

Original

Vigilancia de la evolución de la flora comensal y de las infecciones en pacientes oncológicos con neutropenia sometidos a quimioprofilaxis

J. Sahagún Pareja¹, F.J. Castillo¹, R. Andrés², S. Capilla¹, J.I. Mayordomo², C. Pitart¹ y A. Tres²

Servicios de ¹Microbiología y ²Oncología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

RESUMEN

Estudiamos cómo evoluciona el tipo de flora comensal y su resistencia a distintos antimicrobianos en pacientes neutropénicos sometidos a quimioterapia de altas dosis con autotrasplante de células madre autólogas hematopoyéticas periféricas, relacionando los hallazgos con la etiología de las infecciones que desarrollaron los pacientes, a fin de evaluar la idoneidad de la quimioprofilaxis y del tratamiento empírico utilizados. Se analizaron 41 pacientes en un periodo de 28 meses. La quimioprofilaxis se realizó con levofloxacino, fluconazol y aciclovir. El tratamiento empírico secuencial preveía la administración inicial de cefepima, seguida de teicoplanina y amikacina. Se realizaron cultivos de frotis nasales y faríngeo, catéter de Hickman y heces, un día antes de comenzar la quimioprofilaxis, a los cinco y nueve días. En caso de fiebre se realizaron tres hemocultivos y cultivo de orina y de muestras procedentes de focos relacionados con la clínica. El levofloxacino indujo la selección de cepas o especies resistentes, tanto en la flora comensal como en los agentes patógenos. El fluconazol seleccionó especies resistentes en la flora comensal. Se documentaron microbiológicamente 17 infecciones en 11 pacientes, producidas por gram positivos en 13 casos (81,25%) y por gramnegativos en 3 (18,75%). Los estafilococos coagulasa negativos y *Enterococcus faecalis* fueron los microorganismos más frecuentes. En nueve ocasiones recuperamos el mismo microorganismo en flora comensal y producto patológico, lo que sugiere su origen endógeno y apoya la realización prospectiva de cultivos de flora comensal, vigilando la sensibilidad de los microorganismos aislados a los antimicrobianos usados en quimioprofilaxis y tratamiento empírico.

Palabras clave: Quimioprofilaxis - Neutropenia - Flora comensal - Infección

Surveillance of commensal flora evolution and infections in neutropenic cancer patients submitted to chemoprophylaxis

SUMMARY

The evolution of the flora and its resistance to different antimicrobials in neutropenic patients submitted to high-dose chemotherapy with autologous blood stem-cell transplantation, and the relation of these findings to the etiology of the infections the patients developed was studied in order to evaluate the suitability of the chemoprophylaxis and the empirical antibiotic therapy used. Forty-one patients were analyzed in a period of 28 months. The chemoprophylaxis used was levofloxacin, fluconazole and acyclovir. The empirical sequential treatment was an initial administration of cefepime, followed by teicoplanin and amikacin. Cultures were done of nasal and pharyngeal smears, Hickman catheter and stools, 1 day before chemoprophylaxis started and then on days 5 and 9. In the case of fever, three sets of blood cultures and urine cultures were done and samples from areas related to the clinical condition were analyzed. Levofloxacin induced the selection of resistant strains or species in the flora and in the infectious agents. Fluconazole also selected resistant species in the flora. Seventeen infections were documented in eleven patients, produced by Gram-positive bacteria in thirteen cases (81.25%) and by Gram-negative bacteria in three (18.75%). The coagulase negative staphylococci and *Enterococcus faecalis* were the most frequent agents of infection. We identified on nine occasions the same microorganism in the flora and in the pathological product; this suggests its endogenous origin and supports the use of prospective cultures of the flora, monitoring the sensibility of the microorganisms isolated to the antimicrobials used in chemoprophylaxis and empirical treatment.

Key words: Chemoprophylaxis - Neutropenia - Commensal flora - Infection

INTRODUCCIÓN

Hasta un 60% de los pacientes con neutropenia presentarán un cuadro febril con un proceso infeccioso establecido u oculto, y de ellos, al menos un 20% presenta un mayor o menor grado de bacteriemia (1). La profilaxis de las posibles infecciones en los pacientes oncológicos con neutropenia incluyen medidas de aislamiento, realización de cultivos de control (1, 2) y uso de quimioprofilaxis antibiótica, antifúngica y antiviral (1, 3), además de la utilización de factores de crecimiento hematopoyético o autotrasplante de progenitores hematopoyéticos para acortar el periodo de neutropenia (1, 3, 4).

