

Revisión

Evaluación individualizada del riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico

C. Díaz-Pedroche¹, M. Salavert², J.M. Aguado¹, I. Jarque³, M. Lizasoain¹ y M.A. Sanz³

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid;

²Unidad de Enfermedades Infecciosas y ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia

RESUMEN

En la aproximación al enfermo oncohematológico con fiebre o sospecha de infección es importante conocer no sólo la profundidad y duración de la neutropenia, sino también cuál es el estado y la naturaleza de la enfermedad de base del paciente, los tratamientos inmunosupresores recibidos y, en su caso, el tipo de trasplante de progenitores hematopoyéticos realizado. Además, es importante considerar sus antecedentes personales y familiares en relación con enfermedades infecciosas. Todo en conjunto y en un paciente determinado servirá para calcular el estado neto de inmunosupresión y el riesgo inherente de infección, para aproximarnos a la etiología más probable y plantear las estrategias profilácticas y de tratamiento más adecuadas. En este trabajo se exponen cuáles han sido los cambios en las modalidades terapéuticas y los avances en la quimioterapia que nos obligarán, en el futuro, a modificar nuestras pautas de prevención de la infección en el paciente oncohematológico.

Palabras clave: Neutropenia - Inmunodepresión - Inmunosupresión - Factores de riesgo

Individualized evaluation of the risk of infections in the oncohematologic patient

SUMMARY

In order to take the best approach to infection in the oncohematologic patient with fever, it is important to know not only how profound the neutropenia is and how long the patient has had it, but also the characteristics of the underlying disease, the immunosuppressive therapy received and the type of hematopoietic stem/progenitor cell transplantation performed. Moreover, it is important to consider if these patients have any personal or familial history of infectious diseases. All these aspects let us calculate the net state of immunosuppression and the risk of infection, and provide us with information about the most probable etiology in each case and the best prophylaxis and treatment. In this study we review the more important advances in chemotherapy in recent years that will make it necessary in the future to change our prophylactic guidelines for more effective prevention of infection in the oncohematologic patient.

Key words: Neutropenic patients - Immunosuppression - Risk factors

INTRODUCCIÓN

En los últimos años han sido muchos los avances en el diagnóstico y el tratamiento del enfermo oncohematológico. La utilización de pautas de quimioterapia más potentes (dosis altas de citarabina), los nuevos tratamientos (análogos de las purinas, anticuerpos monoclonales) y el mayor número de pacientes sometidos a las distintas modalidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos, así como la utilización de inmunosupresores (corticosteroides, ciclosporina, micofenolato, tacrolimús, metotrexato), condicionan la aparición de complicaciones infecciosas que requieren una valoración específica en cada caso particular. Por tanto, cada vez es más aceptado que incluso los riesgos más “clásicos”, como la neutropenia, se deben evaluar individualmente. El riesgo de complicaciones infecciosas en el paciente oncohematológico está relacionado con las siguientes variables:

- 1) Duración e intensidad de la neutropenia.
- 2) Estado de la enfermedad de base en el momento de la evaluación.
- 3) Utilización de nuevas pautas de inmunquimioterapia:
 - Análogos de las purinas.
 - Anticuerpos monoclonales (alemtuzumab, infliximab, rituximab).
- 4) Antecedentes de trasplante de progenitores hematopoyéticos en sus distintas modalidades, especialmente alotrasplante.
- 5) Otras variables (edad, enfermedades debilitantes concomitantes, antecedentes personales y familiares de determinadas infecciones).

El objetivo de este trabajo es revisar la contribución de cada uno de estos factores al riesgo de infección por diferentes microorganismos para sugerir la profilaxis y el tratamiento empírico más apropiados en cada situación.

NEUTROPENIA

La neutropenia continúa siendo una de las causas más frecuentes de déficit inmunitario grave. Los neutrófilos son el principal mecanismo de defensa innato contra la infección. En las últimas recomendaciones para el uso de antimicrobianos en los pacientes con neutropenia febril, se define neutropenia como el recuento de neutrófilos inferior a 500/ μ l o una cifra <1000/ μ l si se prevé una caída a <500/ μ l en las 48 horas siguientes a la evaluación (1). La neutropenia se relaciona principalmente con la supresión de la médula ósea por agentes citotóxicos. Se conoce desde 1966

que el riesgo de infección en los pacientes neutropénicos viene determinado fundamentalmente por la intensidad y la duración de la neutropenia (2). El grado y la duración de la neutropenia dependen del régimen de quimioterapia utilizado y de la enfermedad tratada. Cuando se tratan linfomas o neoplasias sólidas, la duración media de la neutropenia no suele superar los siete días; por el contrario, el tratamiento de inducción en los pacientes con leucemia mieloide aguda lleva consigo periodos de neutropenia fácilmente superiores a 14-21 días.

