

Profilaxis antimicrobiana en el paciente neutropénico

R. Fernández Alonso^a, M. E. González García^b y J. Fernández García^b

^a Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

^b Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital de Cabueñes (SESPA). Gijón. Asturias.

Introducción

El manejo del paciente neutropénico es sumamente delicado y comporta tener resueltos dos tipos de problemas. El primero supone tener disponibles guías clínicas suficientemente claras para tratarles cuando se infectan, y el segundo procurar, dentro de lo posible, que no se infecten; esto es: hacer profilaxis antimicrobiana de sus potenciales infecciones. El primer objetivo, el de tratarles cuando acuden con fiebre, estuvo y está sometido a cambios tanto en el plano epidemiológico como puramente diagnóstico y terapéutico. Señalemos, sintéticamente, algunos de estos cambios.

Desde el punto de vista epidemiológico han cambiado notablemente las cosas respecto a décadas anteriores. En efecto, las infecciones por grampositivos se han incrementado mucho, siendo algunos de ellos resistentes a los glucopéptidos, tema altamente preocupante. Y no tiene menos importancia, por su gravedad, la bacteriemia producida por el estreptococo del grupo *viridans*. Tratando de sintetizar los cambios epidemiológicos, por lo que a las bacterias se refiere, podría decirse que desde la década de 1960 hasta la de 1980 los gramnegativos eran los responsables de la mayoría de las infecciones en pacientes neutropénicos, en particular los siguientes gérmenes: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Proteus* spp. Pero a mediados de la década de 1980 la flora infectante cambió, aumentando las infecciones por grampositivos hasta representar el 70% de las bacteriemias monomicrobianas, y no sólo esto, pues paralelamente al aumento de infecciones por grampositivos se ha constatado un descenso en el número de infecciones producidas por los gramnegativos señalados y han aparecido otros gramnegativos que plantean resistencia a antibióticos^{1,2}. Las razones que se han esgrimido para este cambio son las siguientes: uso generalizado de catéteres tanto a corto como a largo plazo, profilaxis antibacteriana inadecuada con escasa cobertura de grampositivos, mayor duración de la neutropenia, regímenes de quimioterapia agresivos que al margen de provocar prolongadas e intensas neutropenias causan mucositis graves y, finalmente, supresión frecuente de la acidez gástrica (tabla 1).

Pero los cambios epidemiológicos no sólo han afectado a las bacterias, sino a otros gérmenes como los hongos y los virus. Los hongos patógenos más comunes siguen siendo *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., pero en los últimos años están emergiendo otros hongos filamentosos y levaduriformes³, y si de nuevos hongos hablamos también hay que añadir a la vista de los virus nuevos agentes víricos causantes de cuadros clínicos variados, algunos de ellos de localización respiratoria y de extrema gravedad⁵.

Pese a esta ampliación de los agentes antiinfecciosos y a los cambios cualitativos señalados, más del 50% de los cuadros infecciosos padecidos por los pacientes neutropénicos no llegan a aclararse etiológicamente. Ello quiere decir que en esa brecha existe un amplísimo camino abierto a la investigación microbiológica. Si bien todos estos cambios epidemiológicos son importantes, el más llamativo, cuando menos, es el incremento de las infecciones por grampositivos, ya comentado en líneas atrás (tabla 2).

El diagnóstico tanto clínico como instrumental y bacteriológico también ha sufrido notables cambios con el paso del tiempo. La tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RNM), la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), la endoscopia y otras técnicas diagnósticas permiten explorar lugares de la economía a los que en el pasado reciente no se podía acceder.

Y en el ámbito del tratamiento propiamente dicho también se ha progresado notablemente en el caso de los pacientes neutropénicos. Por un lado, el desarrollo de nuevos antibacterianos, antifúngicos y antivíricos ha ampliado mucho la posible oferta terapéutica, y por otro, la masiva entrada en el mercado de los denomi-

TABLA 1
Causas que indujeron los cambios epidemiológicos de las bacterias infectantes en pacientes neutropénicos

Causa	Consecuencias
Quimioterapia más agresiva	Neutropenia más prolongada e intensa Mucositis graves
Uso generalizado de catéteres intravasculares	Incremento de infecciones tanto por grampositivos como gramnegativos por adherencia bacteriana a la superficie biomaterial que se forme
Profilaxis antibacteriana inadecuada	Cobertura escasa Creación de resistencias
Supresión de la acidez gástrica	Desaparición de un mecanismo antiinfeccioso natural

Correspondencia: M. E. González García.

