

Infección en pacientes neutropénicas sometidas a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos por cáncer de mama

Javier Palau, Isabel Picón, Miguel Ángel Climent^a, Roberto Martí^b, Eduardo Aznar^b, M. Carmen Sanjuán^b y Joaquín Máiquez^b

Unidad de Trasplante de Médula Ósea. ^aServicio de Oncología. ^bServicio de Laboratorio y Microbiología. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.

FUNDAMENTOS. La profundidad y duración de la neutropenia y las características de la enfermedad subyacente son factores determinantes en el pronóstico del síndrome febril. Aunque clásicamente se ha considerado al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) como un productor de neutropenia de alto riesgo, probablemente la neutropenia observada en el TPH en algunos tumores sólidos podría ser considerada de riesgo intermedio. Evaluamos episodios febriles en pacientes con estas características.

MÉTODOS. Analizamos prospectivamente 132 TPH autólogos, obtenidos de sangre periférica, en pacientes con cáncer de mama (1994-1999).

Acondicionamiento: STAMP V. Profilaxis antibacteriana: ofloxacino (400 mg/ 12 h por vía oral). Clasificación del síndrome febril: bacteriemia, microbiológicamente documentado sin bacteriemia, infección clínica y fiebre de origen incierto.

RESULTADOS. Presentaron fiebre 122 pacientes (92%), edad media: 45 años (rango: 27-61). Hubo 32 (26%) bacteriemias, 13 (11%) documentaciones microbiológicas sin bacteriemia y 54 (44%) infecciones clínicas. Mediana de días con neutrófilos $<1 \times 10^9/l$: 14 (rango: 11-20). En los 74 pacientes (61%) que tuvieron factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), la media de días para alcanzar $0,5 \times 10^9/l$ neutrófilos (7,6) y la media de días ingresado (26) fueron significativamente menores. Hubo foco infeccioso en 80 pacientes (65%): orofaríngeo en 33 (46%) y digestivo en 29 (41%), que fueron los más frecuentes. Se aislaron 48 microorganismos gramnegativos (GN) y 29 grampositivos (GP) (71% GN resistentes a ofloxacino). Entre 1997-1999 la relación GN/ GP fue de 2,3. No hubo muertes relacionadas con la infección.

CONCLUSIONES. La excelente evolución de nuestras pacientes permite considerar su neutropenia como de

riesgo medio o bajo, lejos de las tasas de mortalidad por infección publicadas en otros tipos de trasplante hematopoyético. El predominio de GN en los últimos años y su escasa sensibilidad a quinolonas debe hacer reconsiderar su uso profiláctico en estas pacientes.

Palabras clave: neutropenia febril, cáncer de mama, trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Infection in patients with neutropenia that undergo an autologous peripheral blood stem cell transplant due to breast cancer

BACKGROUND. The extent and duration of neutropenia and the characteristics of the underlying disease are determinant factors for the prognosis of febrile syndromes. Despite the fact that traditionally the peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) were considered to cause high risk neutropenia, in all probability the neutropenia observed in the PBSCT in some solid tumours could be considered moderate risk. Febrile episodes in patients with these characteristics were evaluated.

METHODS. We prospectively analysed 132 autologous PBSCT in patients with breast cancer (1994-1999).

Conditioning regime: STAMP V. Antibacterial prophylaxis: ofloxacin (400 mg/ 12 hrs PO). Classification of the febrile syndrome: bacteremia, microbiologically documented infection without bacteremia, clinical infection and a fever of unknown origin.

RESULTS. 122 patients had a fever (92%), mean age: 45 years (range: 27-61). There were 32 (26%) bacteremias, 13 (11%) microbiologically documented infections without bacteremia and 54 (44%) clinical infections. The mean number of days with a neutrophil count of $<1 \times 10^9/l$ was 14 (range: 11-20). In the 74 patients (61%) that had a granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), the mean number of days to reach a $0,5 \times 10^9/l$ neutrophil count (7,6) and the average number of days in hospital (26) were significantly less. There was a main infectious point in 80 patients (65%): the most frequent being oropharynx in 33 cases (46%) and digestive in 29 cases (41%). 48 gramnegative (GN) 29 grampositive (GP) bacteria were

Correspondencia: Dr. J. Palau.
Fundación Instituto Valenciano de Oncología.
C/ Profesor Beltrán Báuena 8 y 19.
46009 Valencia.
Correo electrónico: jpalau@ene.es

Manuscrito recibido el 7-11-2000; aceptado el 27-6-2001.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 422-427

isolated (71% of the GN's were resistant to ofloxacin). Between 1997-1999 the GN/GP ratio was 2,3. There were no deaths related to the infection.

