Régimen **antibiótico empírico** : Variable cualitativa

- . Cefotaxima más amikacina .
- . Cefotaxima más amikacina más teicoplanina.
- . Otro.

#### 2- **Anfotericina B empírica al 7º día.** Variable cualitativa. 0 = No 1 = Sí

#### 3- **Respuesta terapéutica al régimen antibiótico empírico:** Variable cualitativa.

##### 3.a. **Exito,** si se cumplieron los siguientes criterios:

- . Desaparición de todos los síntomas y signos de infección
- . Desaparición de la bacteriemia a las 72 horas de iniciado el tratamiento.
- . No fue preciso añadir y/o cambiar el tratamiento antibiótico empírico por otro antibiótico antibacteriano.
- . No se evidenció aparición de infección bacteriana durante el tratamiento ni durante los 4 días posteriores a su interrupción.

**3.b. Fracaso, si :**

3.b.1. Muerte debida a infección.

3.b.2. Bacteriemia persistente más de 72 h.

3.b.3. Se documentó nueva bacteriemia durante el curso del tratamiento.

3.b.4. Fue preciso añadir o modificar el régimen antibiótico inicial por otro agente antibacteriano para erradicar la infección primaria.

**3.c. No valorable ,si:**

3.c.1. La infección al inicio del episodio fue micótica o viral (excluido si lo que se identificó fue una candida o herpes simplex en boca).

3.c.2. Se añadieron otros antibióticos sin causa justificada.

3.c.3. La evolución clínica del paciente impidió la valoración de la respuesta.

**4- Toxicidad de la pauta antibiótica empírica. Variable tipo texto libre.**

### **III. 4. METODO**

#### **III. 4. 1. VARIABLES CLINICAS**

Los datos clínicos fueron recogidos y valorados siempre por uno de los médicos adjuntos de la Sección.

La Temperatura fue tomada mediante un termómetro clínico colocado en axila durante un mínimo de 3' . El nº de mediciones fue variable , efectuándose un mínimo de 3 determinaciones/día.

La tensión arterial fue tomada mediante Dynamap, con manguito de tensión adecuado a la edad del niño.

#### **III. 4. 2. VARIABLES ANALITICAS**

Los parámetros hematológicos se analizaron mediante un analizador H1 de BAYER. Las muestras de sangre se obtuvieron en tubos estériles de Venoject<sup>R</sup> (Terumo) con EDTA K<sub>3</sub> a la concentración de 1 mg/ml como anticoagulante y con vacío para obtener 3 ml de sangre. Las muestras se mantuvieron a temperatura ambiente y se procesaron antes de las 4 horas de la extracción. Fueron procesadas en un contador automático H1, el cual analiza el recuento diferencial leucocitario en base al volumen e intensidad de una reacción citoquímica para la mieloperoxidasa. La fiabilidad de este contador y la correlación del recuento diferencial leucocitario con el obtenido por microscopía óptica ha sido demostrado en varios trabajos. (134,135)

Los parámetros bioquímicos se procesaron en un analizador de química seca KODAK.

### **III. 4. 3. VARIABLES MICROBIOLÓGICAS**

Nos centraremos en los estudios microbiológicos empleados para el diagnóstico de bacteriemia e infección fúngica, principales infecciones analizadas en esta tesis.

#### **a) Hemocultivos :**

a.1) Técnica de recogida: su recogida se efectuó con la máxima asepsia. . La cantidad de sangre extraída (un mínimo de 2 cc. y un máximo de 10 cc.) se introdujo a partes iguales en 2 botellas de hemocultivo (una para aislamiento de gérmenes aerobios y otra para anaerobios) tipo BACTEC 9240 (Becton Dickinson).

a.2) Procesado : mediante un sistema automático se realizó una monitorización de los frascos de hemocultivo de forma continua e ininterrumpida durante 7 días, detectándose el CO<sub>2</sub> y las variaciones de pH producidas por el crecimiento de los microorganismos. A las botellas detectadas por la máquina como positivas, posteriormente se las efectuó un gram y pase a medio sólido (agar sangre, agar chocolate, agar MacConkey o Sabouraud más 5% Cloranfenicol) de acuerdo a la morfología observada en el gram. La identificación y el estudio de sensibilidad bacteriana se realizó con el sistema PASCO (Difco laboratories). Este sistema emplea 30 pruebas bioquímicas para identificación de bacilos aerobios gram negativos, sean o no enterobacterias, y 18 pruebas bioquímicas para identificación de cocos gram positivos. La sensibilidad antibiótica es estudiada por la técnica de microdilución en caldo. Los puntos de corte de la sensibilidad y resistencia de cada antimicrobiano se han realizado siguiendo las recomendaciones del NCCSL (133).

En el panel PASCO "España" para gram positivos no está incluida la ceftazidima, antibiótico empleado en nuestra pauta de tratamiento empírico. No se hizo estudio especial de sensibilidad frente a él puesto que la susceptibilidad in vitro no se correlaciona con la respuesta in vivo

por discrepancia probablemente entre la CMI y la CMB (6).

La sensibilidad del neumococo fue analizada de forma diferente, pues su determinación mediante el sistema PASCO no es adecuada. La identificación de las colonias sospechosas de neumococo se realizó en agar sangre con disco de optoquina. La sensibilidad a la penicilina se midió con un disco de oxacilina de 30  $\mu$ g. El resto de las sensibilidades antibióticas se midieron por el método de disco-placa. Las CMI de los diferentes antibióticos analizados (cefotaxima, eritromicina, ciprofloxacina, imipenem, TMP-SMX, vancomicina y teicoplanina) fue determinada por el método de microdilución (Sensititre), sembrándose en el medio de Mueller-Hinton enriquecido con sangre de caballo. El punto de corte de la CMI para cada antibiótico, fue la recomendada por el NCCLS. (133)

b) Las muestras enviadas para estudio de hongos fueron procesadas para visión directa (salvo los frotis faríngeos) y posteriormente sembradas en los medios de cultivo habituales para hongos.

### **III. 5. RECOGIDA DE DATOS Y MANEJO DE LA INFORMACION :**

En cada episodio, se valoró si el paciente reunía los criterios de inclusión y en ese caso, se rellenaba una ficha que contenía las variables de estudio.

Posteriormente, los datos recogidos fueron introducidos en un PC AT con 8 Mb de memoria Ram y disco duro de 40 Mb, en la base de datos EPIINFO versión 5.

Los análisis estadísticos elementales fueron realizados con el programa ANALYSIS y STATCALC del paquete epidemiológico EPIINFO versión 5.

### **III. 6. PLAN DE ANALISIS**

El episodio de fiebre y neutropenia es la unidad de análisis. Se ha efectuado:

- 1º Análisis descriptivo de las características de la población de estudio.
- 2º Clasificación de los episodios febriles desde el punto de vista diagnóstico.
- 3º Análisis cuantitativo de los gérmenes identificados en los hemocultivos.
- 4º Estudio de la sensibilidad antibiótica de las bacterias aisladas.
- 5º Valoración de la respuesta terapéutica:

Se analiza si existen diferencias estadísticamente significativas, entre el régimen ceftazidima más amikacina y, ceftazidima más amikacina más teicoplanina, respecto a:

- a) Duración de la fiebre en los pacientes tratados con uno u otro régimen antibiótico.
- b) Necesidad de añadir anfotericina B empírica.
- c) Porcentaje de éxito y fracaso terapéutico.

6º Estudio de factores predictores de infección :

6.1. De *bacteriemia y/o infección fúngica grave al inicio* de la fiebre :

Para este análisis los episodios febriles se han clasificado en 2 grupos:

Grupo I : Las bacteriemias (únicas verdaderas o polimicrobianas) y/o infecciones fúngicas graves (toda infección fúngica, excluida la candidiasis orofaríngea).

Grupo II : El resto de las etiologías (incluida fiebre inexplicada).

Se ha analizado si existen diferencias estadísticamente significativas entre estos 2 grupos, respecto a las siguientes variables:

- a) Edad

**b) Diagnóstico :**

b.1) Episodios febriles en pacientes con leucemia o linfoma respecto a los ocurridos en pacientes con tumores sólidos.

b.2) Dentro de los episodios ocurridos en pacientes con leucemia: el estado de la enfermedad (remisión completa versus no remisión completa).

c) Presencia o no de catéter central.

d) Haber recibido o no ,G-CSF durante el episodio febril.

e) Haber recibido o no, Ara C a altas dosis en el ciclo quimioterápico previo.

f) Presencia o no, de mucositis grado III-IV.

g) Cultivo para hongos: positivo o negativo.

h) Neutrófilos totales al diagnóstico.

**6.2. De bacteriemia por *Streptococcus viridans* al inicio de la fiebre:**

Para ello se han clasificado los episodios febriles en 2 grupos:

Grupo I: Bacteriemias por *S. viridans*.

Grupo II: El resto de las etiologías.

Se ha analizado, si existen diferencias estadísticamente significativas entre estos 2 grupos, respecto a las variables anteriormente descritas, pero en vez del cultivo faríngeo para hongos, se valoró el cultivo faríngeo para herpes simplex.

**6.3. De bacteriemia y/o infección fúngica durante la evolución :**

Para este análisis los episodios febriles se han clasificado también en 2 grupos, en relación con la etiología de la fiebre identificada pasadas las primeras 72 horas :

Grupo I : Las bacteriemias (únicas verdaderas o polimicrobianas) y/o infecciones fúngicas. Dentro de este grupo incluimos las infecciones fúngicas demostradas microbiológicamente y aquellas, como las candidiasis diseminadas crónicas, en que aunque no existió confirmación microbiológica la sospecha fue muy elevada.

Grupo II : El resto de las etiologías (incluida fiebre inexplicada).

Se ha analizado si existen diferencias estadísticamente significativas entre

los 2 grupos, respecto a las siguientes variables.

a) Edad

b) Diagnóstico :

b.1) Episodios febriles en pacientes con leucemia o linfoma respecto a los ocurridos en pacientes con tumores sólidos.

b.2) Dentro de los episodios ocurridos en pacientes con leucemia: el estado de la enfermedad (remisión completa frente a no remisión completa).

c) Presencia o no, de catéter central.

d) Haber recibido o no, G-CSF durante el episodio febril.

e) Haber recibido o no, Ara-C a altas dosis en el ciclo quimioterápico previo.

f) Presencia o no, de mucositis grado III-IV.

g) Neutrófilos totales al diagnóstico.

f) Neutrófilos totales al 3-4º día.

g) Neutrófilos totales al 7-8º día.

h) Recuperación medular al 3-4º día : esta se valoró, restando a la cifra de neutrófilos del 3-4º día, la de los neutrófilos del diagnóstico.

i) Recuperación medular al 7-8º día : esta se valoró, restando a la cifra de neutrófilos del 7-8º día, la de los neutrófilos del diagnóstico.

j) Tipo de infección al inicio: bacteriemia y/o infección fúngica respecto al resto de los diagnósticos .

En los apartados 5º y 6º : Los estudios estadísticos empleados, han sido univariantes. Se ha empleado:

. Para valorar el grado de asociación estadística entre variables cuantitativas, la comparación de medias mediante el test de Mann- Whitney

. Y para variables cualitativas, el test de  $X^2$  de Pearson, con corrección de Yates (o cuando no era apropiado, el test de Fisher). La fuerza de la asociación fue estimada mediante la Odds ratio (OR), el intervalo de confianza del 95% fue calculado para cada OR, mediante el método de Cornfield.(136)

# **RESULTADOS**

## **IV. RESULTADOS:**

### **IV.1. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION .**

#### **IV.1.1. PACIENTES EXCLUIDOS**

Durante el período desde enero 1990 a agosto 1995, los pacientes tratados en nuestra sección presentaron 256 episodios de fiebre y neutropenia, de los que analizaremos 240 que cumplían los criterios de inclusión. El criterio por el que se excluyeron los 16 episodios restantes aparece reflejado en la tabla XI.

CRITERIOS DE EXCLUSION	Nº EPISODIOS
Tratamiento antibiótico previo	3
Infección viral	9
Fiebre tumoral	4

TABLA XI. Causas de exclusión.

#### **IV.1.2. DISTRIBUCION DE LOS EPISODIOS FEBRILES POR PATOLOGIAS**

Durante el período comprendido desde enero 1990 a agosto 1995, fueron tratados en nuestra sección 175 pacientes oncológicos, cuyos diagnósticos se reflejan en la tabla XII.

Los 240 episodios analizados afectaron a 92 pacientes de los 175 tratados durante el período de estudio, el 52.5% de los pacientes tratados padecieron uno o más episodios de fiebre y neutropenia. El nº medio de episodios por paciente fue de 2.6 (rango 1-10).

En relación con el diagnóstico oncológico : los pacientes con leucemia y linfoma son los que presentaron mayor nº de episodios febriles. El 100% de los afectos de LLA-B, LNH-B y LNLA, tuvieron uno o más episodios , con una media de 3 por paciente (rango 1-8). Entre los afectos de tumores sólidos, fueron los diagnosticados de rabdomiosarcoma los que presentaron mayor incidencia (54.2%), seguidos de los diagnosticados de neuroblastoma (50%) y de sarcoma de Ewing (43%).

DIAGNOSTICO	Nº PACIENTES DIAGNOSTICADOS	Nº PACIENTES CON FIEBRE Y NEUTROPENIA	Nº EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA
LLA no B	46	29 (63%)	65
LNH no B	8	5 (62.5%)	5
LLA B	2	2 (100%)	13
LNH B	15	15 (100%)	38
LNLA	13	13 (100%)	51
HODGKIN	9	1 (11%)	2
NEUROBLASTOMA	28	14 (50%)	26
WILMS	7	1 (14%)	2
OSTEOSARCOMA	8	0	0
EWING	7	3 (43%)	9
GERMINALES	16	3 (19%)	4
RABDOMIOSARCOMA	11	6 (54.5%)	25
OTROS	5	0	0
TOTAL	175	92 (52.5%)	240

TABLA XII: Distribución de los episodios de fiebre y neutropenia por patologías.

#### **IV. 1. 3. CARACTERISTICAS DE INTERES DE LA POBLACION DE ESTUDIO**

La edad media fue de  $7,1 \pm 4$  años, con un rango (0,4-17 años), resultando similar a la edad media ( $6.3 \pm 5$  años) de los pacientes tratados durante el período de estudio.

La distribución por sexos fue V/M = 1.3/1, la proporción de varones tratados durante este período fue también superior (2,3/1).

En el 88% de los episodios, los pacientes tenían colocado un catéter central tipo port-a-cath. El catéter se coloca en el momento del diagnóstico antes de comenzar la quimioterapia.

La cifra media de neutrófilos totales/mm<sup>3</sup> que presentaron al inicio de la fiebre fue de  $131.7 \pm 148.7$  (rango:0-500). Esta cifra fue inferior a 100/mm<sup>3</sup>, en el 53.75% (129/240) de los casos.

Recibieron G-CSF durante el episodio febril el 42%(101/240).

Se administró Ara C a altas dosis en el ciclo quimioterápico previo al episodio febril, en el 19.6% (47/240) .

La duración media de la fiebre fue de  $4.5 \pm 4.9$  días .

La neutropenia (NT < 100/mm<sup>3</sup>) persistió al 7-8º día desde el inicio de la fiebre en el 13.6% (30/220) de los casos. Todos estos datos aparecen reflejados en la tabla XIII .

CARACTERISTICAS	Valores absolutos y % respecto al total de episodios
EDAD (M ± DS)	7,1 ± 4
SEXO (V/M)	1.3/1
CATETER CENTRAL: . No . Sí	29 (12%) 211(88%)
NEUTROFILOS TOTALES AL INICIO POR mm <sup>3</sup> : . media ± ds . n° episodios con NT < 100 . % respecto al total de episodios	131,7 ± 148,7 129 53.75%
G-CSF : . No . Sí	139 (58%) 101 (42%)
Ara C: . No . Sí	193 (80.4%) 47 (19.6%)
DURACION DE LA FIEBRE EN DIAS (M ± DS)	4.5 ± 4.9
DURACION DE LA NEUTROPENIA N° pacientes NT < 100/mm <sup>3</sup> al 7°-8° día	30 (13.6%)

TABLA XIII. Características de interés de los pacientes estudiados.

## IV.2. INFECCIONES DOCUMENTADAS AL INICIO DEL EPISODIO FEBRIL

La distribución de los episodios febriles en función de los síntomas y gérmenes aislados durante las primeras 72 horas del ingreso aparecen reflejados en la Tabla XIV.