Servicio de Hematología-Hemoterapia.

C./ Cabueñes, s/n.

Gijón (Asturias)

Correo electrónico: esthergongar@yahoo.es

Aceptado para su publicación el 15 de julio de 2004.

TABLA 2
Profilaxis de la infección bacteriana, etapas

Etapa	Profilaxis utilizada	Gérmes predominantes
Primera etapa Década de los años sesenta del siglo pasado	Antibióticos no absorbibles Vancomicina Neomicina Colistina Nistatina	Gramnegativos: 85% Grampositivos: 15%
Segunda etapa Década de los años setenta del siglo pasado	Trimetopím-sulfametoxazol	Gramnegativos: 85% Grampositivos: 15%
Tercera etapa Década de los años ochenta del siglo pasado	Fluoroquinolonas	Gramnegativos: 30% Grampositivos: 70%
Cuarta etapa Primeros años de este siglo hasta la fecha	Los procedimientos anteriores Introducción de la rifampicina	Tendencia a equipararse

nados «factores estimulantes de la hemopoyesis» permiten recuperar pacientes que en el pasado resultaba imposible. A ello deben añadirse las técnicas de «trasplante alogénico» y «autotrasplante» en sus diversas variedades.

Indudablemente, los avances no van a terminar aquí, y en ciernes están nuevos hitos en el manejo de estos pacientes, tales como la revitalización muy selectiva de la «transfusión de granulocitos», «el empleo de citocinas» y otros procederes^{6,7}.

Profilaxis antimicrobiana de la infección en el paciente neutropénico

La profilaxis antimicrobiana de la infección en el paciente neutropénico es una utopía deseada durante décadas y cuyos frutos maduros no ha sido posible aún conseguir porque, en efecto, la administración de quimioterápicos e inmunosupresores conduce a una neutropenia intensa y a efectos de la inmunidad celular con una morbimortalidad por infección más que notable y, lo que es importante, ningún método profiláctico con antimicrobianos ha conseguido mitigar el riesgo de infección de una manera radicalmente eficaz.

La historia de la profilaxis de la infección en pacientes neutropénicos ya es larga y está presidida por dos estrategias: por un lado, el aislamiento del paciente y la higiene del medio ambiental, y por otro, la administración de antibióticos o antimicrobianos con carácter profiláctico, tema este controvertido aún hoy. Desde antiguo sabemos que los pacientes neutropénicos se autoinfectan con gérmenes de su flora endógena y gastrointestinal; flora endógena que puede ser síntesis de los propios gérmenes y de los que el paciente ha ido atrapando del ámbito hospitalario, de familiares, de otros pacientes, del personal sanitario, del agua y de los alimentos, y también sabemos desde antiguo que las posibilidades de infección de un neutropénico dependen además de otras variables, tales como la patología de base del paciente, la toxicidad intrínseca del

tratamiento quimioterápico recibido y la duración de la neutropenia; del mismo modo también sabemos que la eficacia de las pautas de profilaxis antimicrobiana usadas históricamente depende, entre otras, de estas variables: el número de infecciones documentadas, el número de episodios febriles, el tiempo trascurrido entre la aparición de la neutropenia y el inicio de la fiebre^{8,9}; veamos qué se hizo y qué se está haciendo en la actualidad en la profilaxis antimicrobiana en este grupo de pacientes.

Profilaxis de la infección bacteriana

Cronológicamente los hechos se desarrollaron de ese modo. En la década de los años sesenta del siglo pasado se comenzaron a utilizar antibióticos orales no absorbibles para conseguir una descontaminación intestinal; los más utilizados eran éstos: vancomicina, neomicina, colistina, nistatina y otros. En la década de los setenta del siglo pasado se comenzó a utilizar el trimetopím-sulfametoxazol; este preparado eliminaba la flora intestinal, excepto los anaerobios. En la década de los ochenta/noventa del mismo siglo se utilizaron la fluoroquinolonas más que los preparados anteriores. Y, recientemente, por el incremento de las infecciones por grampositivos se ha comenzado a utilizar la rifampicina como antibiótico profiláctico.