Otros factores coadyuvantes que predisponen a complicaciones infecciosas en el paciente neutropénico son:

- Alteración de la integridad de las barreras mucocutáneas o presencia de cuerpos extraños (mucositis, catéteres venosos, sonda urinaria, cirugía previa, zonas de celulitis o lesiones dérmicas por radioterapia, ventilación mecánica).
- Defectos de la inmunidad celular (inmunosupresores, enfermedad del injerto contra el huésped).
- Defectos de la inmunidad humoral (mieloma múltiple o leucemia linfática crónica).

La quimioterapia no sólo causa una disminución en el número de neutrófilos sino que también altera la función fagocítica, la capacidad bactericida y la quimiotaxis. Los agentes quimioterápicos afectan especialmente a los tejidos con un elevado índice de replicación celular, como las mucosas del aparato gastrointestinal y la piel. Por ello, la mayoría de las infecciones resultan de la invasión por microorganismos comensales de la piel, la mucosa orofaríngea y la luz intestinal (3, 4).

Los síntomas y signos de inflamación suelen ser mínimos o atenuados, e incluso a veces están ausentes en los pacientes con neutropenia profunda. La fiebre, y en ocasiones el dolor en el foco infeccioso, son casi siempre las únicas manifestaciones clínicas de la infección. Se define como fiebre una temperatura oral $\geq 38,3$ °C sin una causa ambiental o no infecciosa que la justifique, y por estado febril se entiende una temperatura ≥ 38 °C durante al menos una hora, o tomada dos veces en un plazo de 12 horas (1, 5). Se calcula que el 50% de los pacientes neutropénicos febriles tienen una infección establecida u oculta, y un 20% de los pacientes con <100 neutrófilos/ μ l tendrán bacteriemia durante su evolución (6). Los microorganismos capaces de producir infección y bacteriemia en el paciente neutropénico febril son muchos y muy diversos, aunque su importancia relativa ha cambiado a lo largo de los años. Hasta principios de la década de 1980 la mayoría de las infecciones bacterianas en los pacientes con neutropenia estaban causa-

das por bacilos gramnegativos, siendo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* los predominantes (7). En las dos décadas siguientes asistimos a un cambio radical, y así, actualmente, el 70% a 80% de las bacteriemias monomicrobianas en este grupo de pacientes se deben a cocos grampositivos, siendo los estafilococos coagulasa negativos los más frecuentes. Las pautas de profilaxis con actividad predominante frente a bacterias gramnegativas y la utilización generalizada de dispositivos vasculares en estos pacientes se consideran las causas principales de este cambio etiológico. En los últimos años, aunque siguen predominando los cocos grampositivos como causa de bacteriemia (76%), se ha observado un nuevo aumento de los bacilos gramnegativos (14%). Actualmente, el 3% de las bacteriemias se deben a bacterias anaerobias, y las fungemias por *Candida* spp. constituyen el 6% a 15% de los casos (8). La aparición de bacterias multirresistentes (cocos grampositivos anaerobios, enterococos resistentes a la vancomicina, cepas de *E. coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*) constituye un nuevo motivo de preocupación (9).

En los últimos 50 años se han comunicado numerosos casos de sepsis grave y “shock” séptico por microorganismos de los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus* en pacientes neutropénicos. La utilización de quinolonas en pautas de profilaxis, la citarabina a dosis altas, la existencia de mucositis intensa y la presencia de catéteres son los principales factores de riesgo para el desarrollo de “shock” por cocos grampositivos en estos pacientes (10). Antes de iniciar un tratamiento antibiótico empírico en un paciente con neutropenia febril deben tenerse en cuenta todos estos factores. La colonización del enfermo por cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Corynebacterium jeikeium* y *Enterococcus faecium* con resistencia intrínseca a determinados antimicrobianos, condiciona también la elección del tratamiento.

La mayor supervivencia de estos pacientes y la utilización de pautas más agresivas con mucositis más intensas

hacen que bacterias con poco poder patógeno sean causa de infección sistémica en estos enfermos; es lo que se conoce como bacteriemias “emergentes” del neutropénico. Así, se han descrito sepsis por *Rhodococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Stomatococcus* spp., *Gemella* spp. y *Aerococcus* spp., entre otros.