CONCLUSIONS. Given the excellent evolution of our patients we can consider their neutropenia to be moderate or low risk, and they are a long way from the death rates caused by infections published by other types of hemopoietic transplants. The predominance of GN over the last few years and their limited sensitivity to quinolones means that their prophylactic use in these patients should be reconsidered.

Key words: Febrile neutropenia, breast cancer, peripheral blood stem cell transplants.

Introducción

La infección se considera la principal causa de morbimortalidad en los pacientes neutropénicos con cáncer, especialmente cuando la neutropenia es prolongada, como ocurre en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH). No obstante, las diferentes situaciones en las que se produce neutropenia condicionan una evolución de los síndromes febriles que no es homogénea. La mayor duración de la neutropenia, el uso de determinados quimioterápicos frecuentemente implicados en la alteración de la integridad de las mucosas, la alteración yatrogénica de barreras con el uso de catéteres y exploraciones complementarias, o las características propias de la enfermedad subyacente, son sólo unos pocos ejemplos de factores que pueden modificar el desarrollo de un período de neutropenia. Por este motivo, aunque existen unas reglas generales de actuación ante una neutropenia febril¹, es interesante el análisis de grupos seleccionados de pacientes en los que la neutropenia tiene unas características comunes. Las mujeres con cáncer de mama, la mayoría de ellas sin afectación medular inicial, pueden ser un buen ejemplo de pacientes en las que el deterioro inmunitario no es tan importante como en pacientes con neoplasias hematológicas. Por otra parte, el TPH autólogo con células progenitoras de sangre periférica (TASP) permite una recuperación hematopoyética más precoz, con una neutropenia sensiblemente más corta². Por todo ello, la neutropenia que acontece en pacientes de estas características podemos considerarla de riesgo intermedio, situada entre la corta neutropenia del tratamiento convencional de la mayoría de tumores sólidos y la neutropenia muy prolongada de leucemias agudas en fase de tratamiento de inducción a la remisión o trasplantes de médula ósea alogénicos, lo que permitiría una actitud terapéutica específica³. Con estas premisas, el objetivo del presente estudio es analizar los síndromes febriles que ocurrieron en una serie de 132 TASP consecutivos realizados en pacientes con cáncer de mama en nuestro hospital.

Pacientes, material y métodos

En junio de 1994 se inició en nuestra institución el programa de TPH. Desde entonces hasta diciembre de 1999 se realizaron 132 TASP en pacientes con cáncer de mama en diferentes estadios (tabla 1). En

todos los casos se obtuvo el correspondiente consentimiento informado. Analizamos todos los episodios de fiebre en neutropenia ocurridos en estas pacientes.

Los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica se recolectaron mediante una máquina separadora de células Fenwall CS3000 plus®. Las pacientes recibieron el mismo esquema de quimioterapia: ciclofosfamida (6 g/m²), thiotepa (500 mg/m²) y carboplatino (800 mg/m²) en infusión continua durante 4 días (días -7 a -4). El tratamiento se administró en habitaciones con aislamiento inverso y la infusión celular se realizó en el día 0. Se realizó profilaxis de la infección por *Pneumocystis carinii* con cotrimoxazol, 800 mg/12 horas por vía oral (vo), desde el día -7 al -1 y la profilaxis antibacteriana consistió en ofloxacino (400 mg/12 h vo) desde el día -7 hasta el inicio de la antibioterapia empírica. Otras profilaxis fueron: antivírica con aciclovir (200 mg/8 h vo) y antifúngica con anfotericina B en aerosoles (5 mg/8 h) y fluconazol (100 mg/día vo).