No nos parece razonable incluir aquí un largo debate bibliográfico sobre todos los intentos de profilaxis antimicrobiana de la infección bacteriana en pacientes neutropénicos. A modo de resumen podríamos decir lo siguiente:

- 1) Los trabajos realizados son muy heterogéneos en sus líneas maestras, de ahí que al no ser comparables sea muy difícil extraer de ellos recomendaciones claras¹⁰.
- 2) El uso de trimetopím-sulfametoxazol cada día es menor por dos razones: la falta de evidencia de un beneficio claro y su toxicidad tanto medular como cutánea. Sin embargo, hemos constatado que los hematólogos españoles siguen utilizando este fármaco con fines profilácticos con bastante profusión¹¹.
- 3) La utilización de fluoroquinolonas también está en entredicho. Por un lado, no está claro su beneficio, y por otro, los numerosos casos de resistencia que producen inducen a limitar o suspender su empleo¹².
 Queda, por tanto, claro que la tendencia actual es la de suprimir la profilaxis antibiótica en los pacientes neutropénicos por su dudosa eficacia y por la creación de resistencias, así como por el incremento de las infecciones por grampositivos.

Profilaxis de las infecciones víricas

Prescindimos de nuevo de una larga confrontación bibliográfica para centrarnos en varias conclusiones prácticas extraídas de la literatura universal^{13,14}. Serían éstas:
 1) Las infecciones víricas respiratorias tienen un patrón de infección igual que en sujetos sanos, pero en los pacientes neutropénicos pueden ser muy graves y de curso fatal. Por ello, ante un estado catarral de naturaleza vírica debe demorarse el tratamiento citostático¹⁵.

2) Existen situaciones en las que la profilaxis de la infección vírica es recomendable y hasta obligado. Destacamos éstas:

- a) Virus del herpes simple. Las infecciones víricas tienen mucha importancia en los pacientes seriamente inmunocomprometidos. En este sentido, los pacientes sometidos a TPH quizás sean los más desamparados frente a este riesgo. Por ello aquellos que sean seropositivos para el virus del herpes simple deberán hacer profilaxis con aciclovir.
- b) Citomegalovirus. En pacientes seronegativos prealotrasplante existen dos estrategias profilácticas; a saber: la primera es hacer profilaxis en todos los pacientes seropositivos con ganciclovir o foscarnet y la segunda es preventiva y consiste en dar sólo tratamiento con los agentes señalados a sólo a aquellos pacientes en quienes se demuestra una infección por citomegalovirus antes de que aparezca la enfermedad.
- c) Virus sincitial respiratorio. También, como podrá observarse, son escasas las situaciones en las que se realiza profilaxis de la infección vírica.

Profilaxis de las infecciones fúngicas

Sobre este asunto suscitamos dos cuestiones puntuales: la profilaxis frente al género *Candida* y la profilaxis frente a *Aspergillus*.

- 1) Profilaxis frente a *Candida*. Otras cuestiones que se plantean son: a) no existe evidencia que la profilaxis con fluconazol aporte beneficio alguno fuera del alotrasplante; b) en el alotrasplante, sí se ha reconocido beneficio, siendo recomendables las siguientes dosis de fluconazol: 400 mg/día. La tendencia, sin embargo, es a dar 100-200 mg/día, y c) la instauración de una pauta de profilaxis en un paciente con neutropenia puede justificarse ante la existencia, fundamentalmente, de uno de estos factores: aislamiento de *Candida* spp. en dos o más mucosas; aislamiento de *C. tropicalis* en una mucosa; candiduria y antecedentes de candidiasis hepatoesplénica crónica¹⁶.
- 2) Profilaxis frente al *Aspergillus*. Al respecto deben recordarse o suscitarse sustancialmente estas ideas:
 - a) Riesgo. Los pacientes con antecedentes de infección por *Aspergillus* tienen un riesgo del 50% de que se reactive si reciben quimioterapia. Sin embargo, no empeora su pronóstico si la infección está controlada y bajo tratamiento durante todo el período en que el paciente esté neutropénico y, por tanto, con riesgo¹².
 - b) Colonización. No existe un protocolo profiláctico establecido para la infección del *Aspergillus*. Sin embargo, si existe colonización por este hongo, el riesgo de enfermedad invasiva grave se incrementa en un 50%-80%. Por ello la colonización debe tratarse como factor de riesgo de enfermedad invasiva. El «itraconazol» oral es considerado el fármaco ideal para esta indicación y su nueva formulación oral con ciclodextrina puede resultar más eficaz².
 - c) Los factores de riesgo de infección por *Aspergillus* son la neutropenia prolongada, la enfermedad injerto contra huésped grave (grado ≥ 2) o crónica extensa y el tratamiento con dosis de corticosteroides superiores a 20 mg/día¹⁷.