La evolución de los pacientes con neutropenia febril ha mejorado claramente en los últimos años con la hospitalización, el inicio del tratamiento antibiótico de amplio espectro por vía parenteral y la monitorización de las complicaciones y de la respuesta al tratamiento (11). Asimismo, se ha constatado que constituyen una población heterogénea con subgrupos de riesgo variable en cuanto al desarrollo de complicaciones y mortalidad (12, 13). Los incrementos en los costes, junto con la observación de que hay pacientes de bajo riesgo con morbimortalidad mínima, han estimulado la evaluación de nuevas estrategias que acorten la duración de la hospitalización, o la supriman, en los pacientes con neutropenia febril. Las nuevas modalidades terapéuticas son el tratamiento antibiótico oral, el alta hospitalaria precoz o la atención en régimen de hospital de día o de hospitalización domiciliaria. Así, varios autores han intentado definir con mayor precisión estos riesgos, y tras identificar los factores de morbimortalidad en dichos pacientes han desarrollado modelos de predicción del riesgo. Los más relevantes han sido el modelo de Talcott (14, 15) y el sistema de puntuación de la *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) (16) (Tablas 1 y 2). El modelo predictivo MASCC es el método más seguro para identificar a los pacientes neutropénicos febriles que tienen menos riesgo de evolucionar desfavorablemente y que, por tanto, podrían beneficiarse de otras modalidades terapéuticas (tratamiento antibiótico oral, no hospitalización). Así, en las últimas recomendaciones de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y de otras sociedades científicas para el tratamiento del enfermo con neutropenia febril (1, 17) se señalan una serie de factores de bajo riesgo de complicación (Tabla 3); sin embargo, estos modelos no

Tabla 1. Grupos de riesgo de Talcott (14, 15).

Grupo de riesgo	Características clínicas	Complicaciones	Riesgo de muerte
Grupo I	Fiebre y neutropenia durante el ingreso hospitalario	34%	13%
Grupo II	Fiebre y neutropenia ambulatoria. Comorbilidad asociada	55%	12%
Grupo III	Fiebre y neutropenia ambulatoria. Neoplasia progresiva o no controlada	31%	18%
Grupo IV	Fiebre y neutropenia. Ambulatorio sin ningún riesgo.	3%	0%

Tabla 2. Sistema de puntuación en el modelo predictivo de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (16).

Característica*	Valor
Carga de neutropenia febril**	
– Síntomas leves	5
– Síntomas moderados	3
No hipotensión	5
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Neoplasia sólida o neoplasia hematológica sin infección fúngica previa	4
No deshidratación ni necesidad de fluidos intravenosos	3
Régimen ambulatorio	3
Edad menor de 60 años	2

*Puntuación ≥ 21 . Riesgo $< 5\%$ de complicaciones.

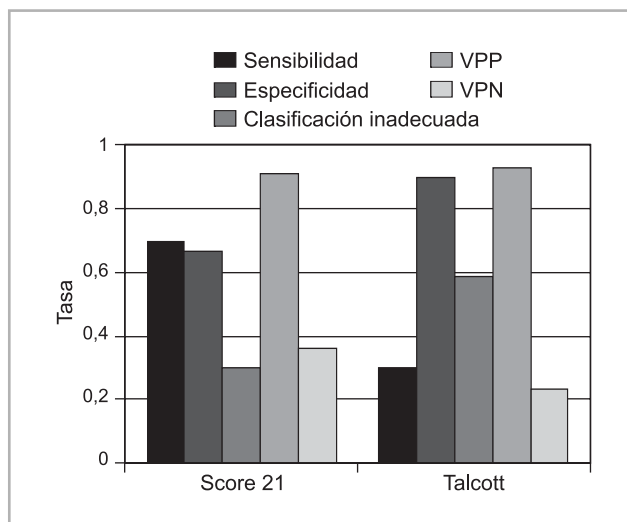
**Valores no acumulados.

Tabla 3. Factores de bajo riesgo en pacientes con neutropenia febril. Guías de la IDSA (1).