La quimioprofilaxis debe ser capaz de reducir el número de infecciones en los pacientes neutropénicos y no provocar la selección de microorganismos resistentes en la flora comensal que podrían complicar el tratamiento en caso de desarrollar una infección clínica endógena. Además, no debe afectar a la flora anaerobia, ya que ésta ejerce un efecto protector frente a la colonización del tracto intestinal por patógenos (5).

El tratamiento de las posibles infecciones ha de ser empírico, dada la gravedad y la necesidad en estos pacientes de un tratamiento precoz (3, 6). También debe ser de amplio espectro y en su selección hay que tener en cuenta la frecuencia de aislamiento y la sensibilidad antibiótica de los agentes infecciosos en cada centro hospitalario (7). Además de cubrir los microorganismos más frecuentemente implicados en las infecciones de estos pacientes, debe prevenir una suma o cambio escalonado de los antimicrobianos a utilizar, que cubran otras posibles infecciones menos frecuentes, para los casos en que persiste la clínica en el tiempo sin que se haya podido aislar el agente causal. Cuando se identifique el microorganismo productor de la infección la terapia antibiótica se ajustará a su antibiograma (3).

Diseñamos este estudio para investigar cómo afecta el protocolo de quimioprofilaxis antibiótica y tratamiento empírico utilizado en nuestro hospital tanto a la flora comensal como a las infecciones de los pacientes neutropénicos sometidos a quimioterapia de altas dosis con autotrasplante de células madre autólogas hematopoyéticas periféricas. Para ello hemos estudiado la evolución de la flora comensal y su resistencia a los distintos antimicrobianos, relacionando estos hallazgos con la etiología de las infecciones que desarrollaron los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó durante 28 meses (marzo de 2000 a julio de 2002). Se analizaron un total de 41 pacientes some-

tidos a quimioterapia de altas dosis con autotrasplante de células madre hematopoyéticas periféricas. Con todos ellos se siguió el siguiente protocolo que a continuación se detalla.

Quimioprofilaxis antibiótica

Se inicia un día antes de la reinfusión de las células madre autólogas hematopoyéticas periféricas o en el momento en que el número de granulocitos es inferior a 1000/ml. Se administra levofloxacin (500 mg/24 horas v.o. o i.v.), fluconazol (200 mg/12 horas v.o. o i.v.) y aciclovir (400 mg/12 horas v.o. o i.v.).

Tratamiento empírico

Se inicia al aparecer fiebre, entendiéndose por tal una temperatura ≥ 38 °C, o en los pacientes con menos de 1000 neutrófilos sin fiebre pero con hipotensión o taquicardia, manteniendo los antimicrobianos de la quimioprofilaxis.

Primer escalón

Se inicia con cefepima (2 g/8 horas i.v.) por el catéter de Hickman. Cuando exista neumonitis, hipotensión, insuficiencia respiratoria o deterioro del estado general se añade teicoplanina (400 mg/12 horas i.v.) y amikacina (1500 mg/24 horas i.v.). Si hay neumonía se realiza broncoscopia con toma de muestra por catéter telescópado y se inicia el cuarto escalón antibiótico.

Segundo escalón

Si persiste la fiebre a las 72 horas se añade teicoplanina (400 mg/12 horas i.v.) y amikacina (1500 mg/24 horas i.v.), si no se administraron al inicio.

Tercer escalón

Si la fiebre continúa o reaparece transcurridos cinco días se suspende el levofloxacin y se añade eritromicina (1 g/6 horas i.v.) para cubrir la posibilidad de infección por *Legionella* spp.

Cuarto escalón

Si la fiebre persiste o reaparece transcurridos siete días se suspende el fluconazol y salvo "shock" o peritonismo también se suspende la amikacina y se añade amfotericina B complejo lipídico (1 mg/kg/día).

Quinto escalón

Si la fiebre persiste o reaparece transcurridos nueve días, o existen signos clínicos o radiográficos de otro tipo de infección (aspergilosis, *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus, herpes, etc.), se adoptarán las medidas adecuadas para su diagnóstico y tratamiento.

El tratamiento antibiótico se mantendrá hasta que se recupere la granulocitopenia (neutrófilos >1000/ml) y el paciente esté apirético durante más de 48 horas (salvo fiebre debida a la amfotericina B o a derivados hematopoyéticos). Si hubiera hemocultivo positivo se debe mantener el tratamiento eficaz durante cinco días tras desaparecer la fiebre.