EPISODIO	Nº	% respecto al Total
1) INFECC. MICROBIOLOGICAMENTE DOCUMENTADA	55	22,9%
a) Hemo + / Micro local -	42	
b) Hemo + / Micro local +	2	
c) Hemo - / Micro local +	11	
2) INF. CLINICAMENTE DOCUMENTADA	41	17%
3) INFECCION DUDOSA	14	5.8%
4) FIEBRE INEXPLICADA	125	52%
5) INFECCION NO ENCUADRABLE en los grupos anteriores	5	2%
TOTAL	240	100%

TABLA XIV. Clasificación inicial de los episodios de fiebre y neutropenia .  
 Micro local + = Cultivo positivo a partir de muestras obtenidas del foco clínico de infección.  
 Micro local - = No existió foco clínico por lo que no se efectuó más que hemocultivo.  
 Hemo - = Hemocultivo negativo; Hemo + = Hemocultivo positivo.

Se identificó la etiología de la fiebre en 115 (48%) de los 240 episodios: el 22.9% fueron infecciones microbiológicamente documentadas; el 17% clínicamente documentadas; un 6%, infecciones dudosas y un 2%, cuadros en los que la sintomatología clínica no parecía ser debida al aislamiento microbiológico o en los que se aisló un germen a partir del foco clínico diferente al aislado en el hemocultivo. El 52% fueron fiebres inexplicadas.

Las infecciones documentadas desde el punto de vista microbiológico o clínico fueron :

#### IV.2.I) MICROBIOLOGICAMENTE DOCUMENTADAS:

a) Se documentó bacteriemia en la que el germen fue aislado exclusivamente en el hemocultivo y/o candidemia, en el 17.5% de los casos (42/240) .

Las bacteriemias fueron polimicrobianas sólo en 2 casos, las 2 debidas a *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus viridans*, una de ellas cursó con shock séptico.

De las 36 bacteriemias únicas: 28 fueron por gram positivos y 8 por gram negativos. De los gram positivos: estafilococo coagulasa negativo fue el aislamiento predominante (14 casos), seguido de *Streptococcus viridans* (9 casos) y de neumococo (3 casos). Sólo fueron aislados en una ocasión: 1 *Staphylococcus aureus* y 1 enterococo. De los gram negativos: el aislamiento más frecuente fue *Pseudomonas aeruginosa* (3 casos), seguida de *E.Coli* y *Enterobacter cloacae* que fueron aislados ambos en 2 ocasiones. *Klebsiella pneumoniae* se aisló sólo en una ocasión.

Hubo 3 candidemias: 1 por *Candida albicans* y 2 por *Candida parapsilosis*.

Además, hubo una bacteriemia debida a enterococo asociada a candidemia por *C. Parapsilosis* (Tabla XV).

La sintomatología más frecuente en este grupo de pacientes fue la gastrointestinal, que apareció en el 14.3% de los casos (6/42): 3 presenta-

ron diarrea ( 2, con bacteriemia por *Streptococcus viridans* y 1, por *Enterococcus faecalis*) y 3 tiflitis asociada a bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*.

La siguiente manifestación más frecuente fue la celulitis en la zona del port-a-cath que apareció en el 7.1% (3/42) de los casos, ésta se evidenció en 3 pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus epidermidis*.

Sólo 4 pacientes presentaron cuadro séptico que hizo sospechar la presencia de bacteriemia al inicio de la fiebre, en un caso fue por *Enterobacter cloacae* y en tres, por *Streptococcus viridans*. (Tabla XVI)

BACTERIEMIA POLIMICROBIANA (n = 2)	BACTERIEMIA UNICA (n = 36)	CANDIDEMIA (n = 3)	BACTERIEMIA + CANDIDEMIA (n = 1)
1 Staph. Epidermidis y Strept.viridans  1 Staph. hominis y Strept.viridans	11 Staph. Epidermidis 3 Staph. no* Epidermidis 9 Strept. viridans 3 S. pneumoniae 1 Staph.aureus 1 Enterococcus faecalis 3 P.aeruginosa 2 Enterobacter cloa- cae 2 E.coli 1 K.pneumoniae	1 C.albicans 2 C.parapsilosis	1 Enterococcus faecalis más C. parapsilosis

TABLA XV. Bacteriemia primaria y/o candidemia al inicio del episodio febril, .

\* Staph. no epidermidis : 2 S. hominis, 1 S. Warneri

GERMEN	CLINICA	Nº casos
Staph. epidermidis .....	Celulitis en zona port-a-cath.....	3
Strep. viridans .....	Diarrea más shock séptico.....	2
	Alpha strep shock syndrome.....	1
S. viridans y S. epidermidis .....	Shock séptico .....	1
E. faecalis .....	Diarrea.....	1
P. aeruginosa.....	Tiflitis .....	3
Enterobacter cloacae.....	Sepsis, sin hipotensión.....	1

TABLA XVI. Sintomatología en los pacientes con bacteriemia 1ª.

b) Las infecciones que cursaron con sintomatología y en las que el germen responsable se aisló a partir del foco clínico fueron 13 (5.4%); en 2, el germen aislado fue punto de partida de bacteriemia; se trató de un *E.Coli* y el punto de partida de la sepsis fue una infección urinaria. En los 11 casos restantes, no se produjo bacteriemia secundaria, tratándose de : 6 infecciones urinarias ( 4 por *E.coli*, 1 por *Klebsiella pneumoniae* y otra por *Proteus mirabilis* ) , 2 gastroenteritis por rotavirus, una otitis media aguda por neumococo y *Haemophylus influenzae* , 1 celulitis en la zona de port-a-cath en la que se cultivó *Staphylococcus epidermidis* a partir de exudado purulento y una faringoamigdalitis por estreptococo A. (Tabla XVII)

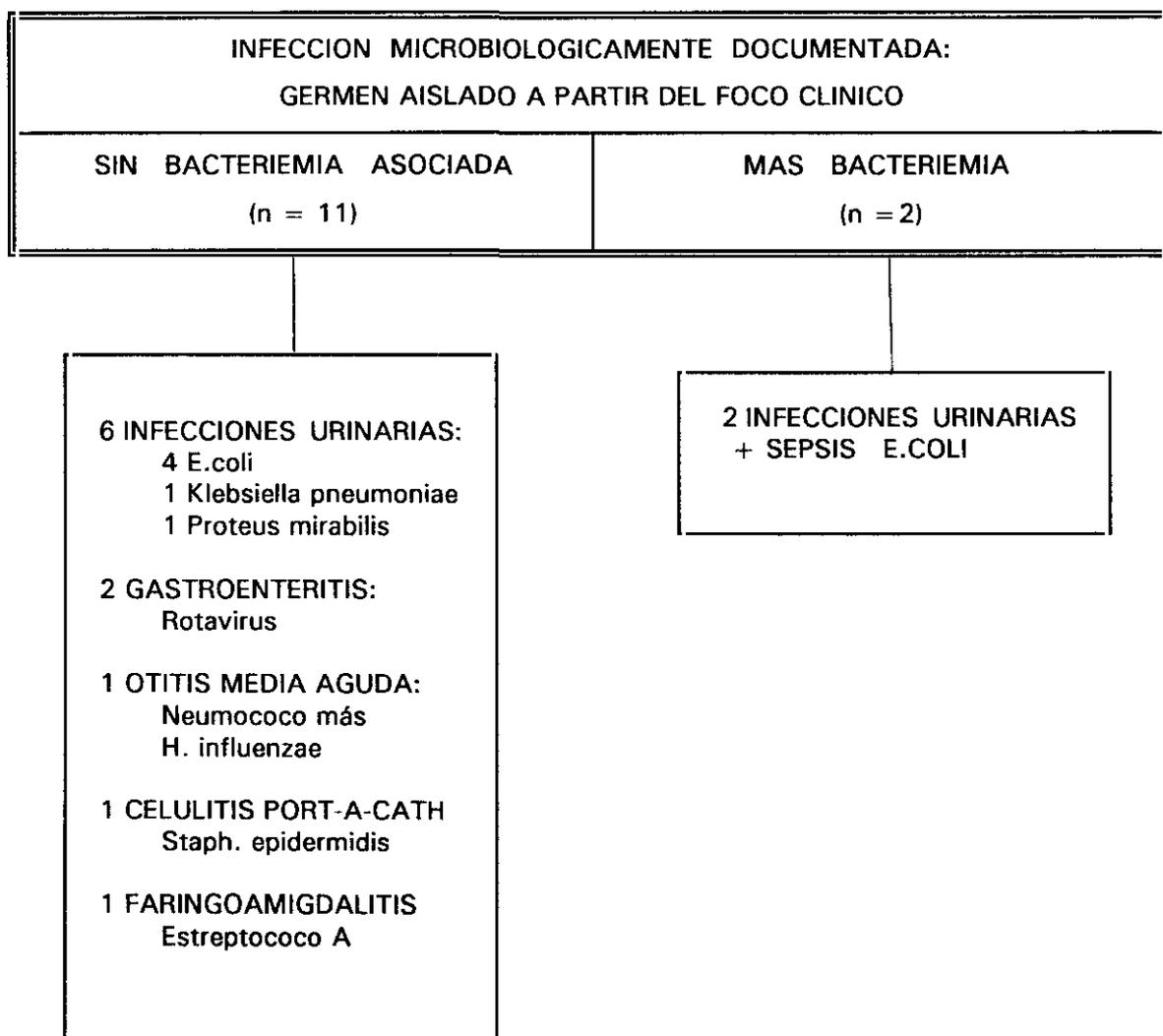


TABLA XVII. Infecciones con germen demostrado a partir del foco clínico.

#### **IV.2.2) INFECCIONES CLINICAMENTE DOCUMENTADAS:**

Las infecciones clínicamente documentadas en las que no se identificó germen causal representaron el 17% (41/240) de los episodios. La sintomatología del tracto respiratorio fue la predominante, constituyendo el 53.6% (22/41) seguida de la del tracto digestivo, que constituyó el 39% (16/41) y de la cutánea, que representó el 7.3% (3/41). (Tabla XVIII).

Entre las infecciones del tracto respiratorio, las más frecuentes fueron las del tracto respiratorio superior : rinofaringitis (15/19), seguida de la otitis media aguda (4/19). Tres pacientes presentaron infección del tracto respiratorio inferior, en forma de neumonía al inicio del episodio febril.

Dentro de las infecciones del aparato digestivo: la diarrea (13/16) fue el síntoma más frecuente , asociada a esofagitis en 2 casos; en otros 2 casos, a clínica de tiflitis (dolor en fosa ilíaca derecha y Blumberg dudoso) con ecografía normal y en un paciente , a tiflitis verdadera. La esofagitis aislada, fue el otro cuadro clínico digestivo que se objetivó y que ocurrió en 2 pacientes (2/16).

Se evidenció celulitis en la zona del port-a-cath, sin que creciese ningún germen en hemocultivo en 3 casos.

En 3 casos pertenecientes a este grupo de infecciones clínicamente documentadas, se aisló sólo en un hemocultivo de los 2 extraídos por paciente un estafilococo coagulasa negativo. Existió pues junto a la infección clínica , dudosa bacteriemia en 3 casos.

LOCALIZACION	TIPO de INFECCION	Nº EPISODIOS
PIEL	Celulitis port-a-cath	3
TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR	Rinofaringitis	15
	Otitis media aguda	4
TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR	Neumonía	3
AP. DIGESTIVO	Esofagitis	2
	Esofagitis + diarrea	2
	Diarrea con sospecha de tiflitis	2
	Tiflitis	1
	Diarrea	9
TOTAL		41

TABLA XVIII. Infecciones clínicamente documentadas, sin germen demostrado.

#### IV.2.3) INFECCION DUDOSA :

Las infecciones dudosas representaron el 5.8% (14/240) de los episodios. El 92.8% (13/14) fueron bacteriemias dudosas debidas al aislamiento de un germen contaminante habitual de la piel sólo en un hemocultivo; de ellas, en el 84.6% (11/13) el germen aislado fue un estafilococo coagulasa negativo; en los otros 2 casos se aisló un *Diphtheroides spp.* Un episodio fue clasificado como dudoso desde el punto de vista clínico porque presentó sintomatología sugestiva de tiflitis, pero la ecografía de abdomen fue normal. (Tabla XIX).

BACTERIEMIA DUDOSA		INF. CLINICA DUDOSA	
GERMEN	Nº	INFECCION	Nº
S. Epidermidis	9	Sospecha de Tiflitis	1
S. Hominis	2		
Diphtheroides sp	2		
TOTAL	13	TOTAL	1

TABLA XIX. Infecciones dudosas desde el punto de vista microbiológico o clínico.

**IV.2.4) FIEBRE INEXPLICADA:** Los episodios en los que sólo existió fiebre, como única sintomatología, y en los que no se identificó ningún germen responsable representaron el 52% del total (125/240).

**IV.2.5) EPISODIOS NO ENCUADRABLES DENTRO DE LOS GRUPOS ANTERIORES:**

Las infecciones en las que las manifestaciones clínicas no eran en principio atribuibles al germen identificado fueron 3 : un paciente en que se aisló una *Stenotrophomonas maltophilia* en el hemocultivo y el cuadro clínico era sugestivo de una rinofaringitis; y 2 pacientes con diarrea, en los que se aisló estafilococo coagulasa negativo en 2 hemocultivos.

Las otras infecciones incluidas en este grupo, en las que el germen que creció en el cultivo obtenido a partir del foco clínico fue distinto del que creció en el hemocultivo fueron 2 bacteriemias por *Streptococcus viridans* que cursaron con diarrea y en las que se aisló en heces: en un caso, un *Campylobacter jejunii* y en el otro, un rotavirus (Tabla XX).

BACTERIEMIA	CLINICA/ GERMEN LOCAL	Nº EPISODIOS
Stenotrophomonas maltophilia ..	Rinofaringitis .....	1
Staphylococcus epidermidis ...	Diarrea .....	1
Staphylococcus hominis ...	Diarrea .....	1
Streptococcus viridans ....	Diarrea por Rotavirus .....	1
Streptococcus viridans ....	Diarrea por Campylobacter jejunii .....	1

Tabla XX. Infección no encuadrable en los grupos anteriores.

#### IV.2.6) MUCOSITIS ORAL:

La mucositis oral grado III-IV no la hemos considerado foco clínico ya que en realidad pudo ser un efecto secundario de la quimioterapia. Se evidenció en el 43.3% (104/240) de los episodios. Se cultivó herpes simplex en el 57.4%(43/94) del total de los 94 episodios en los que se efectuó frotis para herpes, correspondiendo a reactivación en un mismo paciente en el 78%(21/27) de los casos. En un 11.7% (12/102) del total de 102 episodios en los que se efectuó frotis para hongos fue positivo para *Candida albicans*.

### IV.3. INFECCIONES DOCUMENTADAS DURANTE LA EVOLUCION DEL EPISODIO FEBRIL.

En función de los síntomas y gérmenes identificados tras las primeras 72 horas, los episodios de fiebre y neutropenia fueron clasificados en 5 grupos (Tabla XXI).

EPISODIO	Nº	% RESPECTO DEL TOTAL (n = 240)
1. INF. MICROBIOLOGICAMENTE DOCUMENTADA	13	5.4%
a) Hemocultivo +/- Micro local -	10	
b) Hemocultivo + /Micro local +	0	
c) Hemocultivo - / Micro local +	3	
2. INF. CLINICAMENTE DOCUMENTADA	11	4.6%
3. INF. DUDOSA	4	1.6%
4. FIEBRE RECURRENTE	3	1.25%
5. INF. NO ENCUADRABLE dentro de los grupos anteriores	0	0
TOTAL	31	12.9%

TABLA XXI. Infecciones diagnosticadas durante la evolución del episodio febril.

#### IV.3.1) INFECCIONES MICROBIOLOGICAMENTE DOCUMENTADAS:

Durante la evolución se documentó infección, identificándose el germen responsable en el 5.4% (13/240) de los episodios.

a.1) Hubo bacteriemia en un 2% (5/240) de los episodios. El germen aislado en todos los casos fue el estafilococo coagulasa negativo. La pauta de tratamiento antibiótico empírico que estaban recibiendo estos 5 pacientes era ceftazidima más amikacina. Tres de ellos, presentaron signos de celulitis en la zona del port-a-cath.

a.2) Las fungemias representaron también el 2% (5/240) de los episodios. Se aislaron 4 *Candidas albicans* y 1 *C. parapsilosis*. Cursaron sin sintomatología acompañante salvo la fiebre. (Tabla XXII).

GERMEN	Nº	CLINICA	Nº
Staph. Epidermidis	5	CELULITIS PORT-A-CATH	3
C. Albicans	4		
C. Parapsilosis	1		

TABLA XXII. Gérmenes aislados en el hemocultivo durante la evolución del episodio febril.

b) No hubo bacteriemias secundarias a gérmenes aislados en cultivos obtenidos a partir del foco clínico.

c) Las infecciones microbiológicamente documentadas por cultivos obtenidos a partir del foco clínico fueron:

. 1 candidiasis diseminada crónica con afectación hepatoesplénica y cutánea. En este caso, se identificó la *Candida albicans* a partir del cultivo procedente de una lesión cutánea biopsiada.

. 1 aspergilosis pulmonar, se cultivó un *Aspergillus nidulans* a partir de una muestra obtenida por lavado broncoalveolar.