- Recuento absoluto de neutrófilos $> 100/\mu\text{l}$
- Recuento absoluto de monocitos $> 100/\mu\text{l}$
- Duración de la neutropenia < 7 días
- Resolución esperada de la neutropenia < 10 días
- Pico febril < 39 °C
- Neoplasia en remisión
- Sin complicaciones de comorbilidad (“shock”, hipoxia, vómitos, diarrea)
- Radiografía de tórax normal
- Función hepática y renal casi normal
- No infección del catéter venoso central
- Evidencia precoz de recuperación medular
- Sin alteraciones neurológicas ni cambios mentales
- Sin dolor abdominal
- No aspecto de enfermedad

Tabla 4. Grupos de riesgo según la definición del consenso alemán sobre neutropenia febril (5).

- Bajo riesgo:
- Duración neutropenia < 5 días
 - Ausencia de factores que incrementan el riesgo
- Riesgo intermedio:
- Duración de la neutropenia 6-9 días
- Alto riesgo:
- Duración de la neutropenia ≥ 10 días

**Figura 1.** Características y valoración de las escalas y modelos de predicción del riesgo de complicaciones infecciosas en la neutropenia febril (Score 21 o MASCC [16] frente a modelo de Talcott [14, 15]).

son completamente seguros en la estimación del riesgo de complicaciones derivadas de la neutropenia febril (Fig. 1). De hecho, en la práctica clínica es bastante infrecuente su uso cotidiano como “regla de bolsillo”. Además, el modelo MASCC no considera la situación de la neoplasia, no valora el tipo ni la agresividad de la quimioterapia, no valora la afectación ni el fallo de órganos (riñón, hígado...), realiza una valoración subjetiva de la “carga de enfermedad” y de la situación de régimen ambulatorio, que depende de la institución, y sobre todo no incluye una estimación de la neutropenia. De hecho, otros consensos (5) e índices de riesgo (18) para predicción de complicaciones y valoración pronóstica de los pacientes con neutropenia y fiebre consideran la profundidad y la duración de la neutropenia. En el consenso de la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología (5) los grupos de riesgo vienen definidos por la duración de la neutropenia (Tabla 4), y en el índice predictivo Tailandés (18) el análisis multivariante mostró que el factor que mejor predice la evolución, además de la “carga de la enfermedad”, el control de la neoplasia y la deshidratación (hipotensión), es la duración de la neutropenia. En este modelo, el sistema de puntuación desarrollado a partir de unos parámetros determinados (que incluían el tiempo esperado de neutropenia) reveló que una puntuación ≥ 16 identificaba pacientes con un pronóstico favorable con una especificidad del 90,2%, una sensibilidad del 76,6%, un valor predictivo positivo del 85,4% y un valor predictivo negativo del 83,8%.