Excepciones

- Candidemia: retirar el catéter central y completar con amfotericina B (5 mg/kg) durante aproximadamente diez días. Exploración oftalmológica (si hay endoftalmitis prolongar la amfotericina B).
- Aspergilosis: completar a dosis total de 2 g de amfotericina B (30 días).

Para estudiar la evolución de la flora comensal se realizaron cultivos de control, un día antes de la quimioprofilaxis (control 1), a los cinco días (control 2) y a los nueve días (control 3). Los cultivos de control fueron de frotis nasales (izquierdo y derecho) y faríngeo, del catéter de Hickman y de heces.

En caso de fiebre se realizaron tres pares de hemocultivos seriados (aerobios y anaerobios), cultivo de orina e investigación de toxina de *Clostridium difficile* si las heces eran diarreicas, y además se cultivaron aquellas muestras obtenidas de focos de infección relacionados con la clínica del paciente, como exudados, broncoaspirados, etc.

Los cultivos de control se realizaron en agar-sangre (Oxoid) para los frotis nasales y faríngeo y para el catéter de Hickman. Las heces se cultivaron en medios selectivos para bacterias enteropatógenas: agar Mac Conkey, agar entérico de Hektoen, agar xilosa-lisina-desoxicolato, agar selectivo para *Campylobacter* y caldo de selenito (Oxoid), agar-CIN (Becton Dickinson) y agar sangre para la recuperación de la flora grampositiva y de los hongos. Todos los aislamientos fueron identificados en cuanto a especie y biotipo mediante el sistema semiautomático *Wider*[®] (Soria-Melguizo) o auxonograma *API 20C AUX*[®] (BioMérieux).

Para estudiar la sensibilidad de los microorganismos aislados se realizaron antibiogramas por el método de difusión disco-placa, probando los antibióticos usados tanto en

el tratamiento empírico como en la quimioprofilaxis, y también algunos que son apropiados para el tratamiento o para el conocimiento de los patrones de resistencia más relevantes de cada microorganismo:

- Bacilos gramnegativos: levofloxacino (5 µg), cefepima (30 µg), cefotaxima (30 µg) y amikacina (30 µg).
- Estafilococos: levofloxacino (5 µg), cefepima (30 µg), oxacilina (1 µg), amikacina (30 µg), vancomicina (30 µg) y teicoplanina (30 µg).
- Enterococos: levofloxacino (5 µg), vancomicina (30 µg), teicoplanina (30 µg) y ampilicina (10 µg).
- Bacilos gramnegativos no fermentadores: levofloxacino (5 µg), cefepima (30 µg), imipenem (10 µg) y amikacina (30 µg).

RESULTADOS

Identidad y evolución de la flora comensal

Los microorganismos identificados en la flora comensal aerobia de la orofaringe en los sucesivos controles se detallan en la Tabla 1. El número de pacientes con cultivos de control de la flora se va reduciendo a lo largo del estudio debido a que no se recibieron muestras de todos los pacientes en cada uno de los controles, por lo cual la identidad de la flora comensal está expresada en porcentajes respecto al número de muestras disponibles en cada momento.

La quimioprofilaxis con levofloxacino produce una reducción significativa en los microorganismos más sensibles, particularmente en los estreptococos del grupo *viridans*, que reducen su presencia a la mitad, del 82,9% al 40%. *Staphylococcus aureus* es erradicado, mientras que los estafilococos coagulasa negativos apenas se afectan. La escasa actividad de levofloxacino sobre los enterococos, unida al desplazamiento de la flora normal grampositiva, ha propiciado la selección de éstos en un 8% de los pacientes en el tercer control. En cuanto a las levaduras, sometidas a la presión selectiva ejercida por la quimioprofilaxis con fluconazol, aumentaron su incidencia, y además se produjo un cambio en las especies aisladas, apareciendo *Candida albicans* en los controles 1 y 2 y *Candida krusei* intrínsecamente resistente al fluconazol en el control 3. Observamos también un incremento significativo (del 4,8% al 20%) de cultivos negativos, en los que no se aísla flora bacteriana aerobia ni anaerobia facultativa. En la flora comensal intestinal aerobia (Tabla 1) se observa un importante descenso de *Escherichia coli* y de las otras enterobacterias aisladas tras el comienzo de la quimioprofilaxis, llegando prácticamente a erradicarse. La flora grampositiva en conjunto se ve menos afectada. Los enterococos bajan de un

Tabla 1. Evolución porcentual de la flora comensal.