La antibioterapia empírica precoz se inició cuando las pacientes presentaron una temperatura axilar mayor de 38,5°C o mayor de 38°C en dos ocasiones en el plazo de 12 horas, siempre que se pudiera excluir razonablemente su relación con la administración de fármacos o hemoderivados. En ese momento el estudio inicial consistió en una exploración clínica exhaustiva, hemocultivos obtenidos de vía central y periférica, urinocultivo, coprocultivo, cultivo de muestra obtenida de orofaringe y cultivo de muestras procedentes de foco clínico si lo había. Los protocolos de actuación se mantuvieron constantes durante todo el periodo de estudio.

El síndrome febril se clasificó como: bacteriemia, microbiológicamente documentado sin bacteriemia, infección clínica y fiebre de origen incierto. Los aislamientos únicos de estafilococo coagulasa negativa no fueron tenidos en consideración a menos que se acompañaran de la inflamación evidente de la zona de inserción del catéter central. Se consideró foco clínico inicial al que se presentó durante las primeras 72 horas del inicio de la fiebre. Los cambios antibióticos se realizaron en función de los hallazgos microbiológicos o de manera empírica, esto es, cuando la fiebre persistió a las 72 horas se inició tratamiento con un antibiótico glucopeptídico (vancomicina o teicoplanina) y si aún persistía a los 5 días se utilizó anfotericina B.

Aunque todas las pacientes recibieron el mismo protocolo de acondicionamiento y fueron trasplantadas en remisión completa o muy buena remisión parcial, con motivo de nuestra adhesión en 1996 a los protocolos nacionales del grupo SOLTI (*Solid Tumor Intensification*), para el uso de TPH en el tratamiento del cáncer de mama, las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión recibieron filgrastim [factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)] (5 µg/kg/día) de modo aleatorizado, unas desde el día 0 y otras desde el día +5. El resto no recibió soporte con G-CSF, bien por realizarse con anterioridad a 1996 o bien por no haber sido incluidas en los citados protocolos, siempre por incumplir algún criterio menor relacionado con fases de tratamiento anteriores al TPH. El fármaco se suspendió cuando las pacientes presentaron una cifra de neutrófilos mayor de 1x10⁹/l durante 3 días consecutivos. Los días de neutropenia previa y de posterior recuperación de la serie blanca se contabilizaron tomando como origen el día del inicio de la fiebre.

Los hemocultivos se recogieron en frascos de cultivo Oxoid Signal® en los que se inoculó 10 ml de sangre. Tras incubación a 37°C, la lectura de los positivos se realizó manualmente, con subcultivo en medio sólido para crecimiento e identificación del microorganismo. Con el propósito de reconocer posibles microorganismos de crecimiento más lento, se mantuvieron los frascos hasta transcurridos 15 días si no eran positivos.

TABLA 1. Cáncer de mama. Estadios

Estadio	Número de pacientes (%)
II-III con más de 4 ganglios afectos	14 (10)
II-III con más de 9 ganglios afectos	30 (23)
Localmente avanzado/inflamatorio	50 (38)
Estadio IV (metastásico)	38 (29)

Para establecer los puntos de corte de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de los microorganismos se aplicaron las recomendaciones del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS)⁴. Así, se recomienda piperacilina/tazobactam >64/4 µg/ml, amikacina >16 µg/ml y ofloxacino >2 µg/ml. Estos puntos de corte incluyen las categorías intermedia y resistente. En este estudio consideramos ambas categorías como resistente.

En el análisis estadístico se han utilizado estadísticos de distribución como media, mediana, intervalo intercuartílico y extremos. Cuando se ha utilizado la media, ésta ha estado muy próxima en su valor a la mediana. Entre paréntesis, junto a los valores correspondientes a mediana, se han expresado los valores del intervalo intercuartílico. Las variables categorizadas (tipo de infección y tipo de microorganismo) se han comparado utilizando la prueba del Chi al cuadrado. Las diferencias de medias en variables de recuperación hematopoyética, días de fiebre, uso de antibióticos o días de hospitalización se analizaron mediante el método de análisis de la varianza ANOVA. El nivel de significación elegido fue el de p<0,05. Los datos fueron analizados usando el programa estadístico SSPS.

Resultados

Datos generales y tipo de infección

Presentaron síndrome febril 122 pacientes (92%) con una edad media de 45 años (extremos 27-61). En 32 ocasiones (26%) se documentó bacteriemia, en 13 (11%) hubo documentación microbiológica sin bacteriemia, en 54 (44%) se consideró infección clínica y el resto (23 episodios) fueron considerados fiebre de origen incierto (tabla 2).