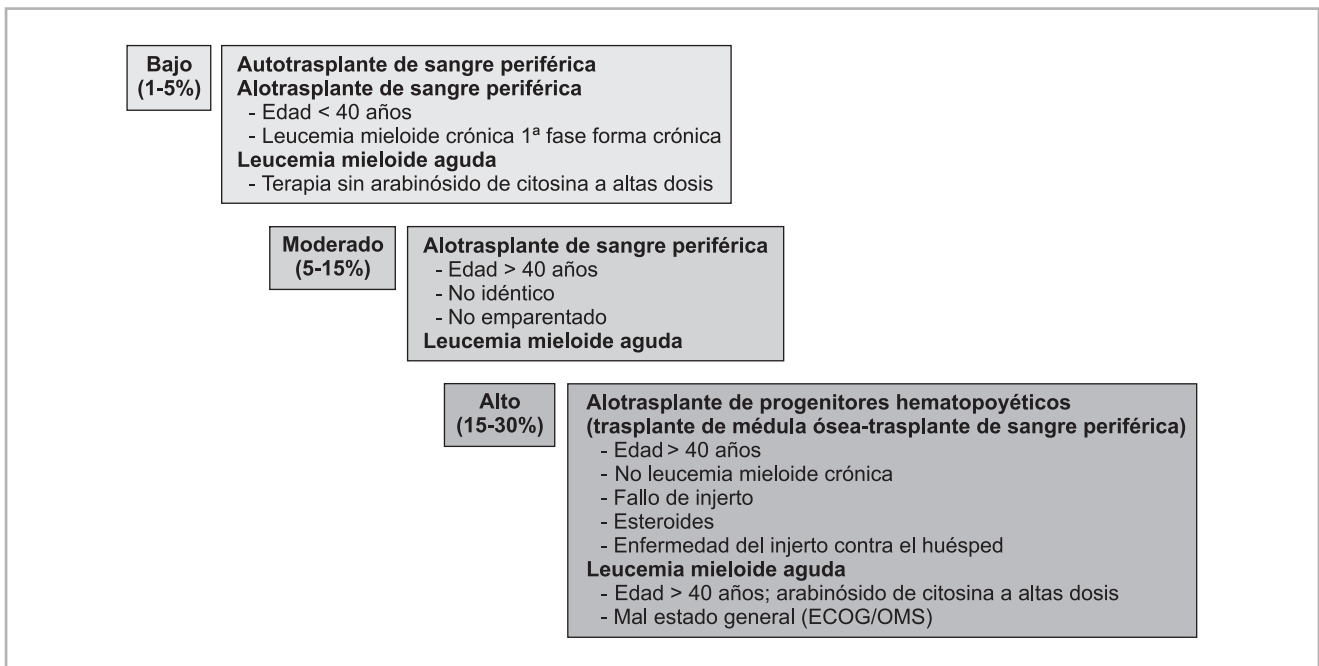


Figura 2. Grupos de riesgo para infección fúngica invasora en pacientes oncohematológicos o sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos según la estratificación del riesgo (20).

Por último, en los últimos años, con la comercialización de nuevos antifúngicos más activos frente a hongos filamentosos, existe un interés creciente por evaluar el riesgo de infección fúngica invasora en los pacientes neutropénicos. Prentice y cols. (19) señalan que el riesgo de infección fúngica invasora oscila ampliamente entre un 2% y un 40%, dependiendo de otros factores de riesgo concomitantes. Se consideran enfermos de alto riesgo de infección fúngica invasora aquellos con neutropenia prolongada, los receptores de trasplante alogénico no emparentado o con incompatibilidad en el HLA, los receptores de trasplante alogénico con depleción de linfocitos T, los pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped, los pacientes neutropénicos en tratamiento corticosteroideo (>1 mg/kg de peso), los pacientes tratados con análogos de las purinas y aquéllos con alteración concomitante de la inmunidad celular (linfocitopenia CD4 <200/ μ l). En éstos el riesgo es tan alto que se aconseja utilizar pautas de profilaxis primaria con antifúngicos activos frente a hongos filamentosos.

Una estratificación del riesgo de infección fúngica invasora en los pacientes oncohematológicos establece tres grupos de riesgo (20) (Fig. 2):

- Riesgo alto (15% a 30%), en el cual se incluyen fundamentalmente la leucemia mieloide aguda y el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogeno con determinadas características.
- Riesgo moderado o intermedio (5% a 15%).
- Riesgo bajo (1% a 5%), en el cual se encuentran fundamentalmente al autotrasplante de progenitores hematopoyéticos y algunas modalidades de alotrasplante de progenitores hematopoyéticos y tipos de leucemia aguda de menor riesgo intrínseco.

RIESGO DE INFECCIÓN SEGÚN LA ENFERMEDAD DE BASE

La enfermedad oncohematológica de base condiciona diversas alteraciones del sistema inmunitario (neutropenia, hipogammaglobulinemia, alteración de la inmunidad celular) que favorecen el que en un paciente determinado la etiología de las infecciones predominantes sea variable. En el tipo y la frecuencia de las distintas infecciones no sólo influye la naturaleza de la enfermedad hematológica sino también su estadio, la respuesta y el tratamiento utilizado para su control. Como norma general, los pacientes con enfermedad en estadios más avanzados o con enfermedad recurrente o refractaria tienen un mayor riesgo de infecciones y se consideran de más alto riesgo.

Aproximadamente el 80% de los pacientes con leucemia aguda, el 75% de los enfermos con linfoma y el 50% de los afectados de mieloma desarrollan alguna infección en el curso de su enfermedad (21, 22). En un estudio retrospectivo

vo de 10 años se calculó la incidencia de bacteriemia según distintos subgrupos de leucemia aguda y de linfoma; la incidencia de bacteriemia varió ampliamente según las distintas categorías histológicas de la neoplasia. Así, el riesgo de infección no sólo es distinto en los pacientes con linfoma o leucemia, sino también entre aquéllos con leucemia linfoblástica o mieloblástica (23), siendo la frecuencia más alta y el tiempo hasta la aparición de bacteriemia más breve en el caso de la leucemia mieloide aguda.