	Flora orofaríngea		
	Control 1 (41 pacientes)	Control 2 (31 pacientes)	Control 3 (25 pacientes)
<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>	82,9%	74,9%	40%
Estafilococos coagulasa negativos	75,6%	77,4%	76%
<i>S. aureus</i>	14,6%	3,2%	0%
<i>Enterococcus</i> spp.	0%	0%	8%
<i>C. albicans</i>	2,4%	3,2%	0%
<i>C. krusei</i>	0%	0%	8%
Cultivo negativo	4,8%	9,6%	20%
	Flora intestinal		
	Control 1 (25 pacientes)	Control 2 (24 pacientes)	Control 3 (20 pacientes)
<i>E. coli</i>	72%	45,8%	5%
Estafilococos coagulasa negativos	4%	8,3%	20%
<i>S. aureus</i>	4%	8,3%	0%
<i>Enterococcus</i> spp.	60%	50%	40%
Otras enterobacterias	20%	4,1%	0%
<i>C. albicans</i>	16%	0%	0%
<i>C. glabrata</i>	0%	4,1%	15%
<i>C. krusei</i>	0%	0%	5%
Cultivo negativo	8%	33,3%	25%

60% a un 40%. Los estafilococos, poco representados en el control previo a la quimioprofilaxis, llegan a desaparecer en el caso de *S. aureus* y se van incrementando los coagulasa negativos, que pasan del 4% al 20%. En cuanto a las levaduras, ocurre como en la flora orofaríngea: se produce un cambio de especies, de *C. albicans* en el primer control a *C. glabrata* y *C. krusei* en los posteriores. El número de cultivos negativos en la flora intestinal aumenta hasta cuatro veces, del 8% en el primer control al 33,3% en el segundo, descendiendo al 25% en el tercero. Esta evolución podría deberse a un desplazamiento inicial de la flora bacteriana comensal causado por la quimioprofilaxis, que favorece una nueva colonización por microorganismos resistentes a los fármacos administrados, como *C. glabrata* y *C. krusei*.

Evolución de la sensibilidad de la flora comensal nasofaríngea e intestinal

Para resumir la evolución de la sensibilidad a los antimicrobianos hemos agrupado los aislamientos obtenidos en dos grupos: de heces y de mucosas de vías respiratorias al-

tas (Tabla 2). El uso de quimioprofilaxis durante la quimioterapia a altas dosis condicionó la ecología de la flora comensal de los pacientes, tanto en la identidad como en la sensibilidad de los microorganismos aislados. La quimioprofilaxis seleccionó aquellos microorganismos resistentes a los antimicrobianos utilizados (levofloxacino y fluconazol), ya fueran cepas con algún mecanismo de resistencia adquirida o con resistencia intrínseca, llegando a desaparecer todos los microorganismos sensibles al levofloxacino en el último control. También apreciamos una selección conjunta de resistencias en los estafilococos coagulasa negativos y en *S. aureus*, apareciendo progresivamente cepas con un mayor grado de resistencia a betalactámicos, quinolonas y aminoglucósidos, seguramente debido a una selección o recolonización por cepas hospitalarias con mecanismos de resistencia acumulados por la alta presión antibiótica ejercida en el medio hospitalario. Esta interpretación es particularmente verosímil en nuestro caso, ya que la mayoría de las cepas de *S. aureus* y de estafilococos coagulasa negativos identificadas fueron resistentes a la meticilina. Como es sabido, junto al gen *mec* estas cepas albergan otros genes de origen plasmídico, secuencias de inserción y transposones que codifican resistencia a múltiples antibióticos. En los

Tabla 2. Evolución porcentual de la sensibilidad antibiótica en la flora comensal.