. 1 neumonía por *Mycobacterium avium intracellulare*, éste último creció a partir de un cultivo procedente de una muestra obtenida por biopsia pulmonar. (Tabla XXIII).

GERMEN	LOCALIZACION-OBTENCION	DIAGNOSTICO CLINICO
C. Albicans	Biopsia cutánea	Candidiasis hepatoesplénica y cutánea.
Aspergillus nidulans	Lavado broncoalveolar	Neumonía.
Mycobacterium Avium intracellulare	Biopsia pulmonar	Neumonía.

TABLA XXIII. Gérmenes aislados a partir del foco clínico.

#### IV.3.2) INFECCIONES CLINICAMENTE DOCUMENTADAS:

De los 240 episodios en el 4.5% (11/240) se identificaron signos clínicos y/o radiológicos de infección pasadas las primeras 72 horas, sin que se aislase ningún germen que cumpliera criterios diagnósticos para considerarlo responsable de la infección. Estas 11 infecciones aparecen reflejadas en la Tabla XXIV. Fueron: 1 amigdalitis, 1 tiflitis, 3 neumonías, 3 celulitis (una de ellas era sobre una zona de biopsia ósea y hubo además sospecha de osteomielitis) y 3 probables candidiasis diseminadas crónicas.

TIPO INFECCION	Nº
Celulitis	3
Tiflitis	1
Amigdalitis	1
Neumonía intersticial	1
Neumonía lobar	1
Infiltrados nodulares bilaterales	1
Probable candidiasis crónica diseminada con afectación hepática.	1
Probable candidiasis crónica diseminada con afectación hepato-esplénica y condensación retrocardíaca	1
Probable candidiasis crónica diseminada con afectación hepato-esplénica	1

TABLA XXIV. Infecciones clínicamente objetivadas durante la evolución del episodio febril .

En ninguna de las 3 neumonías se consiguió identificar el agente causal. Desde el punto de vista clínico y radiológico estos 3 episodios evolucionaron del siguiente modo:

. Una de las neumonías se evidenció al 6º día del tratamiento antibiótico coincidiendo con la recuperación de la neutropenia cuando el paciente llevaba 24 horas afebril. Se objetivó hipoventilación en el hemitórax derecho observándose en la Rx tórax, dos condensaciones (lóbulo medio e inferior derecho). La evolución fue favorable. El tratamiento antibiótico se mantuvo durante 15 días.

. Otra de las neumonías se diagnosticó a los 5 días del inicio del episodio febril. El paciente tras 2 días afebril comenzó otra vez con fiebre, presentando además tos, secreción nasal y subcrepitantes bilaterales. En la Rx tórax se evidenció un infiltrado intersticial bilateral. El tratamiento antibiótico empírico que estaba recibiendo en ese momento era ceftazidima, amikacina y teicoplanina. Se mantuvo el tratamiento antibiótico y se añadió eritromicina, TMP-SMX y anfotericina B. La evolución fue favorable, la fiebre desapareció a las 48 horas. Recibió una dosis total de anfotericina B de 12 mg/kg completando un total de 15 días de tratamiento antibiótico.

. El otro cuadro pulmonar fue clínicamente compatible con una aspergilosis pulmonar. A los 7 días del inicio del episodio, tras 4 días afebril, la paciente comenzó con tos, dolor costal y subcrepitantes bilaterales, evidenciándose en la Rx de tórax condensaciones pulmonares bilaterales. El tratamiento antibiótico empírico que estaba recibiendo era ceftazidima, amikacina y teicoplanina. Se añadió eritromicina, TMP-SMX y anfotericina B . La fiebre duró 10 días, las condensaciones pulmonares fueron progresando durante la 1ª semana por lo que se añadió además itraconazol. No se efectuó lavado broncoalveolar ante la gravedad clínica . A los 15 días de la aparición de las condensaciones y tras la recuperación de la neutropenia, comenzó a evidenciarse mejoría. Recibió una dosis total de anfotericina B de 19 mg/kg, 96 mg/kg de anfotericina liposomal e itraconazol durante 3 meses mientras se continuó el tratamiento quimioterápico.

Con respecto a las probables candidiasis diseminadas crónicas:

Las 3 reunieron criterios clínico-radiológicos compatibles con candidiasis hepática (fiebre recurrente o persistente a pesar de la recuperación de la neutropenia, con/sin elevación de la fosfatasa alcalina e imágenes en "ojo de buey" intrahepáticas y/o esplénicas en la ecografía). En un paciente las lesiones fueron exclusivamente hepáticas; en los otros 2, había además afectación esplénica , presentando uno de ellos además una condensación pulmonar retrocardíaca.

En los 3 casos se realizó punción-aspiración y además, biopsia hepática en 2. El material obtenido se procesó para visión directa y cultivo de hongos siendo todos los resultados negativos. En 2 se aisló una candida (*1C. albicans* y *1 C.tropicalis*) a partir de líquido de lavado broncoalveolar y de orina, lo cual no tiene valor diagnóstico.

La evolución clínica de estos 3 pacientes permitió apoyar el diagnóstico de candidiasis:

. La paciente que sólo presentó lesiones hepáticas, fue una niña de 10 años con LNLA que había recibido AraC a altas dosis en el ciclo quimioterápico previo.

Comenzó nuevamente con fiebre a los 14 días del inicio de un cuadro febril tras haber estado afebril 4 días; cuando apareció este 2º cuadro febril ya no estaba neutropénica, en la ecografía abdominal se objetivaron 6 imágenes hipoecoicas de 1 cm de forma difusa por todo el hígado. Se efectuó punción-aspiración de una lesión hepática bajo control ecográfico, fue procesada para visión directa y cultivo de hongos siendo negativa, por lo que se efectuó biopsia hepática por laparoscopia que resultó también negativa. Ante la sospecha clínica, a pesar de los cultivos negativos, se administró anfotericina B recibiendo una dosis total de 26 mg/kg, administrándose después fluconazol a 6 mg/kg/día durante 10 meses hasta que finalizó el tratamiento quimioterápico. La evolución fue favorable con desaparición de la fiebre en 15 días y desaparición de las imágenes hepáticas en 1 mes.

. El paciente que cursó con lesiones hepatoesplénicas y condensación retrocardíaca fue un niño de 9 años con LNLA que tras el tratamiento de inducción comenzó con fiebre persistente y neutropenia mantenida. A los 15 días del inicio de la fiebre se objetivó mediante ecografía que tenía múltiples imágenes hipoecoicas de 5-10 mm en hígado y bazo y además se evidenció una condensación retrocardíaca en la Rx de tórax. Se efectuó punción-aspiración bajo control con TC de una lesión hepática, procesándose para visión directa y cultivo de hongos, resultando el cultivo negativo. Se efectuó también lavado broncoalveolar, a partir del cual se aisló una *Candida albicans*. Ante la sospecha de candidiasis se trató con anfotericina B, administrándose una dosis total de anfotericina convencional de 20 mg/kg y de anfotericina liposomal de 75 mg/kg. La fiebre duró aproximadamente 30 días, la Rx de tórax se normalizó al mes y las lesiones hepatoesplénicas desaparecieron a los 5 meses.

. La otra paciente con lesiones hepatoesplénicas fue una niña de 2 años con neuroblastoma estadio IV refractario que había recibido un ciclo de quimioterapia a altas dosis antes del inicio del episodio febril. Tras la quimioterapia tuvo un episodio de fiebre y neutropenia clasificado dentro del grupo de fiebre inexplicada durando la fiebre 8 días; a los 7 días de estar afebril y todavía neutropénica

comenzó otra vez con fiebre, se objetivó elevación de la fosfatasa alcalina y en la ecografía se visualizaron lesiones "en ojo de buey" en hígado y bazo. Se hizo punción-aspiración de una lesión hepática, siendo el resultado negativo. Se aisló una *candida tropicalis* en orina. Se inició el tratamiento con anfotericina B a 1 mg/kg/día, las lesiones progresaron por lo que se cambió a anfotericina B liposomal a 3 mg/kg/dosis y se añadió fluconazol a 6 mg/kg/día, consiguiendo que se estabilizase clínicamente; se suspendió el tratamiento cuando llevaba recibida una dosis de 60 mg/kg de anfotericina B liposomal por progresión de la enfermedad de base.

#### **IV.3.3. FIEBRE RECURRENTE E INFECCION DUDOSA**

Apareció fiebre recurrente sin foco en el 1.25% (3/240) y la infección fue considerada dudosa en el 1.6% (4/240). Fueron clasificados como dudosos 4 aislamientos de *Staph. epidermidis* que crecieron sólo en un hemocultivo extraído del port-a-cath.

#### IV.4. SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA DE LOS GERMENES PRODUCTORES DE BACTERIEMIA.

El total de gram negativos aislados y su perfil de sensibilidad antibiótica aparece representado en las figuras 10 y 11.

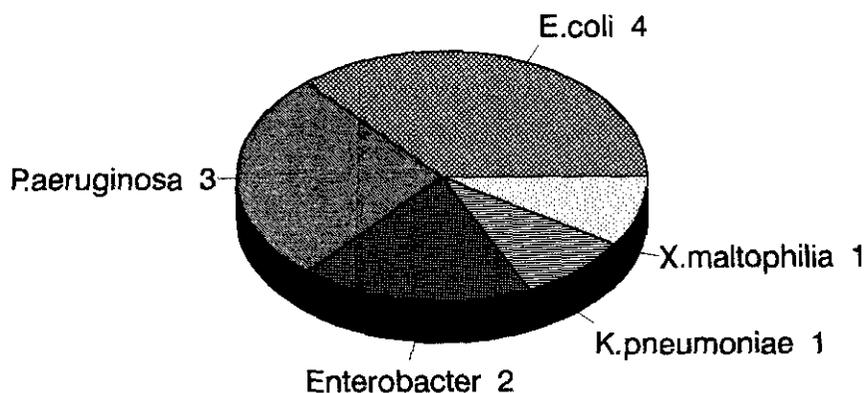


Fig. 10. Nº Total de aislamientos gram negativos

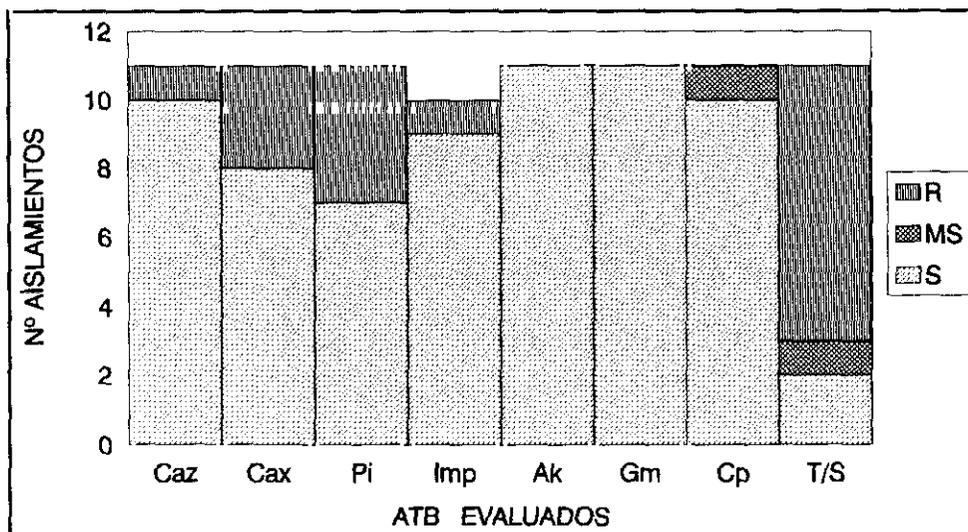


Fig. 11 . Sensibilidad antibiótica de los gram negativos.  
 Caz = Ceftazidima. Cax = Ceftriaxona Pi = Piperacilina.  
 Imp = Imipenem Ak = Amikacina. Gm = Gentamicina.  
 Cp = Ciprofloxacina. T/S = Trimetoprim-sulfametoxazol.  
 R = resistente. MS = moderadamente sensible  
 S = sensible.

Frente a ceftazidima fueron sensibles el 91% (10/11) de los aislamientos; fue resistente *Stenotrophomonas maltophilia*, la cual resultó sensible a piperacilina, amikacina y ciprofloxacina. A ceftriaxona fueron sensibles el 72.7% (8/11); fueron resistentes: 1 *E.coli*, 1 *P. aeruginosa* y *S. maltophilia*. A la piperacilina fueron sensibles sólo el 63.6% (7/11), los 4 *E.coli* aislados fueron resistentes. Al imipenem fueron sensibles el 90% (9/10); *S. maltophilia* fue resistente. A la amikacina y gentamicina fueron sensibles el 100% de los aislamientos. Frente a la ciprofloxacina fueron sensibles el 90.9%(10/11), siendo moderadamente sensible 1 *P. aeruginosa*. Frente a TMP-SMX fueron resistentes o con resistencia intermedia, el 72.7% (8/11) de los aislamientos.

El perfil de sensibilidad antibiótica descrito se corresponde con la sensibilidad evaluada de los gérmenes identificados al inicio del episodio. Una *P. aeruginosa*, que al inicio del episodio era sensible a todos los antimicrobianos evaluados, excepto a ciprofloxacina, frente a la que tenía resistencia intermedia y a ceftriaxona y TMP-SMX, frente a los que era resistente; durante la evolución se hizo resistente a betalactámicos por probable aparición de betalactamasas inducidas cromosómicamente.

El conjunto de gram positivos aislados al inicio y durante la evolución del episodio aparece reflejado en la figura 12.

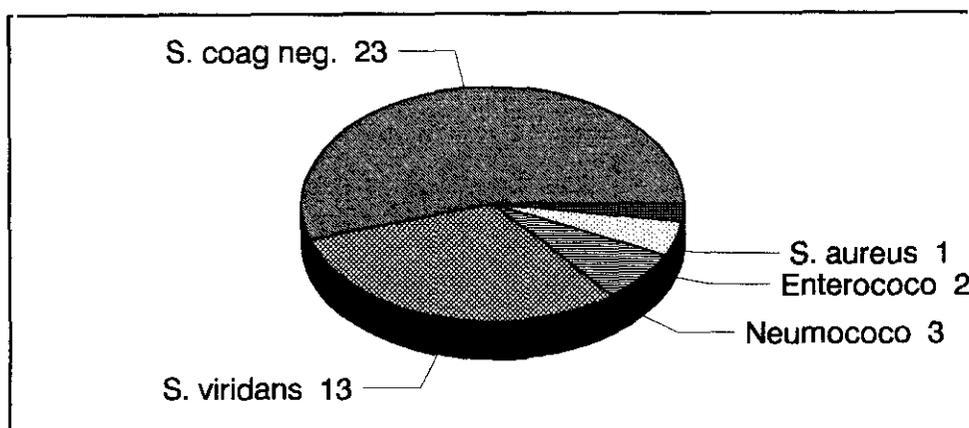


Fig.12. Nº Total de aislamientos gram positivos.

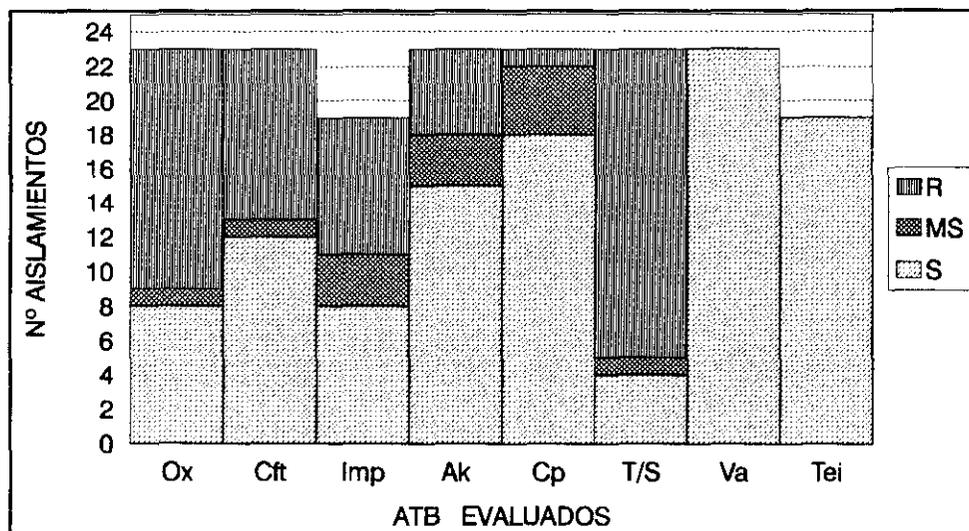


Figura 13. Sensibilidad antibiótica de los estafilococos coagulasa negativos. Ox = Oxacilina. Cft = Cefotaxima. Imp = Imipenen. Ak = Amikacina. Cp = Ciprofloxacina. T/S = Trimetoprim-sulfametoxazol. Va = Vancomicina. Tei = Teicoplanina. R = Resistente. MS = Moderadamente sensible. S = Sensible.