Leucemia aguda y anemia aplásica

En ellas la neutropenia es el factor fundamental que predispone a las distintas complicaciones infecciosas. Las infecciones predominantes son bacterianas (cocos grampositivos, bacilos gramnegativos) y por hongos levaduriformes y filamentosos. No todos los episodios febriles en los enfermos neutropénicos son idénticos, incluso dentro de los grupos clasificados como de alto o bajo riesgo. Por tanto, deben realizarse esfuerzos para identificar, basándose en los hallazgos clínicos y microbiológicos, a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones o de morir durante el episodio de neutropenia febril, porque podrían beneficiarse de estrategias más agresivas, como la terapia de combinación. Asimismo, el subgrupo de pacientes neutropénicos febriles de menor riesgo de complicaciones graves o de muerte podría ser tratado con regímenes antibióticos más sencillos, mejor tolerados y de menor coste, mediante el alta hospitalaria precoz o bien con pautas orales en su domicilio (24).

Leucemia linfática crónica y linfomas no hodgkinianos

El riesgo viene determinado por la propia neoplasia y por el tratamiento utilizado para su control. Así, el 57% de los pacientes con leucemia linfática crónica mueren de una complicación infecciosa (25). En las fases iniciales, en ausencia de tratamiento, el riesgo de infección depende sobre todo de la hipogammaglobulinemia. Otros trastornos asociados que aumentan el riesgo son la disminución en la actividad del complemento, la disminución de las células *natural killer* (NK) y la alteración de la inmunidad celular (citotoxicidad) dependiente de anticuerpos. Así, la infección por microorganismos encapsulados (*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), pero también por *S. aureus* y las recidivas de infecciones por virus varicela-zoster, son la regla. En fases más avanzadas las infecciones suelen ser consecuencia de la neutropenia y de los trastornos de la inmu-

nidad celular secundarios al tratamiento con análogos de las purinas y con los nuevos anticuerpos monoclonales (26, 27). Ello hace que entren en escena patógenos oportunistas, como especies de *Poliomavirus*, *Listeria*, *Legionella*, *Nocardia*, *Mycobacterium*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Pneumocystis* y *Toxoplasma*.

En los pacientes con linfomas no Hodgkin el riesgo de infección viene determinado fundamentalmente por la "carga de enfermedad", el tratamiento empleado y la situación de la enfermedad de base. Con los regímenes de quimioterapia actuales, la neutropenia suele ser de bajo riesgo.

Enfermedad de Hodgkin

Esta enfermedad se asocia a un trastorno en la inmunidad celular, sobre todo en pacientes con gran masa tumoral o enfermedad metastásica. Se considera que el riesgo de infección persiste, a pesar de la curación de la enfermedad, durante aproximadamente 10 años. Las infecciones predominantes son las producidas por virus herpes, *Listeria*, *Nocardia*, micobacterias, *Pneumocystis*, *Cryptococcus* y *Toxoplasma*. El tratamiento con quimioterapia, radioterapia y en su caso la esplenectomía, incrementan la alteración en la inmunidad celular y producen neutropenia y afectación de la inmunidad humoral. Así, el riesgo de infección es máximo en los enfermos esplenectomizados que reciben tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia (28).

Mieloma múltiple

Muchos enfermos son diagnosticados de mieloma a raíz de una infección. Aunque la concentración total de inmunoglobulinas está aumentada por el componente monoclonal, en realidad existe una hipogammaglobulinemia efectiva. Además, se asocian trastornos en la activación del complemento y en la función de los neutrófilos. Las infecciones por microorganismos encapsulados, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Neisseria meningitidis*, son las predominantes, por lo que se aconseja la vacunación frente a estos microorganismos en el momento del diagnóstico. También se recomienda (29) la administración de inmunoglobulinas intravenosas en los pacientes con hipogammaglobulinemia grave e infecciones de repetición.

Tricoleucemia

La alteración de la inmunidad celular junto con la monocitopenia y la neutropenia son los factores determinantes que predisponen a la infección. Las infecciones más carac-

terísticas de estos pacientes son las producidas por bacterias (bacilos gramnegativos y cocos grampositivos) y micobacterias.

RIESGO RELACIONADO CON LAS NUEVAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO

Los nuevos fármacos producen alteraciones inmunitarias y de los mecanismos de defensa que predisponen a las infecciones. De ellos comentaremos los análogos de las purinas, los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de dianas utilizados en las enfermedades oncohematológicas.