	Estafilococos coagulasa negativos			<i>S. aureus</i>			<i>Enterococcus</i> spp.			<i>E. coli</i>			Otras enterobacterias		
	Control 1 (32 cepas)	Control 2 (28 cepas)	Control 3 (23 cepas)	Control 1 (7 cepas)	Control 2 (3 cepas)	Control 3 (0 cepas)	Control 1 (15 cepas)	Control 2 (12 cepas)	Control 3 (10 cepas)	Control 1 (18 cepas)	Control 2 (11 cepas)	Control 3 (1 cepas)	Control 1 (5 cepas)	Control 2 (1 cepas)	Control 3 (0 cepas)
Levofloxacino	62%	15%	0%	71%	33%	-	47%	8%	0%	89%	9%	0%	100%	0%	-
Oxacilina	56%	30%	9%	71%	33%	-	-	-	-	100%	100%	100%	100%	100%	-
Cefepima	56%	30%	9%	71%	33%	-	-	-	-	100%	100%	100%	100%	100%	-
Cefotaxima	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100%	100%	100%	100%	100%	-
Vancomicina	100%	100%	100%	100%	100%	-	100%	100%	100%	-	-	-	-	-	-
Teicoplanina	100%	100%	100%	100%	100%	-	100%	100%	100%	-	-	-	-	-	-
Amikacina	81%	50%	52%	71%	33%	-	-	-	-	83%	81%	100%	100%	100%	-
Ampicilina	-	-	-	-	-	-	100%	100%	100%	-	-	-	-	-	-

enterococos, a pesar de seleccionarse cepas resistentes a la quimioprofilaxis, los aislamientos siguen siendo sensibles a los glucopéptidos y la ampicilina. Las enterobacterias también mantienen un alto grado de sensibilidad a los antibióticos probados, a pesar de la progresiva resistencia al levofloxacino. Llama la atención la desaparición de las cepas de *E. coli* resistentes al levofloxacino del segundo al tercer control. En buena medida esta erradicación obedece al tratamiento con cefepima, el primer escalón del tratamiento empírico, tras la aparición de fiebre >38 °C en ocho de los once pacientes que tuvieron *E. coli* en el segundo control. Esta hipótesis es compatible con la uniforme sensibilidad a la cefepima encontrada en todas las cepas de *E. coli* recuperadas en el estudio.

Infecciones documentadas microbiológicamente

Se documentaron microbiológicamente 17 infecciones en 11 pacientes (dos sufrieron dos infecciones y otros dos tuvieron tres infecciones) durante el transcurso de la quimioterapia. En total fueron seis bacteriemias, cinco infecciones urinarias y seis infecciones relacionadas con catéteres (Tabla 3).

Las infecciones estaban producidas por microorganismos grampositivos en 13 casos (81,25%): cuatro bacteriemias, cuatro infecciones urinarias y cinco infecciones de catéter. Las infecciones por gramnegativos fueron tres (18,75%): dos bacteriemias y una infección urinaria.

En sangre se aislaron dos cepas de *Enterococcus faecalis*, dos de *Staphylococcus epidermidis*, una de *E. coli* y una de *Acinetobacter lwoffii*.

En las cinco orinas infectadas se encontraron tres cepas de *E. faecalis* (de las cuales una se aisló posteriormente también en sangre), una de *Staphylococcus auricularis* y una *Klebsiella pneumoniae*.

En los catéteres de Hickman se aislaron, en un paciente, *Staphylococcus hominis* y ocho días más tarde *S. epidermidis*; en otro paciente *S. epidermidis* en dos ocasiones; y en un tercer paciente se aislaron *S. hominis* y *Corynebacterium* spp. en los días 1 y 5 desde el inicio de la quimioprofilaxis, volviéndose a aislar los mismos agentes tras un cambio de catéter los días 10 y 14.

En nueve de los once pacientes con infecciones documentadas se identificó también en la flora comensal, con anterioridad en cinco casos y a la vez en cuatro, la misma especie con los mismos biotipo y antibiotipo (Tabla 3).

En cuanto a los microorganismos aislados, *E. faecalis* fue el agente implicado en alguna infección que encontra-

Tabla 3. Infecciones documentadas microbiológicamente.