Los estafilococos coagulasa negativos fueron resistentes o con resistencia intermedia a meticilina (oxacilina) y por tanto, según la NCCLS a todas las cefalosporinas y carbapenems en el 65.2% (15/23). Fueron resistentes o con resistencia intermedia in vitro a cefotaxima, el 47.8% (11/23); a imipenem, el 57.8% (11/19); a amikacina, el 30.4% (7/23) y el 82.6% (19/23) al TMP-SMX. Fueron sensibles a la ciprofloxacina, el 78.2% (18/23), siendo el 100% sensibles a la vancomicina y teicoplanina.

El *Staph. aureus*, sólo se aisló en una ocasión siendo resistente a meticilina y por tanto, a cefalosporinas y carbapenem y sensible a amikacina, ciprofloxacina, TMP-SMX, vancomicina y teicoplanina.

Los *S. viridans*, representaron el 2º aislamiento más frecuente, después de los estafilococos coagulasa negativos, su perfil de sensibilidad antibiótica se refleja en la figura 14.

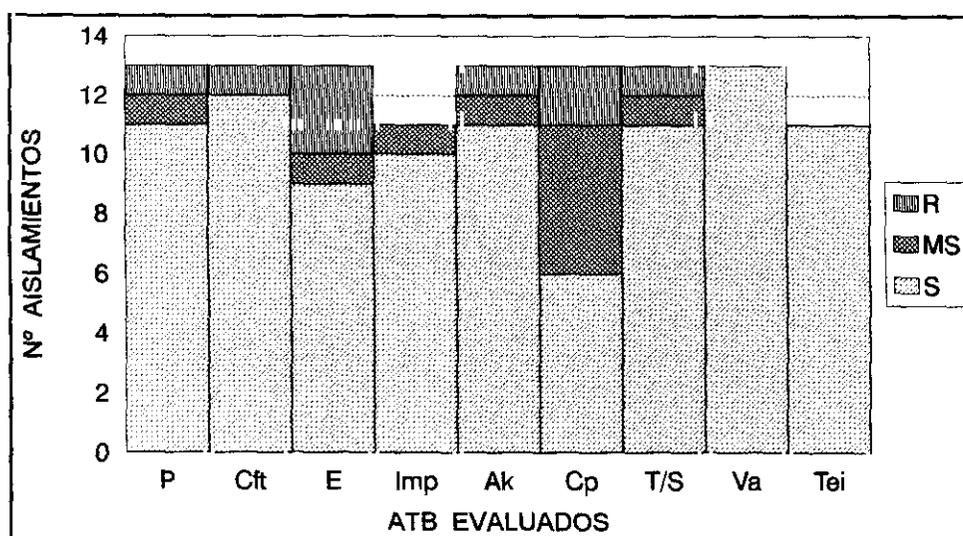


Fig. 14 Sensibilidad antibiótica de los *S. viridans*.  
 P=Penicilina. Cft= Cefotaxima. E= Eritromicina. Imp= Imipenem  
 Ak= Amikacina. Cp= Ciprofloxacina. T/S = Trimetoprim-sulfametoxazol.  
 Va= Vancomicina. Tei= Teicoplanina. R= Resistente.  
 MS= Moderadamente sensible. S= Sensible.

El 84.6% (11/13) de los *S. viridans* fueron sensibles a penicilina, el 92.3% (12/13) a cefotaxima, a eritromicina el 69,2% (9/13), a imipenem, el 90.9% (10/11); a amikacina, el 84.6% (11/13); a ciprofloxacina, el 46% (6/13); el 100% fueron sensibles a vancomicina y teicoplanina. Al TMP-SMX, lo fueron el 84.6% (11/13) .

Con respecto a los neumococos: 2 de 3, tuvieron resistencia intermedia a penicilina, siendo la CMI de 1  $\mu\text{g/ml}$  , el otro aislamiento fue sensible con una CMI  $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ . Los 3 fueron sensibles a cefotaxima, imipenem, eritromicina, ciprofloxacina, vancomicina y teicoplanina. Fueron resistentes al TMP-SMX.

Y por último, respecto a los enterococos, los 2 tuvieron resistencia intermedia a ampicilina, fueron resistentes a cefotaxima y ciprofloxacina y sensibles a imipenem. Respecto a los aminoglucósidos (gentamicina, estreptomina y amikacina) uno, fue sensible a los 3 y el otro resistente a gentamicina y sensible a estreptomina y amikacina. Al TMP-SMX, fue uno sensible y el otro resistente. Los 2 fueron sensibles a glicopéptidos, si bien uno tuvo una CMI para vancomicina de 4  $\mu\text{g/ml}$  (moderadamente sensible).

#### IV.5. RESULTADOS TERAPEUTICOS.

De los 240 episodios febriles, 231 pudieron valorarse desde el punto de vista de la respuesta al régimen antibiótico empírico: Los 9 restantes no fueron valorables por tratarse de: infecciones fúngicas ( 4 candidemias, una de ellas asociada a enterococo) , infecciones virales (3 gastroenteritis por rotavirus, una de ellas asociada a *S. viridans*) o por muerte precoz del paciente por causa no infecciosa.

Los regímenes antibióticos administrados en estos 231 episodios valorables fueron :

- . Ceftazidima más amikacina, en 111.
- . Ceftazidima más amikacina más teicoplanina, en 84.
- . Otro régimen antibiótico, en 36.

Los 2 regímenes antibióticos que vamos a comparar en cuanto a eficacia por ser las 2 pautas más empleadas en nuestros pacientes son ceftazidima y amikacina frente a ceftazidima más amikacina más teicoplanina.

Los pacientes tratados con cada una de estas 2 pautas antibióticas constituyeron grupos homogéneos, de forma que no existió entre ellos diferencias estadísticamente significativas respecto a las variables que figuran a continuación. ( Tabla XXV)

VARIABLE	CEFTA + AK	CEFTA- + AK + TEI	OR	IC 95%	P
EDAD MEDIA (M ± DS)	7.4 ± 4	6.9 ± 3.9			0.3
SEXO (V/M)	58/53	49/35			0.4
DIAGNOSTICO Tumor sólido Leucemia/linfoma	27 84	29 55	1 1.64	0.84-3.21	0.1
NT inicio (M ± DS)	126.1 ± 135.8	89 ± 140.9			0.5
Recuperación medu- lar al 7-8º día NT ≥ 500/mm <sup>3</sup> NT < 500/mm <sup>3</sup>	67 37	58 26	1 1.23	0.63-2.4	0.6
F.inexplicada: Si No	63 48	49 35	1 1.07	0.58-1.97	0.9
Inf. microbiológica- mente documentada: No Si	88 23	65 19	1 0.8	0.38-1.7	0.6
Inf. clínicamente documentada: No Si	98 13	68 16	1 0.56	0.24-1.3	0.2
Inf. dudosa o no incluida en los su- puestos anteriores No Si	99 12	84 0			

TABLA XXV Características y diagnóstico etiológico de los episodios febriles de los pacientes tratados con los regímenes antibióticos que se comparan :Ceftazidima más amikacina (Cefta + Ak) y Ceftazidima más amikacina más teicoplanina (Cefta + Ak + Tei).

El porcentaje de éxito terapéutico global en los 231 episodios evaluables fue del 77% (178/231), siendo del 71.1% (79/111) en los tratados con ceftazidima más amikacina y del 89.3% (75/84) entre los tratados con ceftazidima más amikacina más teicoplanina.

El porcentaje de fracaso global fue del 22.9% (53/231), siendo del 28.8% (32/111) entre los tratados con ceftazidima más amikacina y del 10.7% (9/84) entre los tratados con ceftazidima más amikacina más teicoplanina,  $p=0.003$ .(Tabla XXVI)

Por tanto, el régimen ceftazidima, amikacina más teicoplanina consiguió resultados terapéuticos estadísticamente superiores al de ceftazidima más amikacina.

REGIMEN ANTIBIOTICO	FRACASO TERAPEUTICO		OR	IC 95%	P
	SI	NO			
Cefta + Ak + Tei	9	75	1	1.4-8.3	<0.05
Cefta + Ak	32	79	3.4		

TABLA XXVI. Fracaso terapéutico con los regímenes antibióticos comparados.

Las causas globales de fracaso aparecen representadas en la tabla XXVII

La eficacia terapéutica a favor de ceftazidima más amikacina más teicoplanina se debió fundamentalmente a que este régimen fue preciso cambiarlo o modificarlo en menor número de casos ya que su espectro de acción es más amplio y además, porque con él fue menor el número de sobreinfecciones por gram positivos.

CAUSA DE FRACASO	CEFTA + Ak	CEFTA + AK + TEICO	OTRO
1) Muerte por infección primaria	1 <i>S. viridans</i>		1 <i>P. aeruginosa</i>
2) Bacteriemia persistente	1 <i>Staph. epidermidis</i>	2 <i>Staph. epidermidis</i> , inflamación PAC	
3) Sobreinfección bacteriana	5 <i>Staph. epidermidis</i>		
4) Fue preciso añadir o modificar la pauta empírica:			
4.1) Germen no cubierto por la pauta antibiótica administrada	3 <i>Staph epidermidis</i> 2 <i>Staph.no epidermidis</i> . 7 <i>S. viridans</i> 1 <i>S. maltophilia</i> 1 Sepsis polimicrobiana ( <i>S.viridans</i> + <i>S. epidermidis</i> )		1 <i>S. viridans</i> 3 <i>S. epidermidis</i> 1 <i>S. polimicrobiana</i> ( <i>S. viridans</i> + <i>S.hominis</i> )
4.2) Aparición de clínica durante la evolución que hizo aconsejable cambiar la pauta ATB	1 dudosa tiflitis 1 celulitis PAC	2 fiebre recurrentes 1 tiflitis 1 celulitis y dudosa osteomielitis 3 neumonías	1 fiebre recurrente 1 celulitis preseptal 1 neumonía 1 celulitis PAC
4.3) Infección dudosa . Al inicio del episodio  . Durante la evolución	2 Diptheroides 5 <i>S. no epidermidis</i>  2 <i>S. epidermidis</i>		  2 <i>S. epidermidis</i>
TOTAL	32	9	12

TABLA XXVII. Causas de fracaso con los regímenes antibióticos administrados.

Se ha valorado además, si han existido diferencias en cuanto a la duración de la fiebre y a la necesidad de administrar anfotericina B empírica con uno u otro régimen antibiótico empírico; no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (Tabla XXVIII).

REGIMENES ANTIBIOTICOS	VARIABLE		OR	IC 95%	p
	Duración de fiebre				
	= > 4 días	< 4 días			
Cefta + Ak + Tei Cefta + Ak	39 51	45 60	1 0.93	0.53-1.8	0.9
	= > 7 días	< 7 días			
Cefta + Ak + Tei Cefta + Ak	13 10	71 101	1 0.54	0.21-1.41	0.24
	Anfotericina B empírica				
	Sí	No			
Cefta + Ak + Tei Cefta + Ak	10 13	74 98	1 0.98	0.38-2.57	0.85

TABLA XXVIII . Valoración de la duración de la fiebre y la necesidad de administrar de anfotericina B empírica para los 2 regímenes antibióticos que se comparan.

En relación con la toxicidad, no se objetivó nefrotoxicidad directamente atribuible al régimen antibiótico empírico, con ninguna de las 2 pautas.

El régimen antibiótico empírico fracasó de forma global en el 22.9% (53/231) de los casos :

a) En el 0.8% (2/231) por muerte debida a infección bacteriana:

Un paciente falleció por tiflitis y bacteriemia secundaria a *Pseudomonas aeruginosa*. En este caso, la pauta antibiótica empleada inicialmente fue ceftriaxona, amikacina y metronidazol. A las 48 horas de iniciado el episodio, el paciente tuvo que ser intervenido por presentar una perforación intestinal. La *P. aeruginosa* era resistente a ceftriaxona. Tras conocerse el resultado del cultivo, se sustituyó ceftriaxona por ceftazidima, a pesar de ello la evolución fue desfavorable, falleciendo 3 días después.

El otro paciente falleció por bacteriemia y "alpha strep shock syndrome" debido a *Streptococcus viridans*. En este caso, la pauta antibiótica empleada inicialmente fue ceftazidima y amikacina. Al conocerse el resultado del cultivo, se añadió vancomicina; pero el paciente falleció a causa del "alpha strep shock syndrome".

b) En el 1.3% (3/231) por persistencia del hemocultivo positivo tras 72 h de tratamiento antibiótico empírico. Los gérmenes aislados fueron 3 *Staph. epidermidis*. En 2 pacientes el régimen empírico con el que estaban siendo tratados era ceftazidima, amikacina y teicoplanina y en el otro, ceftazidima y amikacina. En los 3 pacientes se terminó retirando el port-a-cath.

c) En el 2.1% (5/231) por sobreinfección bacteriana: bacteriemia debida a *Staph. epidermidis*. Todos los pacientes estaban recibiendo ceftazidima y amikacina como tratamiento empírico.

d) En el 18.6% (43/231) por ser preciso modificar o añadir otro antibiótico al régimen empírico inicial :

d.1) En el 8.2% (19/231) por aislarse al inicio del episodio un germen no cubierto adecuadamente por la pauta antibiótica empleada:

. En el grupo tratado con ceftazidima y amikacina, los gérmenes aislados por los que fue preciso cambiar la pauta empírica fueron: 3 *Staph. epidermidis*, 2 *S. no epidermidis*, 1 aislamiento polimicrobiano por *S. viridans* y *Staph. epidermidis* y 1 *Stenotrophomonas maltophilia*.

. En el grupo de pacientes tratados con la pauta de ceftriaxona y amikacina por aislarse : 1 *S. viridans*, 3 *Staph. epidermidis* y 1 aislamiento polimicrobiano por *S. viridans* y *Staph. hominis*.

d.2) En el 5.6% (13/231) por aparecer sintomatología clínica durante la evolución del episodio que hizo recomendable cambiar la pauta antibiótica:

. En el grupo tratado con ceftazidima y amikacina, por aparecer en un paciente clínica de tiflitis y en otro, celulitis en la zona del port-a-cath.

. En el grupo tratado con ceftazidima, amikacina y teicoplanina, por aparición de: neumonía, en 3 pacientes; fiebre recurrente, en 2; y tiflitis y celulitis con probable osteomielitis en una zona biopsiada, en otros 2.

. En el grupo tratado con ceftriaxona y amikacina por presencia de: 1 episodio de fiebre recurrente, 1 celulitis preseptal y 1 celulitis en la zona del port-a-cath.

d.3) En 4.7% (11/231) por dudosa bacteriemia: en 7 casos, al inicio del episodio febril en el grupo tratado con ceftazidima más amikacina (2 por *Diphtheroides* y 5 por *Staph. no epidermidis*) y en los 4 casos restantes, durante la evolución del episodio febril, siendo estos 4 debidos a *Staph. epidermidis* (2, en el grupo tratado con ceftazidima más amikacina y otros 2, en el tratado con ceftriaxona más amikacina).

La mortalidad por causa infecciosa de los episodios febriles con neutropenia en nuestra unidad, durante el período de estudio, fue del 2% (5/240) siendo 2 debidos a infección bacteriana (tiflitis y bacteriemia por *P. aeruginosa*, bacteriemia y "alpha strep shock syndrome" por *S. viridans*, 2 por infección fúngica (1 candidiasis diseminada aguda y 1 aspergilosis pulmonar) y 1 por neumonía por *Mycobacterium avium intracellulare*.

## IV.6. FACTORES PREDICTORES DE INFECCION.

### IV.6.1. DE BACTERIEMIA Y/O INFECCION FUNGICA GRAVE AL INICIO DEL EPISODIO.

Las variables asociadas de forma estadísticamente significativa con la presencia de bacteriemia y/o infección fúngica grave al inicio del episodio febril fueron: (Tablas XXIX y XXX)

- En los pacientes con leucemia, el no estar en remisión .
- La presencia de NT < 100/mm<sup>3</sup> cuando se analizó excluyendo las bacteriemias debidas a estafilococos coagulasa negativo.
- Haber recibido Ara C a altas dosis en el ciclo quimioterápico previo.

Las otras variables estudiadas con las que no se encontró asociación son: La edad, el sexo, el diagnóstico, la administración de G-CSF, la presencia de mucositis grado III-IV, la candidiasis orofaríngea y la presencia de catéter central.

VARIABLES	BACTERIEMIA O INF. FUNGICA			NO BACTERIEMIA NI INF. FUNGICA			$x_1-x_2$ IC95%	p
	n	$x_1$	DS	n	$x_2$	DS		
EDAD	49	6.6	4.3	191	7.3	3.8	-0.6	0.2
NT inicio	49	96.4	138.2	191	142.1	149.9	-45.7	<0.05
NT inicio	35*	78.8*	137.5*	205&	141&	148.5&	-62.1	<0.05

TABLA XXIX . Estimación de la asociación estadística entre la edad y los neutrófilos totales al inicio del episodio febril con la presencia de bacteriemia y/o infección fúngica grave. Test de Mann-Whitney.