Análogos de las purinas

Estos fármacos (fludarabina, cladribina y pentostatina) se emplean en el tratamiento de algunas hemopatías y tumores sólidos. Están indicados en la leucemia linfática crónica, la macroglobulinemia de Waldenström, los linfomas no Hodgkin, el síndrome de Sézary y la tricoleucemia. La fludarabina también se emplea como tratamiento de acondicionamiento en trasplantes alogénicos no mieloablativos y en los haploidéticos y como tratamiento de rescate, junto a altas dosis de citarabina, en la leucemia mieloide aguda recurrente o refractaria y en otras hemopatías de alto riesgo (esquema FLAG-IDA), aunque sin duda la indicación más frecuente es la leucemia linfática crónica. El principal efecto de estos fármacos es la mielosupresión, con la consiguiente neutropenia y una disminución marcada de los linfocitos T, particularmente de los CD4, que se desarrolla en los primeros meses de tratamiento y persiste durante años tras la suspensión del medicamento. De forma menos marcada reducen la cifra de linfocitos B y de monocitos.

El porcentaje de infecciones asociadas al tratamiento con análogos de las purinas es muy dispar (1% a 50%) según las series. Otras variables, como la edad del paciente, el tipo de enfermedad, el estadio de ésta, la exposición previa o concomitante a corticosteroides o citostáticos, y las dosis utilizadas, así como el tipo de análogo de purina empleado, influyen en la frecuencia y el tipo de las infecciones asociadas (30). Curiosamente, la aparición de infecciones oportunistas es muy rara en los estudios en que se ha empleado fludarabina como tratamiento de tumores sólidos, mientras que la incidencia es mucho más elevada cuando se emplea en pacientes hematológicos. De los pacientes con leucemia linfática crónica es sobre los que encontramos más datos publicados (26, 31). A las infecciones que antes desarrollaban estos pacientes (bacterias encapsuladas y criptococosis en enfermedad avanzada) se han sumado otras por microorganismos oportunistas (virus herpes, *Listeria*,

Mycobacterium tuberculosis, *Nocardia*, *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus* y *Candida*) que anteriormente eran excepcionales. Aun así, el riesgo de infección en los pacientes con leucemia linfática crónica tratados con fludarabina no es uniforme y depende de otras variables. Se ha visto que el riesgo de complicaciones infecciosas es mayor en los pacientes con edad avanzada, patología concomitante previa, multitratados, con tratamiento citostático o corticosteroide previo o simultáneo, y en los que tienen mala respuesta al tratamiento de la enfermedad de base. Las infecciones suelen ocurrir precozmente y no es habitual que aparezcan en pacientes que han respondido adecuadamente al tratamiento; sin embargo, si la enfermedad recurre, el riesgo de infección aumenta. El uso simultáneo de corticosteroides incrementa notablemente el riesgo de infección y debe evitarse, aunque en ocasiones no es posible, como ocurre en los pacientes que desarrollan anemia hemolítica por fludarabina.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos son inmunoglobulinas producidas contra un antígeno, al que se unen de forma específica. Con la producción de anticuerpos monoclonales dirigidos a un antígeno de superficie de una célula tumoral diana conseguimos la destrucción de ésta por uno o varios de los siguientes mecanismos:

- 1) Neutralización de la actividad celular por interferencia con una función específica.
- 2) Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos: los fagocitos, los linfocitos T citotóxicos o las células NK acabarán con la célula frente a la que va dirigido un determinado anticuerpo.
- 3) Citotoxicidad mediada por la activación del complemento: tras la unión del anticuerpo se activa la vía del complemento que permite la destrucción celular.
- 4) Apoptosis: la unión del anticuerpo a la superficie de la célula inicia la muerte celular programada.

Los anticuerpos monoclonales cada vez se utilizan más en el tratamiento de distintas enfermedades oncológicas (cáncer de mama, linfomas, leucemias), en la prevención del rechazo agudo del paciente receptor de un trasplante y en el tratamiento de distintas enfermedades autoinmunitarias (Tabla 5).

Los primeros anticuerpos monoclonales eran de origen murino. Estas proteínas son extrañas para el sistema inmunitario del paciente y condicionan dos problemas: reacciones de hipersensibilidad y generación de anticuerpos fren-

Tabla 5. Anticuerpos monoclonales aprobados para su utilización en la práctica clínica.