Paciente	Aislamiento	Producto	Días de quimioprofilaxis	Colonización previa por la misma cepa
1	<i>E. faecalis</i>	Hemocultivo	8	Heces (día 1) Heces (día 8)
2	<i>E. faecalis</i>	Orina	1	No
	<i>E. faecalis</i>	Hemocultivo	5	Orina (día 1) Heces (día 5)
3	<i>E. faecalis</i>	Orina	9	Heces (día 9) Frotis nasal (día 9)
4	<i>A. lwoffii</i>	Hemocultivo	1	No
5	<i>S. hominis</i>	Catéter	1	No
	<i>E. coli</i>	Hemocultivo	5	Heces (día 5)
	<i>S. epidermidis</i>	Catéter	9	Frotis nasal (día 5)
6	<i>S. auricularis</i>	Orina	10	Frotis nasal (día 5)
7	<i>S. epidermidis</i>	Hemocultivo	2	Frotis nasal (día 1)
8	<i>S. epidermidis</i>	Hemocultivo	7 y 8	No
9	<i>S. epidermidis</i>	Catéter	5 y 11	Frotis nasal (día 5)
	<i>E. faecalis</i>	Orina	7	No
10	<i>K. pneumoniae</i>	Orina	7	No
11	<i>S. hominis</i>	Catéter	1	Frotis nasal (día 1)
	<i>S. hominis</i> y <i>Corynebacterium</i> spp.	Catéter	5	Catéter (día 1)
	<i>S. hominis</i> y <i>Corynebacterium</i> spp.	Catéter	10 y 14	Catéter (día 1)

mos en mayor número de casos: tres en orina y dos en hemocultivo. Todos ellos fueron resistentes al levofloxacino y sensibles a la ampicilina, la vancomicina y la teicoplanina.

Entre los bacilos gramnegativos aislados de infecciones sólo se encontró una cepa de *E. coli* y otra de *A. lwoffii* en hemocultivo, y una de *K. pneumoniae* en orina. Los tres aislamientos eran sensibles a la cefepima, la cefotaxima y la amikacina; en cuanto al levofloxacino, sólo la cepa de *E. coli* fue resistente.

Los estafilococos coagulasa negativos, si se consideran en conjunto, fueron causa de ocho infecciones: cuatro *S. epidermidis*, tres *S. hominis* y un *S. auricularis*. Cinco fueron resistentes al levofloxacino (62,5%), seis también resultaron ser resistentes a la oxacilina y la cefepima (75%), primer escalón de la terapia empírica antibiótica, y cinco fueron resistentes a la amikacina (62,5%), segundo escalón antibiótico, aunque todas las cepas resultaron sensibles al otro antibiótico del segundo escalón, la teicoplanina, y a la vancomicina.

Otros agentes implicados en infecciones clínicas fueron dos cepas de *Corynebacterium* spp., que se aislaron junto con *S. hominis* en el catéter de Hickman de un mis-

mo paciente. El catéter se cambió y más tarde se volvieron a aislar otra vez ambas especies en el nuevo catéter. Los dos aislamientos de *Corynebacterium* spp. fueron resistentes al levofloxacino y sensibles a la cefepima y los glucopéptidos.

DISCUSIÓN

La presión selectiva que ejerce levofloxacino durante la quimioprofilaxis induce una selección de cepas o especies resistentes, tanto en la flora comensal como en los microorganismos patógenos (8, 9). Este hallazgo sugiere o es compatible con el posible origen endógeno de la mayoría de las infecciones que aparecen en estos pacientes.

La resistencia plasmídica a las quinolonas es excepcional, de modo que la resistencia adquirida a esta familia de quimioterápicos es fruto de mutaciones. Como es sabido, cuando los genes que codifican resistencia están albergados en elementos genéticos móviles (plásmidos, transposones) es frecuente que se agrupen, de modo que la utilización de cualquiera de los antimicrobianos para los que la bacteria alberga un mecanismo de resistencia se puede traducir en la selección de una cepa que tenga resistencia a todos ellos.

Por esto la utilización de levofloxacino en quimioprofilaxis debería ser menos selectora de resistencia cruzada a antibióticos no relacionados estructuralmente. De acuerdo con esta hipótesis, encontramos que las cepas que se van seleccionando en la flora comensal no parecen albergar otros mecanismos de resistencia, por lo que no se hipotoca el uso posterior de otros antibióticos para el tratamiento empírico. La excepción a este comportamiento se encuentra en los estafilococos coagulasa negativos y en *S. aureus*. En ellos se produce una selección conjunta de cepas resistentes tanto al levofloxacino como a los betalactámicos y aminoglucósidos, que podría atribuirse a la progresiva sustitución de la flora normal de los pacientes por cepas de origen hospitalario que incluyen *S. aureus* resistentes a meticilina y estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina y a otros antimicrobianos.