\* Episodios con bacteriemia y/o infección fúngica al diagnóstico, excluidos los estafilococos coagulasa negativos.

& Episodios que cursaron sin bacteriemia (salvo la debida a estafilococos coagulasa negativo) y sin infección fúngica .

VARIABLE	NºCASOS CON BACTERIEMIA O INF.FUNGI-CA	Nº CASOS SIN BACTERIEMIA NI INF. FUNGI-CA	OR	IC 95%	p
EDAD > = 1 año < 1 año	43 6	178 13	1 1.9	0.6-5.8	0.2
EDAD > = 11años 6-10 " 0-5 "	9 14 26	46 76 69			0.1
DIAGNOSTICO Tumor sólido Leucemia/linfoma	8 41	58 133	1 2.23	0.93-5.5	0.07
LEUCEMIA Remisión No Remisión	19 16	59 19	1 2.6	1.04-6.62	0.04
CATETER No Si	5 44	24 167	1 1.26	0.43-4	0.83
G-CSF PREVIO Si No	15 34	86 105	1 1.86	0.91-3.84	0.09
ARAC PREVIO No Sí	29 20	164 27	1 4.19	1.96-8.95	< 0.05
MUCOSITIS 0-I-II III-IV	29 20	107 84	1 0.8	0.4-1.7	0.8
FROTIS HONGOS Negativo Positivo	42 7	48 5	1 1.6	0.4-6.3	0.65
NT inicio > = 100/mm3 < 100/mm3	17 32	94 97	1 1.8	0.91-3.69	0.09
NT inicio > = 100/mm3 < 100/mm3	7* 28*	104& 101&	1 4.04	1.5-10.6	< 0.05

TABLA XXX. Estimación del grado de asociación estadística mediante la OR de distintas variables y la presencia de bacteriemia y/o infección fúngica, al inicio del episodio febril.

\* episodios con bacteriemia y/o infección fúngica al diagnóstico, excluidos los estafilococos coagulasa negativos. & episodios sin bacteriemia (salvo la debida a estafilococos coagulasa negativo) y sin infección fúngica .

#### **IV.6.2. DE BACTERIEMIA POR STREPTOCOCCUS VIRIDANS**

Las variables asociadas de forma estadísticamente significativa con la presencia de bacteriemia por *S. viridans* al inicio del episodio febril fueron las mismas que para la presencia de bacteriemia y/o infección fúngica , comentadas anteriormente , resultando además factores de riesgo la presencia de mucositis grado III-IV y la infección orofaríngea por *herpes simplex* . (Tabla XXXI)

VARIABLE	NºCASOS BACTERIEMIA S. VIRIDANS	Nº CASOS SIN BACTERIEMIA S. VIRIDANS	OR	IC 95%	p
EDAD > = 1 año < 1 año	12 1	209 18	1 0.97	0.13-7.06	1
EDAD > = 11 años 6-10 " 0-5 "	4 4 5	51 86 90			0.1
DIAGNOSTICO Tumor sólido Leucemia/linfoma	1 12	65 162	1 4.81	0.63-101	0.1
LEUCEMIA Remisión No Remisión	4 9	74 26	1 5.48	1.3-23.8	<0.05
CATETER No Si	4 9	25 202	1 0.28	0.07-1.17	0.09
G-CSF PREVIO Si No	2 11	99 128	1 4.25	0.8-28.4	0.08
ARAC PREVIO No Sí	6 7	185 40	1 5.29	1.5-18.9	< 0.05
MUCOSITIS 0-I-II III-IV	3 10	133 94	1 4.72	1.1-22.2	<0.05
NT inicio > = 100/mm <sup>3</sup> < 100/mm <sup>3</sup>	1 12	110 117	1 11.3	1.49-236	<0.05
CULTIVO HERPES S. Negativo Positivo	3 10	48 33	1 4.85 2.8	1.1-24.2	< 0.05

TABLA XXXI. Estimación del grado de asociación estadística mediante la OR de distintas variables y la presencia de bacteriemia por *S. viridans* al inicio del episodio febril.

#### **IV.6.3. DE BACTERIEMIA Y/O INFECCION FUNGICA DURANTE LA EVOLUCION.**

Las variables asociadas de forma estadísticamente significativa con la presencia de bacteriemia y/o infección fúngica grave (incluidas las 13 infecciones documentadas microbiológicamente y las 3 probables candidiasis diseminadas crónicas, durante la evolución del episodio febril fueron: (Tabla XXXII, XXXIII y XXXIV)

- a) Padecer leucemia o linfoma.
- b) En pacientes con leucemia aguda, el no estar en remisión completa.
- c) Haber tenido bacteriemia y/o infección fúngica grave al inicio del episodio.
- d) Presentar una cifra de neutrófilos totales menor de 500/ mm<sup>3</sup> en el 7<sup>o</sup>-8<sup>o</sup> día.
- e) No presentar recuperación medular al 7<sup>o</sup>-8<sup>o</sup> día.

Las otras variables estudiadas con las que no se encontró asociación fueron: la edad, el sexo, la presencia de catéter central, la administración de G-CSF, la administración de Ara C en el ciclo quimioterápico previo y la presencia de mucositis grado III-IV.

VARIABLES	BACTERIEMIA Y/O INF. FUNGICA			NO BACTERIEMIA NI INF. FUNGICA			X <sub>1</sub> -X <sub>2</sub> IC 95%	P
	n	x <sub>1</sub>	DS	n	x <sub>2</sub>	DS		
EDAD	16	7.7	4.5	224	7	3.9	0.7	0.5
NT inicio	16	84.5	128.3	224	137.6	149.7	-53.4	<0.05
NT 3-4º día	16	224.7	777.8	189	874.9	1826.6	-650.2	<0.05
NT 7-8º día	16	137	231.4	202	2887.2	3311.8	-2750.2	<0.05
Recuperación al 3-4º día	16	137.3	717.3	189	736	1812.5	-598.6	<0.05
Recuperación al 7-8º día	16	67	269.2	202	2751.7	3306.5	-2684.7	<0.05

TABLA XXXII .Estimación de la asociación estadística entre la edad, la neutropenia y la recuperación medular, con la aparición de bacteriemia y/o infección fúngica durante la evolución. Test de Mann-Whitney.

VARIABLE	Nº CASOS CON BACTERIEMIA Y/O INF. FUNGICA	Nº CASOS SIN BACTERIEMIA NI INF. FUNGICA	OR	IC 95%	p
NT inicio > = 100/mm <sup>3</sup> < 100/mm <sup>3</sup>	4 12	107 117	1 2.7	0.79-10.4	0.1
NT día 3-4º > = 500/mm <sup>3</sup> < 500/mm <sup>3</sup>	2 14	69 120	1 4.03	0.8-26.4	0.09
NT día 7-8º > = 500/mm <sup>3</sup> < 500/mm <sup>3</sup>	3 13	153 49	1 13.5	3.4-62.1	<0.05
Recuperación al 3-4º día NT > = 500/mm <sup>3</sup> NT < 500/mm <sup>3</sup>	3 13	48 141	1 1.48	0.37-6.8	0.7
Recuperación al 7-8º día NT > = 500/mm <sup>3</sup> NT < 500/mm <sup>3</sup>	1 15	140 62	1 33.8	5.37-840	<0.05

TABLA XXXIII. Estimación del grado de asociación estadística mediante la OR de la neutropenia y la presencia de bacteriemia y/o infección fúngica durante la evolución del episodio febril.

VARIABLE	Nº CASOS CON BAC- TERIEMIA Y/O INF. FUNGICA	Nº CASOS SIN BACTE- RIEMIA NI INF. FUNGI- CA	OR	IC 95%	p
EDAD >= 1 año < 1 año	13 3	208 16	1 3	0.6-13	0.1
EDAD >= 11 años 6-10 " 0-5 "	3 5 8	52 85 87			0.9
DIAGNOSTICO Tumor sólido Leucemia/linfoma	0 16	66 158	1 6	0.8-126.9	< 0.05
LEUCEMIA Remisión No remisión	4 8	74 26	1 0.18	0.04-0.7	< 0.05
CATETER No Si	1 15	28 196	1 2.1	0.28-45	0.7
G-CSF Si No	7 9	94 130	1 0.9	0.31-2.8	0.9
ARAC PREVIO No Si	10 6	183 41	1 2.6	0.8-8.6	0.09
MUCOSITIS 0-I-II III-IV	9 7	127 97	1 1.02	0.33-3.1	0.8
BACTERIEMIA Y/O INF. FUNGICA PREVIA No Si	9 7	182 42	1 3.37	1.06-10.6	< 0.05

TABLA XXXIV. Estimación del grado de asociación estadística mediante la OR de distintas variables y la presencia de bacteriemia y/o infección fúngica durante la evolución del episodio febril.

## **DISCUSSION**

## V. DISCUSION :

Los **episodios de fiebre y neutropenia** constituyen una de las complicaciones más frecuentes entre los pacientes oncológicos. En este estudio, el 52.5% de los pacientes en tratamiento, presentaron uno o más episodios. La incidencia ha sido superior a la descrita en otras series (Pizzo, 1982) en que fue de un 33% (1); posiblemente esta mayor incidencia haya sido debida al uso de quimioterapia más intensiva, ya que la tendencia actual es a emplear altas dosis de quimioterapia con/sin apoyo de progenitores hematopoyéticos para aumentar el efecto antitumoral (137).

Los pacientes con leucemia o linfoma fueron los que padecieron mayor número de episodios. Todos los afectos de LLA-B, LNH-B y LNLA presentaron como mínimo, un episodio febril. La incidencia entre los diagnosticados de tumores sólidos fue mucho más baja, en torno al 25%. Esto es debido a que los tratamientos para la leucemia y el linfoma son más mielosupresores y además, a la alteración de los mecanismos de defensa frente a la infección derivados de la propia leucemia (10).

Como se refleja en los resultados, la **clasificación etiológica** de los episodios febriles ha sido: el 52%, fiebres inexplicadas; el 22.9%, infecciones microbiológicamente documentadas (el 18% de ellas, bacteriemias); el 17%, infecciones clínicamente documentadas y un 7.8%, infecciones dudosas y no encuadrables en los grupos anteriores. Similar a la descrita en distintos ensayos de la EORTC (11,12,96).

Los dos aspectos característicos de la infección en estos pacientes son: su poca expresividad clínica, que ha quedado confirmada en nuestro estudio, pues en un 52% no se evidenció foco clínico ni se aisló ningún germen y, la alta incidencia de bacteriemia con la que se asocian, que llegó a ser del 18%.

Habitualmente, en un 40-50% de los episodios de fiebre y neutropenia **no se encuentra la causa de la fiebre** (11,12,80,83,96). Estos episodios febriles son en buena parte debidos a bacteriemias no detectadas; puesto que desde la instauración del tratamiento antibiótico empírico precoz, la mortalidad global en el grupo de pacientes con fiebre de etiología no filiada, disminuyó (4). Otro porcentaje se cree debido a que la propia neutropenia condicione liberación de citokinas que produzca aumento de la temperatura corporal. En este sentido, en la actualidad se están intentando mejorar los tests diagnósticos y se está investigando el papel de las citokinas, en concreto de la IL6, durante los episodios de fiebre y neutropenia (138). Se han desarrollado nuevos métodos para la detección de bacteriemias como el de lisis-centrifugación que ha hecho posible aumentar los aislamientos de Mycobacterias y hongos (139); se está avanzando en el diagnóstico de la infección viral (140) y han aparecido nuevos métodos de imagen como el I<sup>111</sup> unido a IgG capaz de detectar zonas de inflamación en situaciones de neutropenia (141).

El grupo de pacientes con **infecciones clínicamente documentadas** representaron un 17% del total. Los síntomas y signos predominantes fueron los del tracto respiratorio (53.6%), seguidos de los del aparato digestivo (39%) y los cutáneos (7.3%). Al igual que en otras series (79,80) la clínica del tracto respiratorio ha sido la predominante y en concreto dentro de ella, la del tracto respiratorio superior en forma de rinofaringitis que llegó a representar el 36.5% de las infecciones clínicamente documentadas. La rinofaringitis suele ser de origen viral; el avance en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones virales hará posible en el futuro un manejo diferente de este grupo de pacientes (140). La siguiente manifestación por orden de frecuencia, ha sido la gastrointestinal: la diarrea apareció en el 31.7%, pero ésta puede ser simplemente efecto secundario de la quimioterapia, de ahí que no podamos saber hasta qué punto constituyó en realidad el foco clínico de la fiebre. Hubo 3 casos de tiflitis (2 dudosos, con clínica sugestiva pero ecografía normal y una verdadera, en la que se objetivó claramente engrosamiento del ciego). La tercera manifestación

clínica por orden de frecuencia fue la cutánea en forma de celulitis del port-a-cath.

La **mucositis** no ha sido considerada foco clínico de infección en este estudio puesto que casi siempre es efecto secundario de la quimioterapia, aunque es conocida su importancia en relación con la infección. Puede sobreinfectarse por hongos, favorecer la reactivación del herpes simplex y contribuir a la aparición de bacteriemia (22,77,140). La incidencia de mucositis oral grado III-IV fue elevada, apareció: en un 43.3%; se evidenció cultivo positivo para herpes simplex en el 57.4% y el 78% de los casos tuvieron 2 o más infecciones documentadas por *herpes simplex*. En los pacientes del estudio, no se efectuó profilaxis sistemáticamente sino que se trataron en caso de cultivo viral positivo. Dado que el índice de recurrencias fue de un 78%, actualmente reciben profilaxis con aciclovir los pacientes sometidos a quimioterapia que condicione mucositis grave, si previamente han tenido un cultivo positivo frente a herpes; puesto que está demostrado que la profilaxis es eficaz para disminuir el número de reactivaciones. Pero sólo debe emplearse en pacientes seleccionados ya que su uso de forma sistemática contribuye a aumentar la resistencia antiviral (141).

En los estudios de la EORTC (79) las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las orofaríngeas (25%) seguidas de las respiratorias (25%) y las cutáneas (15%). Las manifestaciones digestivas representaron un 5%. La distribución, por orden de frecuencia, de las manifestaciones clínicas en los pacientes de nuestro estudio es similar a la de la EORTC.

Las infecciones **microbiológicamente documentadas**, es decir, aquellas en las que se identificó un germen responsable de infección a partir de los cultivos realizados en las primeras 72 horas, representaron el 22.9% del total de los episodios febriles. De ellas, el 18% fueron bacteriemias y sólo en el 30.4%, similar a lo descrito en otras series, hubo sintomatología clínica acompañante (8,26).

Dentro de las bacteriemias, los gérmenes gram positivos fueron los aislamientos predominantes al igual que en los últimos ensayos de la EORTC (12,96) y del MSKCC (42). En nuestro estudio, las bacterias gram positivas representaron el 75% del total de las bacteriemias únicas; cifra superior a las del ensayo V y VIII de la EORTC en que representaron alrededor de un 60%. Estafilococo coagulasa negativo fue el germen más frecuente (el 48.4% del total de bacteriemias únicas por gram positivos), seguido de *Streptococcus viridans* que constituyó el 33.3%. El resto de los aislamientos fueron: 3 *Streptococcus pneumoniae*, 2 *Enterococcus faecalis* y 1 *Staphylococcus aureus*. El enterococo hasta hace unos años era un germen que producía bacteriemia con poca frecuencia en los pacientes oncológicos neutropénicos, pero su incidencia ha empezado a cobrar relevancia, representando en algunas series alrededor del 3% de los aislamientos (25,96). Hubo sólo dos bacteriemias polimicrobianas, ambas debidas a gram positivos, estafilococo coagulasa negativo y *Streptococcus viridans* fueron los microorganismos aislados.

En cuanto a la distribución por frecuencia de los gram positivos en los últimos ensayos de la EORTC (12,96) los estafilococos coagulasa negativos han representado un 36% y los estreptococos viridans, un 32-41% del total de gram positivos. El aumento de gérmenes gram positivos y en concreto de estafilococo coagulasa negativo en este estudio respecto a los de la EORTC, probablemente se explique por el elevado porcentaje de pacientes con port-a-cath (88% en nuestro estudio, vs 77% en el ensayo V de la EORTC). Un problema importante respecto a la interpretación de las bacteriemias por estafilococo coagulasa negativo es que al tratarse de un germen de la flora cutánea, se precisan dos hemocultivos positivos para considerar que se trata de una bacteriemia verdadera. El porcentaje de bacteriemias dudosas por estafilococos coagulasa negativos en este estudio fue del 7.5%. Una técnica correcta de recogida de hemocultivos es fundamental de cara a conocer la verdadera incidencia de bacteriemia por estafilococos, para que la política antibiótica sea lo más adecuada posible.