Evolución de la neutropenia

El recuento absoluto de neutrófilos fue menor de 0,1x10⁹/l en todos los casos. La mediana de días previos con menos de 1x10⁹/l neutrófilos fue de 6 (4-7), mientras que la mediana de días que las pacientes permanecieron en total con menos de 1x10⁹/l neutrófilos fue de 14 (11-20). La fiebre comenzó con una mediana de 5 días (3-6) respecto al día de la infusión de progenitores hematopoyéticos (día 0 de TASP).

Setenta y cuatro pacientes (61%) fueron tratadas con G-CSF. En este grupo, la media de días necesarios para alcanzar una cifra de neutrófilos mayor de 0,5x10⁹/l de 7,6, fue significativamente menor que en las pacientes no tratadas (p=0,0003). Asimismo, las pacientes en las que se empleó G-CSF permanecieron en el hospital una

media de 2 días menos que el resto (p=0,02). Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en el número de días con fiebre o en el número de días con antibióticos (tabla 2).

Focos infecciosos

La exploración clínica mostró la presencia de foco infeccioso en 80 pacientes (65%), aunque sólo en 71 de ellas fue foco inicial. Las localizaciones más frecuentes (tabla 3) fueron orofaríngea/mucositis en 33 (46%), digestiva en 29 (41%) y perineal en 7 (10%).

Microorganismos

Procedentes de diferentes muestras, se aislaron un total de 77 microorganismos, 48 gramnegativos (GN) y 29 grampositivos (GP). La tabla 4 muestra las bacterias más frecuentemente aisladas.

TABLA 3. Focos infecciosos iniciales

Foco clínico inicial	71(58%)
Un foco	59
Dos focos	12
Focos iniciales	
Orofaringeo/mucositis	33
Digestivo	29
Perineal	7
Acceso venoso	5
Pulmonar	3
Urinario	3
Otros	3

TABLA 4. Microorganismos aislados

Microorganismo	N
Gramnegativos	48
<i>Pseudomonas</i> spp.	19
<i>Escherichia coli</i>	18
<i>Klebsiella</i> spp.	4
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2
Otros	5
Grampositivos	29
Estafilococo coagulasa negativa	15
<i>Streptococcus</i> spp.	7
<i>Enterococcus</i> spp.	4
Otros	3

TABLA 2. Características de los síndromes febriles. Parámetros de recuperación

	Global	No G-CSF	Sí G-CSF	p
Número pacientes sin síndrome febril	10	5	5	
Número pacientes con síndrome febril	122	48	74	
Tipo de infección (n)				NS
Bacteriemias	32	12	20	
Documentada microbiológicamente	13	7	6	
Clínica	54	17	37	
FOD	23	12	11	
Recuperación hematopoyética (días)	Media (extremos)			
Día >0,5x10 ⁹ /l neutrófilos	9,5	11,8 (4-25)	7,6 (2-16)	0,0003
Repercusión (días)				
Días de uso de AB	11,9	12,6 (5-28)	11,4 (4-37)	NS
Días de fiebre	6,4	5,4 (2-16)	7 (2-23)	NS
Días de hospitalización	26,6	27,9 (20-40)	25,8 (20-40)	0,02

NS: no significativa; AB: antibiótico; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; FOD: fiebre de origen desconocido.

Al analizar la incidencia de los diferentes microorganismos por períodos (fig. 1), en el trienio (T) 1994-1996, la relación de GN/GP fue 16/15 (52%/48%), mientras en el T 1997-1999 la relación fue 32/14 (70%/30%).

Entre los GN se produjo un incremento de *Escherichia coli* (6 en el primer T y 12 en el segundo T) y un claro aumento de los aislamientos de *Pseudomonas* spp. (2 en el primer T y 17 en el segundo T).

Bacteriemias

Entre las 32 bacteriemias (26,2%) encontramos 14 episodios producidos por GP, 13 por GN y 5 mixtas.

Profilaxis

No se registró ningún efecto adverso relacionado con el uso de profilaxis con ofloxacino por vía oral. De los 48 microorganismos GN, 34 (71%) mostraron resistencia a la profilaxis empleada: 18 aislamientos de *E. coli* (100%), 13 aislamientos de *Pseudomonas* spp. (68,4%) y un aislamiento de *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y un bacilo GN no fermentador, no identificado.