Profilaxis de *Pneumocystis carinii*

Las cuestiones más claras en torno a este tema creemos que son las siguientes:

- 1) Paciente más expuesto. Los pacientes más expuestos al *Pneumocystis carinii* y en quienes debe hacerse profilaxis son los siguientes: pacientes sometidos a TPH, pacientes afectos de leucemia aguda linfoblástica a tratamiento quimioterápico que incluye dosis altas de corticoides y pacientes tratados con análogos de las purinas solas o en combinación¹⁸.
- 2) Fármaco ideal. El fármaco ideal para hacer profilaxis es el trimetropim-sulfametoxazol cada 12 horas 2-3 días por semana.
- 3) Otros fármacos. Los pacientes que no toleran el fármaco anterior pueden beneficiarse de la toma de pentamidina inhalada o dapsona aunque su efectividad no esté suficientemente estudiada en estos pacientes¹⁹. Hemos desarrollado hasta aquí las cuestiones más importantes relacionadas con la profilaxis antimicrobiana de la infección en pacientes neutropénicos, bien producida por bacterias, virus, hongos o parásitos. Las conclusiones a las que puede llegarse tras este esquemático texto son las siguientes.

Conclusiones

- 1) No está demostrada la utilidad de la profilaxis antibacteriana. Los problemas asociados a ella hacen que se la cuestione seriamente.
- 2) La profilaxis de infección vírica, fúngica y por *P. carinii* posee unas indicaciones muy precisas.

Resumen

En este breve trabajo de revisión se analiza, a la luz de la literatura actual, el papel que desempeña la profilaxis antimicrobiana en el paciente neutropénico. Se exponen sucesivamente estas cuestiones: la profilaxis de la infección bacteriana, la de las infecciones víricas, la de las infecciones fúngicas y, finalmente, la profilaxis del *Pneumocystis carinii*. La conclusión general más importante es que la profilaxis antimicrobiana en el paciente neutropénico tiene unas indicaciones muy limitadas, unas veces por no ser claro el beneficio que se desea obtener y otras por la alta probabilidad de crear resistencias bacterianas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Collin BA, Eláter HL, Winguard JR, Ramphal R. Evolution, incidence and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplantant patients. *C Infect Dis* 2001;33:947-53.
2. Elting LS, Rubenstein EB, Rolson KVI, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-59.
3. Walsh TJ, Groll AH. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Trapl Infect Dis* 1999;1:247-61.
4. Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Profilaxis de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico. *Rev Española de Quimioterapia* 15:391.
5. Pizzo PA. Considerations for the prevention of infectious complications in patients with cancer. *Rev Inf Dis* 1989;11 (Supl 7):1551-63.
6. Saral R. *Candida* and *Aspergillus*. Infections in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1992;13:487-92.

7. Marr KA, Bowden RA. Fungal Infections in patients undergoing blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 1995;1:237-46.
8. Storring RA, Jameson B, McElvain TJ. Oral non-absorbed antibiotics prevent infection in acute non-lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1977;2:837-40.
9. Hahn DM, Schimpff SC, Fortner CL. Infection in acute leukemia patients receiving oral non-absorbable antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;13:958-64.
10. Dekker AW, Rozemberg-Anska M, Verhoef J. Infection prophylaxis in acute leukemia: a comparison of leukemia: the trade off for reduced gram-negative sepsis. *Am J Med* 1998;84:847-54.
11. Ribera Santasusana JM, Batlle Massana M, Besser Raebel C, Salinas I, Argente R. Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas. 1st ed. Madrid: FEHH, 2001.
12. Cometta A, Calandra T, Bille J. *Escherichia coli* resistant fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 1994;330:1240-1.
13. Breese Hall C. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
14. Win N, Mitchell D. Successful therapy with ribavirin of late onset respiratory syncytial virus pneumonitis complicating allogeneic bone transplantation. *Clin Lab Haem* 1992;14:29-32.
15. Torres A. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish Multicenter Study. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;154:1456-61.
16. Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Profilaxis de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico. *Rev Española de Quimioterapia* 15:392.
17. Walsh T, Hiemenz J, Pizzo P. Evolving risk factors for invasive fungal infections. All neutropenic patients are not the same. *Clin Infect Dis* 1994;18:793-8.
18. Jani K, Metha NJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia presenting as a fever of unknown origin a patient without AIDS. *Herant Lung* 2002;31(1):50-2.
19. Rome M, Murali G, Lipman M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. *Med Clin North Am* 2001;85(6):1511-30.