La incidencia de *S. viridans* fue elevada pero similar a la descrita en los últimos ensayos de la EORTC (12,83,96). Los pacientes de este estudio tenían "a priori" riesgo de padecer bacteriemia por *S. viridans*, ya que de los factores predisponentes descritos por Elting y col. (23) en el 19.6% de los pacientes se había administrado citarabina a altas dosis en el ciclo quimioterápico previo, el 53.75% presentó NT < 100/mm<sup>3</sup>, el 43% tuvo mucositis grave y todos estaban recibiendo profilaxis con TMP-SMX. Es de destacar que de los 13 *S. viridans* identificados, en 2 pacientes se aislaron de forma recurrente durante 3 episodios de fiebre y neutropenia. Ambos padecían una LNLA, en los 6 episodios tuvieron factores de riesgo asociados a bacteriemia por *S. viridans*. Pero la recurrencia es un hecho a considerar porque puede deberse a una predisposición especial en determinados pacientes. En el trabajo de Richard y col.(21) en el que se demuestra que las bacteriemias por *S. viridans* proceden de bacterias que están colonizando la mucosa oral, se sugiere que algunas especies pueden tener una forma de virulencia especial que favorezca su paso a la sangre. Los pacientes colonizados por este tipo de bacterias podrían tener predisposición especial a padecer bacteriemias y en ellos, sería fundamental la profilaxis (21,144,145). Otro aspecto a resaltar de este germen es que fue uno de los que más se acompañó de sintomatología, de los 13 aislamientos presentaron: tres pacientes, clínica de sepsis; dos, diarrea y uno "alpha strep shock syndrome".

Los **gram negativos** representaron el 25% del total de las bacteriemias únicas. *E.coli* fue el aislamiento predominante representando el 36.3% de los gram negativos aislados, seguido por *Pseudomonas aeruginosa* que representó el 27.2%. En dos de los cuatro pacientes con bacteriemia secundaria a *E.Coli* el foco de la bacteriemia fue urinario (se aisló *E.Coli* concomitante en la orina). De los tres pacientes en que se aisló *Pseudomonas aeruginosa*: los tres cursaron con clínica de tiflitis; uno de ellos fue intervenido por perforación intestinal, la *Pseudomonas* adquirió resistencia intratratamiento a betalactámicos por posible inducción de betalactamasas y al final, el paciente falleció. *Klebsiella sp* sólo se aisló en una ocasión y se aislaron otros gram negativos que en estudios actuales

se ha visto que van aumentando en frecuencia (26) como *Enterobacter cloacae*, aislado en dos ocasiones y *Stenotrophomonas maltophilia*, en una ocasión.

Respecto a las infecciones fúngicas, en las primeras 72 horas del episodio febril objetivamos 5 candidemias.

La infección fúngica fue el tipo de infección predominante pasadas las primeras 72 horas. Hubo cinco candidemias, una aspergilosis pulmonar y cuatro candidiasis diseminadas crónicas. El diagnóstico de candidiasis diseminada crónica sólo se confirmó microbiológicamente en una ocasión, los otros tres casos se consideraron "probables" por la clínica y las imágenes ecográficas en hígado y bazo más un aislamiento positivo, aunque no concluyente, para candida; ésta se aisló a partir de muestras de lavado bronquial y orina, por lo que pudo ser un contaminante. El diagnóstico de infección fúngica es difícil, la rentabilidad de los cultivos es baja, menos de un 50% de los pacientes con candidiasis diseminada tienen hemocultivos positivos (146), de ahí que se esté investigando la utilidad de nuevas técnicas de detección rápida de antígenos y anticuerpos frente a hongos. Por ahora, la única técnica de detección de antígenos que tiene valor es la determinación de antígeno de cryptococcus mediante aglutinación en látex, pero este patógeno es poco común en los episodios de fiebre y neutropenia. (146-151)

La incidencia global de infección fúngica en este estudio fue del 5.7%, similar a la descrita en otros estudios (11). El aislamiento predominante fue *Candida albicans* seguida de *Candida parapsilosis*. No se detectó ninguna especie de *C. albicans*, del tipo *C. krusei* y *C. glabrata* resistentes al fluconazol, que están empezando a ser causa de infección en centros en que emplean el fluconazol de forma profiláctica (118). Los pacientes de este estudio recibieron nistatina como profilaxis antifúngica y fluconazol como tratamiento en las candidiasis orofaríngeas.

La instauración de antibioticoterapia y tratamiento antifúngico precoz ha conseguido disminuir la mortalidad de los episodios de fiebre y neutropenia (4) pero el empleo de tratamiento empírico de amplio espectro lleva asociado el

aumento de las resistencias antibióticas. Desde 1970, en que se constató la necesidad de la instauración del tratamiento empírico precoz, se han publicado muchos artículos en relación con cuál sería el más adecuado. La conclusión es que con ciertas ventajas o inconvenientes de uno, respecto al otro, tanto un betalactámico antipseudomonas más un aminoglucósido, la combinación de dos betalactámicos, la monoterapia con ceftazidima o carbapenem o, la vancomicina más aminoglucósido más penicilina antipseudomonas o ceftazidima, son adecuados. El conocimiento de los gérmenes infectantes y su perfil de sensibilidad antibiótica de cada unidad es lo que permitirá el establecimiento del régimen antibiótico empírico más correcto.

Respecto a la **sensibilidad antibiótica** de los gérmenes aislados:

. Los **gram negativos** fueron sensibles en el 100% de los casos a los aminoglucósidos (amikacina y gentamicina); a ceftazidima y ciprofloxacina en el 91% ; a imipenem, en el 90% y a ceftriaxona, en el 72.7%. El antibiótico de las pautas empíricas habituales que resultó menos adecuado fue la piperacilina, la sensibilidad de los aislamientos fue del 63.6%; los 4 *E. coli* aislados fueron resistentes. La resistencia al TMP-SMX, empleado como pauta de profilaxis antibiótica fue elevada, de un 72.7%. Estos datos a pesar del escaso número de aislamientos guardan relación con las cifras de sensibilidad antibiótica facilitadas por el servicio de microbiología de nuestro hospital, obtenidas del análisis de todos los gram negativos aislados durante el período de enero 95 a junio 95 (Anexo I).

En vista de estos resultados puede decirse que en el hospital y en concreto en nuestra unidad, entre los gram negativos no existe alto índice de resistencia a cefalosporinas de 3ª generación en especial a ceftazidima, aminoglucósidos, quinolonas, ni a imipenem y, por tanto, cualquiera de las pautas: imipenem, ciprofloxacina, ceftazidima más/menos aminoglucósido sería válida. De todas, la pauta empírica más correcta para cubrir los gérmenes gram negativos consideramos que es ceftazidima más amikacina. dado que ya la llevamos empleando desde hace 4 años y a pesar de su uso, no se han producido

resistencias antibióticas. No hay indicación para usar imipenem ya que no se ha aislado ningún anaerobio y ya que nuestros pacientes son niños, la ciprofloxacina no es recomendable por su probable efecto sobre el cartílago de crecimiento (109) aunque ya está comenzando a emplearse en niños (152).

. Respecto a la **sensibilidad antibiótica de los gérmenes gram positivos:**

Los estafilococos coagulasa negativos fueron resistentes o con resistencia moderada a meticilina y por tanto, al resto de los betalactámicos y carbapenems en un 65.2%; a amikacina, en un 30.4%; a ciprofloxacina sólo en un 4% aunque con resistencia moderada en un 13%; a TMP-SMX hubo alto índice de resistencias, fueron resistentes el 82.6% . Frente a glicopéptidos, fueron sensibles el 100%. La sensibilidad antibiótica de los estafilococos coagulasa negativos aislados desde enero 1995 a junio 1995 de todas las unidades del hospital facilitados por el servicio de microbiología aparecen en el anexo II y III. La resistencia de los estafilococos aislados en nuestra unidad fue discretamente superior para meticilina, aminoglucósidos y sobre todo, para el TMP-SMX a la de los obtenidos en el conjunto del hospital. Respecto a otros trabajos como el de Bouza y col. publicado en 1988 (48), la incidencia de estafilococos coagulasa negativos meticilin-resistentes ha sido más elevada en este hospital (52% versus 32%). En el ensayo V de la EORTC (96) fueron meticilin-resistentes, el 57%.

En este estudio sólo se aisló un estafilococo coagulasa positivo que fue meticilin-resistente. La incidencia de *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente en el hospital en el período estudiado de enero 95 a junio 95 fue elevada, de un 26%, debido a una epidemia nosocomial en esa época. En la serie de Bouza fue del 1.5% (48). En el ensayo V de la EORTC (96), de un 5%.

Los *Streptococcus viridans* fueron sensibles a penicilina en un 84.6% y a cefotaxima en un 92.3% en este estudio, lo cual se corresponde con la sensibilidad del conjunto de los aislados en nuestro hospital (Anexo II). Están comenzando a aparecer cepas resistentes a penicilina, aunque todavía no existe resistencia a alto nivel (la CMI más alta fue de 2 microg/ml). El 90.9% fueron

sensibles a imipenem y el 100% a glicopéptidos. En el ensayo V de la EORTC (96) el 78% de los *S. viridans* fueron sensibles a penicilina; el 13%, moderadamente sensibles y el 9%, resistentes.

De los neumococos: dos tuvieron resistencia intermedia a penicilina y los tres fueron sensibles a cefotaxima y a glicopéptidos. En nuestro hospital, la resistencia del neumococo a penicilina en niños es muy elevada, de un 58% (9% altamente resistente, con una CMI  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  y un 49%, con resistencia intermedia) según el estudio efectuado por Ramos y col. a partir de neumococos aislados en sangre en los últimos 6 años (153).

Los dos enterococos aislados presentaron resistencia intermedia a ampicilina y fueron sensibles a estreptomicina, gentamicina y amikacina. Del conjunto de *Enterococcus faecalis* aislados en nuestro hospital ninguno fue sensible a ampicilina, el 98% presentaron resistencia intermedia y el resto fueron resistentes; el 50% fueron resistentes a aminoglucósidos y el 100%, sensibles a aminoglucósidos. (Anexos II y III)

Con respecto a la cobertura frente a gérmenes gram positivos : Las pautas antibióticas empíricas clásicas (ceftazidima más amikacina, ceftriaxona más amikacina, ciprofloxacina o imipenem) no ofrecen in vitro una cobertura adecuada (96). La administración del glicopéptido es necesaria si se quieren cubrir adecuadamente.

A la vista de los gérmenes responsables de bacteriemia y de sus perfiles de sensibilidad antibiótica, podemos afirmar que de las pautas antibióticas empíricas "más adecuadas" in vitro" en este estudio han sido ceftazidima más/menos aminoglucósido y vancomicina o teicoplanina; o bien, imipenem más vancomicina o teicoplanina.

Los regímenes antibióticos empíricos empleados durante el período de estudio han sido: ceftriaxona más amikacina; ceftazidima más amikacina ; y ceftazidima, amikacina más teicoplanina. Cambiamos de régimen antibiótico

ante el aislamiento de gérmenes que no habían sido cubiertos correctamente con la pauta empírica y que se asociaron a mortalidad. Con la primera pauta ceftriaxona, amikacina y además metronidazol falleció un paciente con tiflitis y bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. La *P.aeruginosa* era resistente a ceftriaxona. A las 48 horas de iniciado el episodio febril tuvo que ser intervenido por perforación intestinal. Tras conocerse el resultado del cultivo se sustituyó ceftriaxona por ceftazidima, a pesar de ello la evolución fue desfavorable, falleciendo 3 días después. La *P. aeruginosa* que al principio era sensible a la ceftazidima, adquirió resistencia intratratamiento a betalactámicos. Este paciente podría haber evolucionado mal aunque de entrada se hubiese administrado ceftazidima, ya que durante el tratamiento la *Pseudomonas* se hizo resistente, pero a raíz de este caso preferimos cambiar la pauta empírica y sustituímos ceftriaxona por ceftazidima. Con esta nueva pauta, ceftazidima más amikacina, falleció otra paciente por bacteriemia debida a *S. viridans* y "alpha strep shock syndrome". El que observásemos alta incidencia de gérmenes gram positivos (70%) y de ellos un 30% de *S. viridans* nos llevó a añadir el glicopéptido a la pauta empírica como en otras unidades.

De los regímenes administrados, evaluamos las ventajas e inconvenientes de la administración de ceftazidima más amikacina (CA) frente a ceftazidima, amikacina y teicoplanina (CAT). De las dos, la pauta con el glicopéptido (CAT) tuvo un porcentaje de éxito terapéutico superior (89.3% con CAT versus 71.1% con CA,  $p < 0.05$ ). Fue mejor CAT, ya que su cobertura es más amplia y por tanto, fue preciso modificarla en menor número de casos; no falleció ningún paciente tratado con esta pauta, frente a uno ya comentado tratado con CA y, no hubo ninguna sobreinfección bacteriana frente a 5 por *Staph. epidermidis*. De todos modos, los conceptos sobre la valoración de la respuesta terapéutica están cambiando. En contraste con los criterios de la EORTC, que son los que nosotros hemos seguido, en que el éxito del tratamiento empírico se considera que es conseguir que el paciente vuelva a estar afebril y que se resuelvan los síntomas y signos de infección sin añadir otros antibióticos, para el NCI lo

importante es fundamentalmente la supervivencia del paciente. El NCI a las modificaciones del tratamiento antibiótico, si al final el paciente evoluciona bien, no las considera fracaso terapéutico sino éxito terapéutico con modificación de la pauta empírica (88). Dentro de la categoría de éxito terapéutico distingue dos grupos: éxito con y sin modificación, según haya sido o no, preciso modificar la pauta antibiótica empírica. Analizado según el concepto del NCI, no habría habido diferencias estadísticamente significativas entre la pauta con y sin glicopéptido. En el estudio de Karp y col (98) se observó diferencias en cuanto a la duración de la fiebre y la necesidad de administrar anfotericina B empírica por fiebre persistente o recurrente entre los pacientes tratados con o sin glicopéptido; en este estudio, no se observaron diferencias. Por otra parte en cuanto a toxicidad, no observamos toxicidad significativa con ninguna de las dos pautas.

La inclusión dentro del tratamiento antibiótico empírico inicial del glicopéptido es un tema muy debatido. Debido al aumento demostrado de los gérmenes gram positivos, muchos de los cuales son resistentes a la mayoría de los betalactámicos así como a los aminoglucósidos, hay quien defiende su inclusión dentro del régimen empírico como Karp (98) y Shenep (99). Sin embargo, ni el INC (97), ni la EORTC (96) lo recomiendan, pues no se ha demostrado aumento de la morbilidad por retraso de su administración una vez confirmada la infección. En el ensayo V de la EORTC (96) se valoró la inclusión o no de vancomicina (V) en el régimen empírico junto a ceftazidima y amikacina (CA). Fue un estudio prospectivo, randomizado que incluyó un total de 747 episodios. Los resultados fueron: CAV más eficaz de forma estadísticamente significativa que CA en las bacteriemias únicas frente a gram positivos (43% CA vs 72% CAV,  $p=0.001$ ) y en las infecciones clínicamente documentadas (55% CA vs 75% CAV,  $p=0.009$ ); no diferencias en cuanto a la duración de la fiebre ni respecto a la necesidad de administración de anfotericina B empírica entre ambos grupos; incidencia de sobreinfección por gram positivos inferior en el grupo tratado con CAV que CA. No hubo muertes por gram positivos en las primeras

72 horas con ninguno de los dos regímenes. Por todo lo anterior, se concluyó que ya que la morbilidad derivada de los gram positivos fue baja no se consideraba preciso añadir glicopéptido; sin embargo, sería recomendable en centros en que la bacteriemia fuese fundamentalmente por gram positivos y hubiese elevada incidencia de *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente y además, siempre que el paciente estuviera clínicamente mal o tuviera signos de infección del catéter.

En este estudio los resultados con el régimen con/sin glicopéptido fueron similares a los del ensayo V de la EORTC por lo que no habría indicación de incluir el glicopéptido en todos los casos. Pero ya que la mortalidad debida a *S. viridans* es considerable, de un 10-15% (21) consideramos que en pacientes con factores de riesgo de bacteriemia por *S. viridans* estaría indicada la inclusión del glicopéptido.

En conjunto, los **resultados** del protocolo diagnóstico-terapéutico empleado en nuestra unidad durante estos cinco años han sido buenos. La mortalidad global, por causa infecciosa, ha sido de un 2% similar a la descrita en otros estudios (4). Fallecieron un total de cinco pacientes. De ellos, dos por infección bacteriana (uno, por tiflitis y bacteriemia por *P. aeruginosa* y otro, por bacteriemia por *S. viridans*. De los tres restantes: dos, por infección fúngica ( candidiasis diseminada aguda y Aspergilosis pulmonar, respectivamente) y el otro, por neumonía debida a *Mycobacterium avium intracellulare*.