Tratamiento

La combinación empírica inicial más frecuentemente utilizada fue piperacilina/tazobactam y amikacina (103 ocasiones 84%). Cefepima más amikacina fue utilizada en 8 episodios (7%), aztreonam más vancomicina en 5 (4%) y en los restantes 6 episodios se utilizaron otras combinaciones. Fue necesario el cambio o la adición de antibióticos en 78 ocasiones (64%). Se tuvo que añadir un antibiótico glucopeptídico en 66 pacientes (54%). Todos los microorganismos GN aislados fueron sensibles a al menos uno de los antibióticos utilizados en la combinación inicial; sin embargo, entre los 29 GP aislados se encontró una tasa de resistencia a la combinación inicial del 38% (11 resistentes/29).

Evolución

La mediana de días hasta conseguir la apirexia inicial fue de 5 días (extremos 3-8), aunque un total de 23 pacientes (19%) presentaron una recaída febril dentro del mismo episodio de neutropenia. Estos pacientes mostraron de nuevo apirexia con una mediana de 4 días (extremos 2-6). Ocho pacientes precisaron la retirada del catéter central por complicaciones infecciosas. No se registraron episodios de shock séptico, complicaciones infecciosas graves, ni muertes relacionadas con la infección durante los episodios de neutropenia. No obstante, una paciente murió como consecuencia de las complicaciones de una hernia inguino-crural incarcerada que precisó intervención quirúrgica en el postrasplante inmediato. En 10 ocasiones se cambió la vancomicina por teicoplanina por efectos secundarios menores, especialmente erupción cutánea y prurito relacionados con la infusión del fármaco. En 4 ocasiones se registraron efectos adversos leves de piperacilina/tazobactam que obligaron a su retirada, 2 reacciones cutáneas urticariformes y 2 episodios de toxicidad digestiva con dolor y diarrea. Una paciente presentó un cuadro de colecistitis alitiásica, con documentación ecográfica, que se resolvió sin complicaciones con la adición de vancomicina y meropenem al tratamiento inicial.

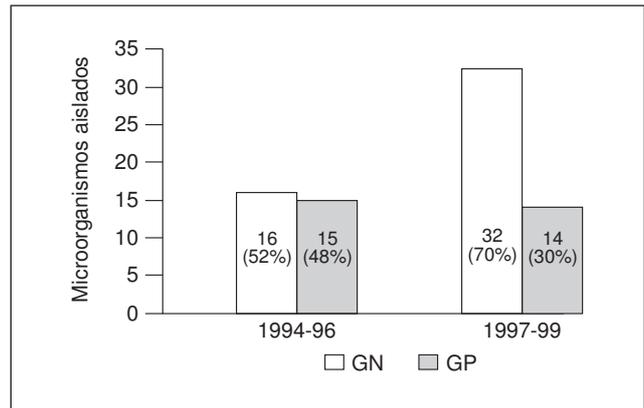


Figura 1. Aislamiento de microorganismos distribuido por trienios. Relación entre grampositivos (GP) y gramnegativos (GN).

Discusión

Del análisis de nuestra serie, podemos concluir que aunque el síndrome febril en pacientes neutropénicas con cáncer de mama sometidas a TASP tiene una incidencia muy elevada su evolución es excelente.

Es clásicamente conocido que la intensidad y la duración de la neutropenia son los principales factores relacionados con un mayor riesgo de infección⁵. Sin embargo, no todos los pacientes neutropénicos febriles forman un grupo homogéneo. Así, determinados estudios han tratado de establecer grados de riesgo en la neutropenia, de manera que algunas variables como el tiempo de recuperación medular, la presencia concomitante de alteraciones graves del estado general, el control de la infección local o el tipo de enfermedad neoplásica subyacente son algunos de los factores que pueden estar implicados en el riesgo de padecer una infección grave en el contexto de una neutropenia⁶⁻⁸. En nuestra serie, la neutropenia observada, aun siendo profunda, no es excesivamente prolongada, especialmente cuando se compara con la duración de la aplasia en pacientes sometidas a otros procedimientos como trasplantes alogénicos o autólogos de progenitores obtenidos de médula ósea o a quimioterapia convencional en neoplasias hematológicas, en los que la gravedad de las infecciones y su mortalidad relacionada es mucho mayor. Así, aunque la tasa de infecciones sea similar a la descrita para estos procesos, el pronóstico de nuestras pacientes es más favorable.