El uso de fluconazol en la quimioprofilaxis seleccionó especies resistentes a este azol en la flora comensal, como *C. glabrata* y *C. krusei* (1), que requieren unas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de fluconazol de 4 a 16 mg/l y de 16 a 64 mg/l, respectivamente, lo que las hace resistentes a las dosis empleadas en quimioprofilaxis. Sin embargo, a lo largo del estudio, a pesar de la selección de especies resistentes al fluconazol en la flora comensal, no se documentó ninguna infección fúngica. Por tanto, la quimioprofilaxis suministrada a los pacientes sometidos a quimioterapia de altas dosis y a autotrasplante de células madre autólogas hematopoyéticas parece adecuada para evitar posibles infecciones por hongos, pues no hubo ninguna, y por gramnegativos, ya que éstas fueron poco frecuentes (18,75%).

Los estafilococos coagulasa negativos y *E. faecalis* fueron los agentes productores de infección encontrados con más frecuencia en los pacientes de nuestro estudio. Esto seguramente se debe a la selección de cepas o especies resistentes a la quimioprofilaxis en la flora comensal de los pacientes (10, 11). Aunque la serie no es muy grande, este resultado puede sugerir la conveniencia de mejorar la cobertura frente a dichos microorganismos, bien en la quimioprofilaxis seleccionada o, alternativamente, reconsiderando el tratamiento empírico, sobre todo en el primer escalón, ya que el uso de cefepima resulta ineficaz frente a los enterococos y la mayoría de los estafilococos identificados en las infecciones aparecidas en el estudio (75% de resistencia).

La elevada frecuencia de aislamientos clínicos resistentes al levofloxacino, y el haber recuperado con anterioridad en cinco casos o simultáneamente en cuatro casos el mismo aislamiento en la flora comensal y en el producto patológico, nos lleva a considerar que muchas de las infecciones que sufren estos pacientes tienen un origen endó-

geno. Precisamente este probable carácter endógeno de la mayoría de las infecciones documentadas apoya la realización prospectiva de cultivos de control de la flora comensal y la vigilancia de la sensibilidad de los microorganismos aislados a los antimicrobianos usados en la quimioprofilaxis y el tratamiento empírico. Su identificación en la flora comensal, más que anticipar la etiología de una posible infección puede ayudar a sospechar su causa y orientar una elección más racional de la terapia empírica, especialmente en caso de aislar microorganismos multiresistentes en la flora comensal que, de ser los causantes de una infección, pudieran hacer fracasar el tratamiento empírico y producir infecciones cruzadas o brotes de difícil manejo.

Correspondencia: Dr. J. Sahagún Pareja, Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, c/ San Juan Bosco 15, 50009 Zaragoza, España. Tel.: 97 655 64 00, ext. 4330. e-mail: astridjuan@yahoo. es

BIBLIOGRAFÍA

- Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G.P. y cols. 1997 *Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever*. Clin Infect Dis 1997; 25: 551-573.
- Gillespie, T., Masterton, R.G. *Investigation of infection in neutropenic patient with fever*. J Hosp Infect 1998; 38: 77-91.
- Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G.P. y cols. 2002 *Guidelines for the use of antimicrobial agent in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751.
- Rubenstein, E.B. *Colony stimulating factors in patients with fever and neutropenia*. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 117-121.
- Kerr, K.G. *The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients*. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 587-591.
- García-Rodríguez, J.A., Gobernado, M., Gomis, M. y cols. *Guía clínica para la evaluación y el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre*. Rev Esp Quimioterap 2001; 14: 75-83.
- Jacobson, K., Rolston, K., Elting, L., LeBlanc, B., Whimbley, E., Ho, D.H. *Supceptibility surveillance among gram-negative bacilli at a cancer center*. Chemotherapy 1999; 45: 325-334.
- Perea, S., Hidalgo, M., Arcediano, A. y cols. *Incidence and clinical impact of fluorquinolone-resistant Escherichia coli in faecal flora of cancer patients treated with high dose chemotherapy and ciprofloxacin prophylaxis*. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 117-120.
- Baum, H.V., Franz, U., Geiss, H.K. *Prevalence of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in hematologic-oncologic patients*. Infection 2000; 28: 278-281.
- Razonable, R., Litzow, M., Khaliq, Y., Piper, K., Rouse, M., Patel, R. *Bacteriemia due to viridans group Streptococci with diminished supceptibility to levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis*. Clin Infect Dis 2002; 34: 1469-1474.
- Timmers, G.J., Dijkstra, Y., Simoons-Smit, A.M. y cols. *Pharmacokinetics and effects on bowel and throat microflora of oral levofloxacin as antibacterial prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies*. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 847-853.