La mortalidad actual de los episodios de fiebre y neutropenia es de un 2 a un 5% (4). Esta se ha conseguido disminuir gracias al empleo precoz de antibióticos de amplio espectro. Pero actualmente, se tiende a tratar de forma más selectiva, diferenciando entre **pacientes con alto y bajo riesgo de infección grave**. Hay grupos que proponen seguir tratando a los pacientes de alto riesgo como se venían tratando hasta ahora a todos (ingresados y con tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro) y, a los de bajo riesgo, de forma domiciliaria (123-128). Por ello, se están intentando buscar factores de riesgo que permitan clasificar los pacientes de forma adecuada, pero hasta el

momento hay pocos estudios publicados. Talcott y col (129) identificaron como factores de riesgo asociados a padecer infección grave, los siguientes: el cáncer no controlado, la presencia de factores de comorbilidad (hipotensión, fallo respiratorio, etc...) y el que la fiebre hubiese aparecido estando en el hospital. Buchanan basándose en los factores establecidos por Talcott y en su propia experiencia, añadió a los de Talcott: la edad menor de 12 meses, el que hiciera menos de 10 días que hubiesen recibido la quimioterapia y el presentar síntomas asociados (mucositis, diarrea, celulitis o neumonía) (131). El estudio con mejor diseño estadístico es el de la EORTC (137), en él resultaron factores predictores de bacteriemia, en estudio multivariante: estar con profilaxis antifúngica, tener neutropenia prolongada antes del inicio de la fiebre, la trombopenia, la fiebre elevada, la presencia de shock y de signos de localización de infección; pero se concluyó que hacían falta más estudios porque con estos factores, sólo se detectaba un pequeño grupo con bajo riesgo de bacteriemia. En nuestro estudio, los factores asociados con mayor incidencia de bacteriemia e infección fúngica al inicio del episodio han sido: dentro de los pacientes leucémicos, el no estar en remisión completa; el haber recibido citarabina a altas dosis en el ciclo quimioterápico previo y la presencia de neutropenia severa ( $NT < 100/mm^3$ ). Y en concreto, los factores asociados a bacteriemia por *S. viridans* fueron los descritos previamente más la mucositis grado III-IV y el presentar infección orofaríngea por *herpes simplex*. No pudimos hacer estudios multivariantes debido al escaso número de episodios con bacteriemia e infección fúngica. En el estudio de ELting y col.(23) los factores predictores en un estudio multivariante de bacteriemia por *S. viridans* fueron: la profilaxis con fluorquinolonas o TMP-SMZ, el uso de antiácidos o antihistamínicos H2 ,la mucositis grave y la neutropenia profunda. En el estudio de Richard y col. (21) resultaron mediante análisis multivariante factores de riesgo: la mucositis oral grave y haber recibido AraC a altas dosis en el ciclo quimioterápico previo.

Encontrar factores válidos para establecer grupos de riesgo de infección es fundamental. En este sentido, se está investigando el valor de las citocinas en la predicción de bacteriemia : Steinmetz y col.(138) encontraron elevación de la IL-6, 24 horas antes de la aparición de la fiebre en pacientes que desarrollaron episodios de fiebre y neutropenia; la IL-6 se elevaba aún más el día de la fiebre y su aumento fue superior de forma estadísticamente significativa en pacientes con bacteriemia que en los que fueron diagnosticados de fiebre inexplicada. Steinshamn S y col.(154) encontraron también aumento estadísticamente significativo de la cifra de receptores del TNF (sTNFR-p55 y sTNFR-p75) en pacientes con infección microbiológicamente documentada respecto de aquellos con fiebre inexplicada o infección clínicamente documentada ; pero hacen falta más estudios que prueben el valor de las citocinas en el diagnóstico precoz de la sepsis en neutropénicos.

Los factores predictores de complicaciones infecciosas durante la evolución de los episodios febriles que se asociaron a mayor incidencia de bacteriemia e infección fúngica grave fueron: el padecer leucemia o linfoma, haber presentado bacteriemia y/o infección fúngica grave al inicio del episodio,y no presentar signos de recuperación medular . Buchanan también reconoce la recuperación medular como uno de los factores más importantes de la evolución posterior de los episodios febriles (123,131).

En vista de los gérmenes identificados como causa de infección en los pacientes de esta unidad, de las recomendaciones de la EORTC y de las *tendencias actuales de tratamiento; valorando los factores de riesgo obtenidos en este estudio y por otros grupos, una nueva actitud terapéutica podría ser:*

a) Administrar la pauta antibiótica empírica (ceftazidima, amikacina y teicoplanina) en pacientes con riesgo de bacteriemia por *S. viridans* o en pacientes clínicamente mal o que presenten signos de infección del catéter.

A raíz de los factores de riesgo analizados en este estudio y en otros estudios multicéntricos. Consideramos pacientes con riesgo de bacteriemia por *S. viridans*, aquellos con:

- 1) neutropenia severa (NT < 100/mm<sup>3</sup>).
- 2) mucositis grado III-IV en tratamiento con antiácidos o antihistamínicos H<sub>2</sub>.
- 3) que hayan recibido Ara C a altas dosis en el ciclo quimioterápico previo.

b) Administrar una pauta antibiótica empírica más restringida: ceftazidima más amikacina o ceftazidima sólo (si patología renal) en pacientes sin factores de riesgo de bacteriemia.

c) Alta domiciliaria precoz en los pacientes en que los hemocultivos hayan sido negativos, cuya enfermedad de base no sea leucemia o linfoma, que presenten signos de recuperación medular, cuya enfermedad localizada esté bajo control y que lleven 24 h afebriles. En estos casos, se completaría un mínimo de 7 días de tratamiento antibiótico. Este antibiótico podría ser en función de los estudios de sensibilidad in vitro y por su comodidad de administración: ciprofloxacina en los mayores de 12 años y ceftriaxona en los menores de 12 años. A los menores de 12 años proponemos administrar ceftriaxona por los posibles efectos secundarios sobre el cartílago de crecimiento de las quinolonas (109), si bien estudios recientes no han demostrado ninguna alteración (152).

Con todas estas medidas se restringiría el uso del glicopéptido aunque posiblemente aún se esté sobretratando, pero evitaríamos mortalidad asociada al *S. viridans* que fue el 2º aislamiento más frecuente en este estudio.

Disminuiríamos el número de días de hospitalización lo cual reduciría coste, desarrollo de resistencias antibióticas, incidencia de infección nosocomial y sería beneficioso desde el punto de vista psicológico para los pacientes, sin que pensemos que vaya a aumentar de forma importante la mortalidad.

## **CONCLUSIONES**

## **VI. CONCLUSIONES:**

1. La incidencia de episodios de fiebre y neutropenia en los pacientes oncológicos de nuestro estudio ha sido elevada, pues más de la mitad (el 52.5%) presentaron uno o más episodios.
2. En el 52% de dichos episodios no hubo hallazgos clínicos ni microbiológicos que orientasen sobre la etiología de la fiebre.
3. Bacteriemia e infección fúngica se han asociado, respectivamente, a un 18% y 5% del total de los episodios de fiebre y neutropenia.
4. Los gérmenes gram positivos fueron los principales responsables de bacteriemia, representando el 75% de los aislamientos. *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus viridans* fueron los microorganismos predominantes, representando el 43.3% y el 24.5%, respectivamente, de las bacteriemias.
5. El 100% de los gérmenes gram positivos fue sensible a glicopéptidos.
6. El porcentaje de estafilococos coagulasa negativos resistente a meticilina fue del 65%, similar al descrito en otras series.
7. Hemos observado la aparición de cepas resistentes a penicilina; lo fue el 10% de los *Streptococcus viridans*. Dos neumococos presentaron resistencia intermedia.

8. La sensibilidad antibiótica de los gérmenes gram negativos aislados fue adecuada frente a cefalosporinas de 3ª generación, en especial frente a ceftazidima (sensibilidad del 90%) y aminoglucósidos (sensibilidad del 100%).

9. Hemos encontrado mayor riesgo de que la fiebre sea debida a bacteriemia y/o infección fúngica grave en los siguientes casos: pacientes con procesos linfoma o mieloproliferativos en fase de actividad, con neutropenia severa ( $NT < 100/mm^3$ ), mucositis grave o que hayan recibido citarabina a altas dosis en el ciclo quimioterápico previo. Estos mismos factores, junto con la presencia de mucositis grave e infección orofaríngea por *herpes simplex*, predisponen a mayor incidencia de bacteriemia por *Streptococcus viridans*.

10. La recuperación medular es un parámetro predictor de evolución favorable en los episodios febriles de los pacientes oncológicos neutropénicos.

11. El protocolo seguido en el presente trabajo ha resultado adecuado, pues la mortalidad por causa infecciosa fue de un 2%, no superior a la descrita en otros estudios.

12. Los resultados terapéuticos con y sin adición del glicopéptido a la pauta antibiótica empírica de ceftazidima más amikacina han sido comparables a los de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Ahora bien, dada la escasa morbilidad de las bacteriemias por gram positivos pensamos que resulta cuestionable añadir el glicopéptido de forma empírica en todos los casos.

**ANEXOS**

GERMENES	Caz	Cax	Pi	Ak	Gm	Cp	T/S
E.coli (n= 597)							
S	99.8	99.8	49.25	99.49	100	85.09	68.17
MS			6.37	0.51		0.84	
R	0.17	0.17	44.39			14.07	31.83
P.aeruginosa (n= 116)							
S	90.52	23.28	87.93	96.55	81.9	85.34	4.31
MS	6.03	22.41	9.48	2.59		2.59	
R	3.45	54.31	2.58	0.86	18.1	12.06	95.59
Enterobacter cloacae (n= 33)							
S	69.7	63.64	63.64	93.94	84.85	90.91	87.88
MS		6.06	9.09				
R	30.3	30.3	27.27	6.06	15.15	9.09	12.12
Klebsiella pneumoniae (= 66)							
S	89.39	69.07	46.97	100	62.12	95.45	59.09
MS	7.58	6.06	10.61				
R	3.03	24.25	42.42		37.88	4.55	40.91

ANEXO I. Sensibilidad antibiótica en porcentaje de los gram negativos aislados en el hospital desde enero 95 a junio 95. S= Sensible MS= Moderadamente sensible. R= Resistente.  
Caz= Ceftazidima. Cax= Ceftriaxona. Pi= Piperacilina. Ak= Amikacina.  
Gm= Gentamicina. Cp= Ciprofloxacina. T/S= Trimetoprim-sulfametoxazol.

GERMENES	P	Ox	Cft	Ak	Cp	T/S	Va	Tei
Staph. epidermidis (n=793)								
S		48	82.3	85.6	70	61	99.87	98.6
MS			5	14.3	30		0.13	1.39
R		52	17.6			39		
Staph. aureus (n=304)								
S		89	70.1	78.95	70.39	97.37	100	99.6
MS								
R		11	29.9	21.05	29.61	2.63		0.33
S. viridans (n=14)								
S	85		93	64	93	0	100	100

ANEXO II. Sensibilidad antibiótica en porcentaje de los estafilococos y *S. viridans* aislados en el hospital desde enero a junio 1995. S= Sensible. MS= Moderadamente sensible. R= Resistente. P= Penicilina. Ox= Oxacilina. Cft = Cefotaxima. Ak= Amikacina. Cp= Ciprofloxacina. T/S= Trimetoprim-sulfametoxazol. Va = Vancomicina. Tei= Teicoplanina.

GERMEN	Amp	Ak	Gm	SRT	Cp	T/S	Va	Tei
Enterococcus faecalis (n=217)								
S	0	1.84	48.39	47	46.54	72.81	100	100
MS	97.7							
R	2.3	98.16	51.61	53	53.46	27.19		

ANEXO III. Sensibilidad antibiótica en porcentaje de *E. faecalis* aislados en el hospital desde enero a junio 1995. S= Sensible. MS= Moderadamente sensible. R= Resistente. Amp = Ampicilina. Ak = Amikacina. Gm = Gentamicina. SRT = Estreptomina. T/S = Trimetoprim-sulfametoxazol. Va = Vancomicina. Tei = Teicoplanina.

## **BIBLIOGRAFIA**

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R et al. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61: 153-165.
2. Pizzo PA. Evaluation of fever in the patient with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25 Suppl 2: S9-S16.
3. Klastersky J and EORTC Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. *Acta Oncologica* 1988; 27: 497-502.
4. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Med Clin North Am* 1995; 79: 559-580.
5. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia: Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med.* 1972; 77:707.
6. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Gram positive bacteraemia in granulocytopenic cancer patients: results of a prospective, randomised therapeutic trial. *Eur J Cancer* 1990; 26(5): 569-574.
7. Rubenstein EB, Rolston KVI. Outpatient treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A(1): 2-4.
8. Rubin M, Hathorn JW and Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest.* 1988; 6(2):167-184.
9. Bodey GP, Buckey M, Sathe YS and Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340.
10. Freifeld AG, Hathorn JW and Pizzo PA. Infections complications in the pediatric cancer patient. En : Pizzo PA and Poplack DG. *Principles and practice of Pediatric Oncology.* 2ª Ed. Philadelphia: JB Lippincott Company. 1993; 987-1019.

11. Klastersky J, Zinner SH, Calandra T, Gaya H, Glauser MP, Meunier F, Rossi M, Schimpff SC, Tattersall M, Viscoli C, EORTC Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric Antimicrobial Therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lessons from four EORTC trials. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: Suppl 1: 35-45.
12. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. 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 Intern Med.* 1993; 119: 584-593.
13. Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *J Infect Dis.* 1990; 161: 397-401.
14. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-1332.
15. Sanders JW, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: A metaanalysis. *J Infect Dis.* 1991; 164: 907-916.
16. Sanders CC. New beta-lactams: new problems for the internist. *Ann Intern Med.* 1991; 115:650-651.
17. Gerard M, Defresne N, Daneau D, et al. Incidence and significance of *Clostridium difficile* in hospitalized cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1988; 7: 274-278.
18. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Eng J Med* 1989; 320: 204-210.
19. Glenn J, Cotton D, Wesley R, Pizzo PA. Anorectal infections in patients with malignant diseases. *Rev Infect Dis* 1988; 10:42-52.
20. Leblanc T, Leverger G, Arlet G, Siguret V, Schaison G. Frequency and severity of systemic infections caused by *Streptococcus mitis* and *S. sanguis* II in neutropenic children. *Pathol Biol Paris* 1989; 37 (5): 459-464.

21. Richard P, Amador del Valle G, Moreau P et al. Viridans streptococcal bacteraemia in patients with neutropenia. *Lancet* 1995;345:1607-1609.
22. Ringden O, Heimdahl A, Lonnqvist B, et al. Decreased incidence of viridans streptococcal septicaemia in allogeneic bone marrow transplant recipients after the introduction of acyclovir. *Lancet* 1984; 1:1185-1186.
23. Elting LS, Bodey Gp, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci : a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (6): 1201-1207.
24. Dybedal I, Lamvik J. Respiratory insufficiency in acute leukemia following treatment with cytosine arabinoside and septicemia with streptococcus viridans. *Eur J Haematol* 1989; 42: 405-406.
25. Venditti M. Tarasi A, Visco Comandini U, Gentile G, Girmenia C, Micozzi A et al. Enterococcal septicemia in patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12 (4): 241-247.
26. Pizzo PA. Empirical therapy and prevention of infection of the immunocompromised host. In : Mandell GI, Bennett JE and Dolin R. *Principles and practice of Infectious Diseases*. 4<sup>ed</sup>. New York. Churchill Livingstone 1995; 2686-2696.
27. Flynn PM, Van Hooser B, Gigliotti F. Atypical mycobacterial infections of Hickman catheter exit sites. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7: 510-513.
28. Beck-Sague CM, Jarvis WR. The National Nosocomial Infections Surveillance System: Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247-1251.
29. Wiley J, et al. Invasive fungal infections in children with cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 280-286.
30. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infections in cancer patients: An international autopsy survey. *Eur J Microbiol Infect Dis*. 1992; 11(2): 99-109.

31. Horn R, Wong B, Kiehn TE, et al. Fungemia in a cancer hospital: Changing frequency, early onset and results of therapy. *Rev Infect Dis.* 1985; 7: 646-655.
32. Annaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis.* 1992; 14 (Suppl 1): S43-S53.
33. Meunier F, Aoun M, Bitar N. Candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 1992; 14(Suppl 1): S120-125.
34. Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, et al. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: Frequency, characteristics, and evaluation of factor influencing outcome. *Rev Infect Dis.* 1989; 11:379.
35. Carstensen H, Widding E, Storm K et al. Hepatosplenic candidiasis in children with cancer: Three cases in leukemic children and a literature review. *Pediatr Hematol Oncol* 1990; 7 (1): 3-12.
36. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, et al. Hepatic candidiasis in cancer patients: The evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 108: 88-100.
37. Saral R. *Candida* and *Aspergillus* infections in immunocompromised patients: an overview. *Rev Infect Dis.* 1991;13:487-492.
38. 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: 1274-1277.
39. Koll BS, Brown AE. Changing patterns of infections in the immunocompromised patient with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1993;7:753-769.
40. Donnelly JP, Maschmeyer G, Daenen S on behalf of the EORTC Gnotobiotic Project Group. Selective oral antimicrobial prophylaxis for the prevention of infection in acute leukaemia-Ciprofloxacin versus co-trimoxazole plus colistin. *Eur J Cancer* 1992; 28A:873-878.