Precisamente, con el propósito de acortar la duración de la neutropenia, el uso de G-CSF se ha estandarizado en muchos de los protocolos de trasplante^{9,10}. Algunos autores han observado una disminución en la duración de la neutropenia e incluso en la incidencia de fiebre¹¹. En nuestra serie, las pacientes que fueron tratadas con G-CSF mostraron una significativa reducción de los días de neutropenia, pero ello no se acompañó de un descenso en la aparición de síndromes febriles. Esto puede ser explicable porque, en nuestra serie, la mayor incidencia de neutropenia febril la observamos en torno al día +5 post-TASP, mientras que el uso de G-CSF no es capaz de acortar la neutropenia por debajo del día +7, con lo que todas las pacientes, pese al uso de G-CSF, permanecen neutropénicas con riesgo de infección durante el tiempo

suficiente para desarrollar un síndrome febril. Por otra parte, el escaso impacto que, en nuestra experiencia, tiene el uso de G-CSF en los días de hospitalización, en el número de días de fiebre o en los días de uso de antibióticos debe hacernos reflexionar sobre la relación coste/efectividad de este fármaco en este contexto.

El análisis del espectro microbiológico observado en nuestras pacientes muestra una mayor presencia, en términos absolutos, de microorganismos GN. Éste es un dato sorprendente, teniendo en cuenta que la mayoría de series publicadas durante la década de los 90 coincide en un predominio de los GP^{12,13}. Sin embargo, en nuestra serie, los GN son los más aislados, especialmente en los últimos 3 años en los que la proporción de éstos se ha incrementado. ¿Quiere decir esto que estamos ante el final de un ciclo y el comienzo de un resurgir de los GN? Sólo un mayor número de observaciones en este sentido podrán apoyar una respuesta afirmativa. En este sentido, algunos autores han demostrado que el uso profiláctico de quinolonas ha favorecido la emergencia de microorganismos GN resistentes a las mismas¹⁴⁻¹⁶. Es evidente que nuestro trabajo no puede llegar a esta conclusión, pero es muy demostrativo el hecho de que todos los aislados de *E. coli*, y una gran proporción de *Pseudomonas* spp., sean resistentes a éstas. Al menos, podemos inferir que el uso profiláctico de quinolonas, en nuestro medio, sí puede estar influyendo en la aparición creciente de algunos GN.

El éxito del tratamiento antibiótico no depende exclusivamente del esquema empírico inicial, sino del adecuado desarrollo de una antibioterapia progresiva o, en su caso, de una correcta adaptación de los fármacos, es decir, de una buena estrategia terapéutica¹.

Al realizar el análisis de la respuesta que nuestras pacientes tuvieron al tratamiento se observó que la combinación de un betalactámico y un aminoglucósido ha cubierto, al menos *in vitro*, la totalidad de los microorganismos GN aislados y hasta un 62% de los GP. Sin embargo, esta combinación empírica ha necesitado modificarse en más del 60% de ocasiones para tratar de controlar el síndrome febril. Es decir, en la mayoría de pacientes las pautas iniciales deben ser complementadas por el uso de un antibiótico glucopeptídico. Sin embargo, tanto por el éxito final del tratamiento, como por el espectro microbiológico observado en nuestro medio, con predominio de GN, no consideramos justificado el uso de antibióticos glucopeptídicos como parte de la combinación empírica inicial. Sólo en hospitales con una alta prevalencia de infecciones graves por GP estaría justificada esta medida¹⁷⁻¹⁹.