41. Shimpff SC. Infections in the cancer patient-diagnosis, prevention and treatment. In : Mandell GI, Bennett JE and Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 4ª Ed. New York. Livingstone, 1995; 2666-2675.
42. Kiehl. Bacteremia and fungemia in the Immunocompromised patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 832-837.
43. Wenzel RP, Nettleman MD, Jones RN, Pfaller MA. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Implications for the 1990s and effective control measures. *Am J Med* 1991; 91(suppl 3b): 221S-227S.
44. Boyce JM, Causey WA. Increasing occurrence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the United States. *Infect Control* 1982; 3: 377-387.
45. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91, Suppl 3B:72-75.
46. Haley RW, Hightower AW, Khabbaz RF et al. The emergence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in United State Hospitals. *Ann Intern Med* 1982; 97: 297-308.
47. De la Torre F, Suárez A, Pérez- Cecilia E. et al. *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en el Hospital Universitario de San Carlos de Madrid. *Rev Esp Quimioter* 1990; 3: 371-373.
48. Bouza E, Martínez Beltrán J. Grupo cooperativo para el estudio de estafilococos. Estudio sobre la prevalencia de estafilococos en España. *Enf Infecc Microbiol Clín* 1988; 6: 68-79.
49. Vaqué J. Estudio de los diagnósticos etiológicos. En: Vaqué J, ed. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Epine 1990-1994. Barcelona. Grafimed. 1995; 215-260.
50. Aparicio P, Vindel A, Alarcón T, Richardson JF, Marples RR, Cookson BD. *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin (Letter). *BMJ* 1991; 302:1080.
51. Schwalbe R, Ritz WJ, Verma P, et al. Selection for vancomycin resistance in clinical isolates of *Staphylococcus haemolyticus*. *J Infect Dis.* 1990; 161: 45-51.

52. Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, et al. Staphylococcus epidermidis: An increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med.* 1982; 97:503-508.
53. Winston DJ, Dudnicj DV, Chapin M, et al. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. *Arch Intern Med.* 1983; 143:32-36.
54. Moreira BM, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. In Schreiber JR, Goldmann DA, ed. *Pediatr Clin North Am.* 1995; 42(3): 619-648.
55. Kotilainen P, Nikoskelainen J, Huovinen p. Emergence of ciprofloxacin-resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocrompromised patients receiving ciprofloxacin. *J Infect Dis.* 1990; 161:41-44.
56. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *N Eng J Med.* 1987; 316: 927-931.
57. Johnson AP, Uttley AHC, Woodford N, et al. Resistance to vancomycin and teicoplanin: An emerging clinical problem. *Clinical Microbiology Reviews.* 1990; 3: 280-291.
58. Lawrence T, Rotstein C, Beam TR, et al. In vitro activities of ramoplanin, selected glycopeptides, fluoroquinolones, and other antibiotics against clinical bloodstream isolates of gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37(4): 896-900.
59. Herman DJ, Gerding DN. Antimicrobial resistance among enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37:1563-1571.
60. Maki DG, Agger WA. Enterococcal bacteremia: Clinical features, the risk of endocarditis, and management. *Medicine.* 1988; 64: 248-269.
61. Wells VD, Wong ES, Murray BE, et al. Infections due to betalactamase-producing, high level gentamicin resistant *Enterococcus faecalis*. *Ann Int Med.* 1992; 116: 285-292.
62. Alonso T, Pérez JL, Liñares J. Enterococos: resistencia adquirida a los antibióticos. *Enf Infec Microbiol Clin.* 1992; 10:489-496.

63. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37: 1563-1571.
64. Johnson CC, Slavoski L, Schwartz M. In vitro activity of RP 59500 (quinupristin/dalfopristin) against antibiotic-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* and enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995; 21 (3): 169-173.
65. Spika JS, Facklam RR, Plikaytis BD, et al. The Pneumococcus Surveillance Working Group. Antimicrobial resistant of *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1979-1987. *J Infect Dis.* 1991; 163:1273-1278.
66. Schreiber JR, Jacobs MR. Antibiotic resistant pneumococci. In Schreiber JR, Goldmann DA, ed. *Pediatr Clin North Am.* 1995; 42 (3):519-37.
67. Liñares J, Pallares R, Alonso T, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis.* 1992; 15: 99-105.
68. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med.* 1995; 333:474-80.
69. Moreno S, García-Leoni ME, Cercenado E, et al. Infections caused by erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Incidence, risk factors, and response to therapy in a prospective study. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 1195-1200.
70. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med.* 1995; 333: 481-486.
71. Venditti M, Baiocchi P, Santinin C, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus* species that cause septicemia in neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33:580-582.
72. 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;20:1169-1173.

73. Toltzis P, Blumer JL. Antibiotic-resistant gram-negative bacteria in the critical care setting. *Pediatr Clin North Am.* 1995; 42 (3):687-701.
74. Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* 1990;62: 981-983.
75. Allan JD, Moellering RC. Antimicrobial combinations in the therapy of infections due to gram-negative bacilli. *Am J Med.* 1985; 78 (suppl 2A): 65-75.
76. De Jongh CA, Joshi JH, Newman KA, et al. Antibiotic synergism and response in gram-negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Am J Med.*1986; 80:96-100.
77. Whitley RJ, Levin M, Barton N, et al. Infections caused by herpes simplex virus in the immunocompromised host: Natural history and topical acyclovir therapy. *J Infect Dis* 1984; 150: 323-329.
78. Strauss SE. Varicella zoster virus infections: Biology, natural history, treatment and prevention. *Ann Intern Med.* 1988; 108: 221-237.
79. Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In Mandell GI, Bennett JE and Dolin R. *Principles and practice of Infectious Diseases.*4<sup>a</sup>Ed.New York.Churchill Livingstone 1995; 2675-2686.
80. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis.* 1978; 137: 14-29.
81. Feusner J, Cohen R, O'Leary M, Beach B. Use of routine chest radiography in the evaluation of fever in neutropenic oncology patients. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1699-1702.
82. Working Committee, Infectious Diseases Society of America: Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis.* 1990; 161: 381-396.

83. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1692-1698.
84. Cometta A, Zinner S, De Bock R. Piperacillin-Tazobactam plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(2):445-452.
85. De Jongh CA, Joshi Jh, Thompson BW, et al. A double beta-lactam combination versus an aminoglycoside-containing regimen as empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; 80: 101-111.
86. Rotstein C, Cimino M, Winkey K, et al. Cefoperazone plus piperacillin versus mezlocillin plus tobramycin therapy as empiric therapy for febrile episodes in neutropenic patients. *Am J Med.* 1988; 85 (suppl 1A):36-39.
87. Gutmann L, Williamson R, Kitzic MD, et al. Synergism and antagonism in double beta-lactam antibiotic combinations. *Am J Med.* 1986; 80 (suppl 5C): 21-29.
88. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 1986; 315: 552-558.
89. Wade JC, Johnson DE, Bustamante CI. Monotherapy for empiric treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. *Am J Med.* 1986; 80 (suppl 5C): 85-95.
90. Meunier F, Zinner SH, Gaya H et al. Prospective randomized evaluation of ciprofloxacin versus piperacillin plus amikacin for empiric antibiotic therapy of febrile granulocytopenic cancer patients with lymphomas and solid tumors. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 873-878.
91. Novakova J, Donnelly JP, De Paw BE. Ceftazidime as monotherapy or combined with teicoplanin for initial empiric treatment of presumed bacteremia febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:672-678.

92. De Paw BE, Deresinski SC, Feld R, et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer, a multicenter randomized trial. *Ann Intern Med.* 1994; 120:834-844.
93. Leyland MJ, Bayston KF, Cohen J, et al. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 843-854.
94. Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:283-291.
95. The Meropenem Study Group of Leuven, London and Nijmegen. Equivalent efficacies of meropenem and ceftazidime as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36:185-200.
96. EORTC, International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163: 951-958.
97. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, et al. Gram positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med.* 1988; 108:30-35.
98. Karp JE, Hick JD, Angelopoulos C, et al. Empiric use of vancomycin during prolonged treatment induced granulocytopenia. *Am J Med.* 1986; 81: 237-242.
99. Shenep J, Hughes WT, Roberson PK, et al. Vancomycin, ticarcillin and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1053-1058.
100. Granowetten L, Wells H, Lange BJ. Ceftazidime with or without vancomycin vs cephalothin, carbenicillin and gentamicin as initial therapy of the febrile neutropenic pediatric cancer patient. *Pediatr Infect Dis J.* 1988; 7: 165-170.

101. Stein RS, Kayser J, Flexner J. Clinical value of empirical amphotericin B in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1982; 50: 2247-2251.
102. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982; 72: 101-111.
103. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med.* 1989; 86: 668-672.
104. Burch PA, Karp JE, Merz WG, et al. Favorable outcome of invasive aspergillosis in patients with acute leukemia. *J Clin Oncol.* 1987; 5: 1985-1993.
105. Walsh TJ, Rubin M, Hathorn J, et al. Amphotericin B vs high-dose ketoconazol for empirical antifungal therapy among febrile, granulocytopenic cancer patients: A prospective, randomized study. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 765-770.
106. Chanock SJ, Pizzo PA. Infectious complications in children with cancer and children with human immunodeficiency virus infection. In : Rubin RH, Young LS and Russell PS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host.* 3ª Ed. New York: Plenum Publishing Corporation, 1994;491-519.
107. Pizzo PA. Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. In : Mandell GI, Bennett JE and Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases.* 4ª Ed. New York. Churchill Livingstone, 1995;2686-2696.
108. Escudero A, Fernández-Rañada JM. Profilaxis y tratamiento de la infección en el huésped inmunocomprometido. En : Fernández-Rañada JM, ed. *Terapia en Oncohematología.* Madrid. International Marketing and Communications, 1993;345-396.
109. Adams D. Use of quinolones in pediatrics. *Rev Infect Dis.* 1989; 11(Suppl 5): 113-116.
110. Karp JE, Merz WG, Hendricksen C, et al. Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. *Ann Intern Med.* 1987; 106: 1-7.

111. Winston DJ, Winston GH, Nakao SI, et al. Norfloxacin versus vancomycin/polimyxin for prevention of infections in granulocytopenic patients. *Am J Med.* 1986; 80: 884-889.
112. Bow EJ, Rayner E, Louie TJ. Comparison of norfloxacin with cotrimazole for infectious prophylaxis in acute leukemia. *Am J Med.* 1988; 84: 847-854.
113. Sanford GR, Merz W, Wingard JR, et al. The value of fungal surveillance cultures as predictors of systemic fungal infections. *J Infect Dis.* 1980; 142:503-509.
114. Wade JC. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. In : Rubin RH, Young LS and Russell PS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host.* 3<sup>a</sup> Ed. New York: Plenum Publishing Corporation, 1994;491-519.
115. Vreugdenhil G, Van Dijke GJ, Donnelly JP, et al. Efficacy of itraconazole in the prevention of fungal infections among neutropenic patients with hematologic malignancies and intensive chemotherapy. A double-blind, placebo controlled study. *Leuk Lymph* 1993; 11:353-358.
116. Rousey SR, Russler S, Gottlieb M, et al. Low-dose amphotericin B prophylaxis against invasive aspergillus infections in allogeneic marrow transplantation. *Am J Med* 1991; 91:484-492.
117. Perfect JR, Klotman ME, Collenn CG et al. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis.* 1992; 165:891-897.
118. Wingard JR, Vaughn WP, Braine HG, et al. Prevention of fungal sepsis in patients with prolonged neutropenia: A randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous miconazole. *Am J Med* 1987;83:1103-1110.
119. American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guides. *J Clin Oncol.* 1994; 12:2471-2508.
120. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer (r-metHuG-CSF). *N Engl J Med.*1991; 325:164-170.

121. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer*. 1993; 29A:319-324.
122. Anaissie EJ, Vadhan-Raj S. Is it time to redefine the management of febrile neutropenia in cancer patients?. *Am J Med*. 1995; 98:221-223.
123. Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge children with cancer treated for fever and neutropenia: Identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol*. 1990; 8:1998-2004.
124. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3640-3646.
125. Kernie SG, Mustafa MM. Fever and neutropenia: defining low risk groups. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 (1):82-83.
126. Bash R, Katz J, Cash J. et al. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer*. 1994; 74:189-196.
127. Talcott JA, Whalen A, Clark J et al. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on validated prediction rule. *J Clin Oncol*. 1994;12:107-114.128.
128. Malik I, Khan W, Karim M et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med*. 1995;98:224-231.
129. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988; 148:2561.
130. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 316-322.
131. Buchanan GR. Approach to treatment of the febrile cancer patient with low-risk neutropenia. *Hem Oncol Clin North Am*. 1993; 7: 919-935.

132. Van der Does A, Bartram R, Basso G et al. Minimal requirements for the diagnosis, classification and evaluation of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the "BFM Family" Cooperative Group. *Med Ped Oncol.* 1992; 20:497-505.
133. National Committee on Clinical Laboratory Standards (NCCLS): Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test. 5<sup>a</sup> Ed; approved standard M2-A5. Villanova, PA NCCLS, 1993.
134. Ross DW, Bentley SA. Evaluation of an automated hematology system (Technicon H1). *Arch Path Lab Med* 1986; 110:803-803.
135. Bollinger PB, Drewinko B, Brailas CD et al. The Technicon H1. An automated hematology analyzer for today and tomorrow. *Am J Clin Pathol* 1987;87:71-78.
136. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2<sup>a</sup> Ed. New York: John Wiley and Sons. 1981.
137. Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 18:273-284.
138. Steinmetz HT, Herberitz A, Bertram M et al. Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Inf Dis.* 1994;171:225-228.
139. Henry NK, McLimans CA, Wright AJ et al. Microbiological and clinical evaluation of an isolator-lysis centrifugation blood culture tube. *J Clin Microbiol.* 1983; 17:864-869.
140. Mann LM, Woods GL. Rapid diagnosis of viral pathogens. *Clin Lab Med.* 1995; 15 (2):389-405.
141. Oyen WJG, Claessens AMJ, Van der Meer JWM, et al. Indium-111-labeled human nonspecific immunoglobulin G: a new radiopharmaceutical for imaging infections and inflammatory foci. *Clin Infect Dis.* 1992; 14:1110-1118.
142. Viscoli C, Bruzzi P, Castagnola E, et al. Factors associated with bacteraemia in febrile granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer.* 1994, 30A(4):430-437.
143. Saral R. Management of mucocutaneous herpes simplex virus infections in immunocompromised patients. *Am J Med* 1998; 85

(Suppl 2A): 57-60.

144. Burden AD, Oppenheim BA, Crowther D et al. Viridans streptococcal bacteremia in patients with haematological and solid malignancies. *Eur J Cancer*. 1991;27:409-411.
145. Broun ER, Wheat JL, Kneebone PH, et al. Randomized trial of the addition of gram-positive prophylaxis to standard antimicrobial prophylaxis for patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:576-579.
146. Hockey LJ, Fujita NK, Gibson TR, et al. Detection of fungemia obscured by concomitant bacteremia: In vitro and in vivo studies. *J Clin Microbiol*. 1982; 16:1080-1085.
147. Bennett JE. Rapid diagnosis of candidiasis and aspergilloses. *Rev Infect Dis*. 1987;9:398-402.
148. Edwards JE Jr. Invasive candida infections. *N Engl J Med*. 1991;324:1060-1062.
149. De Repentigny L. Serodiagnosis of candidiasis, aspergillosis and cryptococcosis. *Rev Infect Dis* 1992; 14 (Suppl 1): S11-22.
150. Patterson TF, Miniter P, Patterson JE et al. Aspergillus antigen detection in the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Infect Dis*. 1995; 171: 1553-1558.
151. Walsh TJ, Hathorn JW, Sobel JD et al. Detection of circulating candida enolase by immunoassay in patients with cancer and invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 1991;324:1026-1031.
152. Patrick CC, Adair JR, Warner WC, et al. Safety of ciprofloxacin as prophylactic agent for prevention of bacterial infections in pediatric bone marrow transplant patients. 35<sup>th</sup> ICAAC. Sept. 1995. San Francisco. Abstract LM 17.
153. Ramos JT, Saavedra J, Ruiz-Chércoles E, et al. Invasive antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children: risk factors for penicillin resistance. 35<sup>th</sup> ICAAC. Sept. 1995. San Francisco.
154. Steinshamn S, Brekke OL, Waage A. Soluble tumour necrosis factor receptors, tumour necrosis factor and interleukin-6 in serum in granulocytopenic patients with fever. *BJM* 1995;89:719-724.