Aunque la aparición de bacteriemia en un paciente neutropénico se considera como potencialmente grave, en nuestra serie no encontramos complicaciones infecciosas de consideración. Parece razonable admitir que la buena evolución de nuestras pacientes tiene relación, al menos en parte, con cada uno de los aspectos comentados: duración de la neutropenia, profilaxis utilizada, uso de G-CSF, antibioterapia empírica inicial y cambios antibióticos secundarios. Por ello, consideramos que este grupo seleccionado de pacientes con cáncer de mama sometidas a TASP puede ser utilizado como un buen sustrato para investigar aspectos tan controvertidos, pero tan importantes, como la conveniencia del uso de quinolonas como

profilaxis de la infección²⁰ o la justificación del uso de G-CSF, desde el punto de vista del coste/efectividad. Asimismo, nos parece un grupo muy interesante para el ensayo de pautas de monoterapia²¹⁻²⁴, o de tratamiento oral²⁵⁻²⁹ que, sin pérdida de su efectividad, permitan el desarrollo de programas de tratamiento antibiótico y de TASP en régimen ambulatorio que mejoren la calidad de vida de nuestros pacientes y disminuyan los costes de los procesos³⁰⁻³³.

Bibliografía

- Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1.323-1.332.
- Larsson K, Björkstrand B, Ljungman P. Faster engraftment but no reduction in infectious complications after peripheral blood stem cell transplantation compared to autologous bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 1998; 6: 378-383.
- Finberg RW, Talcott JA. Fever and neutropenia. How to use a new treatment strategy. *N Engl J Med* 1999; 341: 362-363.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighth Informational supplement. Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1998; Document M100-S8, vol. 18, no 1.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340.
- Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patients. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1.988-1.004.
- Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia. A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-322.
- Rolston KVI. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 515-521.
- Groopman JE, Molina J-M, Scadden DT. Hematopoietic growth factors. Biology and clinical applications. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.449-1.459.
- Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1992; 327: 28-35, 99-106.
- Geissler K, Koller E, Hubmann E, Neiderwiser D, Hinterberger W, Geisler D et al. Granulocyte colony-stimulating factor as an adjunct to induction chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III study. *Blood* 1997; 90: 590-596.
- Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 445-452.
- Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1.108-1.115.
- Cometta A, Calandra T, Bille J, Glauser MP. *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia (letter). *N Engl J Med* 1994; 330: 1.240-1.241.
- Kern WV, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker JJ, Marre R. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 681-687.
- Carratalá J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, Domínguez MA, Gudiol F. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 557-560.
- Ramphal R, Bolgauer M, Oblon DJ, Sherertz RJ, Malone JD, Rand KH, et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime; a randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1.062-1.067.
- Smith SR, Cheesebrough J, Spearing R, Davies JM. Randomized prospective study comparing vancomycin with teicoplanin in the treatment of infections associated with Hickman catheters. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1.193-1.197.
- Raad II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 15: 197-210.
- Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Mesori A, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 795-805.

21. Sanders JW, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *J Infect Dis* 1991; 164: 907-916.
22. Yamamura D, Gucalp R, Carlisle P, Cimino M, Roberst J, Rotstein C. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamixin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1.704-1.708.
23. Karthaus M, Egerer G, Kullmann KH, Ritter J, Jurgens H. Ceftriaxone in the outpatient treatment of cancer patients with fever and neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 17: 501-504.
24. Biron P, Fuhrmann C, Cure H, Viens P, Lefebvre D, Thyss A, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 511-518.
25. Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339: 1.092-1.096.
26. Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-318.
27. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-311.
28. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, Trigo JM, Colomer R, Perea S, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999; 85: 213-219.
29. Paganini HR, Sarjis CM, De Martino MG, Zubizarreta PA, Casimir L, Fernández C, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88: 2.848-2.852.
30. Karthaus M, Carratala J, Jurgens H, Ganser A. New strategies in the treatment of infectious complications in haematology and oncology: is there a role for out-patient antibiotic treatment of febrile neutropenia? *Chemotherapy* 1998; 44: 427-435.
31. Meisemberg BR, Miller WE, McMillan R, Callaghan M, Sloan C, Brehm T, et al. Outpatient high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue for hematologic and nonhematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1997; 15: 11-17.
32. Glück S, des Rochers C, Cano C, Dorren M, Germond C, Gill K, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous blood cell transplantation: a safe and effective outpatient approach. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 431-434.
33. Rives S, Carreras E, Rovira M, Montoto S, Urbano-Aspizua A, Martínez C, et al. Trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos en régimen ambulatorio: análisis de viabilidad en el Hospital Clínic de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 201-204.