Nombre	Año comercialización	Origen	Diana	Indicación
Muromonab-CD3 (<i>Orthoclone OKT3</i> ®)	1986	Murino	Linfocitos T antígeno CD3	Rechazo agudo de trasplante de órgano sólido
Abciximab (<i>ReoPro</i> ®)	1994	Quimérico	Receptor plaquetas GP IIb/IIIa	Coagulación sanguínea en procedimientos cardiacos (angioplastia)
Rituximab (<i>Rituxan</i> ®/ <i>Mabthera</i> ®)	1997	Quimérico	Linfocitos B receptor CD20	Linfoma no Hodgkin (bajo grado refractarios o recidivas)
Daclizumab (<i>Zenapax</i> ®)	1997	Humanizado	Receptor IL-2 sobre linfocitos T activados	Rechazo agudo de trasplante de órgano sólido
Trastuzumab (<i>Herceptin</i> ®)	1998	Humanizado	Receptor del factor de crecimiento HER2	Cáncer de mama avanzado con receptores HER2
Infliximab (<i>Remicade</i> ®)	1998	Quimérico	Factor de necrosis tumoral	Artritis reumatoide y enfermedad de Crohn
Basiliximab (<i>Simulect</i> ®)	1998	Quimérico	Receptor IL-2 sobre linfocitos T activados	Rechazo agudo de trasplante de órgano sólido
Palivizumab (<i>Synagis</i> ®)	1998	Humanizado	Proteína F del virus respiratorio sincitial	Infección por virus respiratorio sincitial en niños
Gemtuzumab (<i>Mylotarg</i> ®)	2000	Humanizado	Antígeno CD33 en células leucémicas	Leucemia mieloide aguda en recidiva
Alemtuzumab (<i>Campath</i> ®)	2001	Humanizado	Antígeno CD52 sobre linfocitos T y B	Leucemia linfoide crónica-células B
Ibritumomab (<i>Zevalin</i> ®)	2002	Murino	Linfocitos B CD20	Linfoma no Hodgkin B
Adalimumab (<i>Humira</i> ®)	2003	Humanizado	Factor de necrosis tumoral	Artritis reumatoide
Omalizumab (<i>Xolair</i> ®)	2003	Humanizado	IgE	Asma
Tositumomab I-131 (<i>Bexxar</i> ®)	2003	Murino	Linfocitos B CD20	Linfoma no Hodgkin B

te a ellos, lo que limita su eficacia clínica (32, 33). El siguiente avance en la producción de anticuerpos monoclonales fue la humanización de las secuencias proteicas. Primero se humanizó la región constante de los anticuerpos y permaneció la región variable de origen murino; es lo que se conoce como anticuerpos monoclonales “quiméricos”. Un nuevo paso fue la aparición de los anticuerpos monoclonales “humanizados”, con más del 95% del contenido proteico de origen humano, quedando sólo algunas proteínas en la región variable de origen murino. Ello favorece una mejor tolerabilidad al ser menos inmunógenos. La terminación de los nombres de los distintos anticuerpos monoclonales nos permite conocer su composición proteica. Así, los terminados en “momab” son murinos en su totalidad, los acabados en “ximab” son quiméricos y los acabados en “zumab” son humanizados.

El último avance técnico es la producción de anticuerpos monoclonales conjugados (“balas mágicas” o moléculas inteligentes). Se consiguen uniendo a los anticuerpos

monoclonales distintos componentes (isótopos radiactivos, productos químicos nocivos o citotóxicos, antibióticos) para así conseguir un efecto sinérgico en cuanto a su función específica (antitumoral, modulador de la respuesta inmunitaria, antiviral, etc.).

No obstante, el empleo de algunas de estas modernas moléculas se ha relacionado con la aparición o el aumento de determinadas infecciones (34, 35).

Infliximab

Es el anticuerpo monoclonal más utilizado hasta la actualidad. Es de origen quimérico y su función es inhibir la acción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) soluble formando complejos estables con él. Está aprobado para su uso clínico en el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. Su utilización en hematología es como uso compasivo para pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped de grado III-IV resistente a otros

tratamientos. Se han descrito infecciones respiratorias, de partes blandas, urinarias y sepsis en pacientes tratados con infliximab, pero la mayoría son infecciones oportunistas, como la tuberculosis, que destaca por su mayor frecuencia. Ésta suele aparecer de forma precoz (en los primeros tres meses tras el inicio del tratamiento). Más de la mitad de estos pacientes se presentan con tuberculosis extrapulmonares o diseminadas, y hasta un 90% de ellos toman de forma concomitante otro tratamiento inmunosupresor (metotrexato, corticosteroides). A veces, el cuadro histológico muestra datos característicos, como son una menor tendencia a la formación de granulomas, así como menos apoptosis (36). Otras infecciones oportunistas asociadas con el uso de este anticuerpo monoclonal son las herpéticas, listeriosis, neumocistosis, candidiasis invasora, histoplasmosis, esporotricosis y leishmaniasis. En los pacientes hematológicos sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos que padecen enfermedad del injerto contra el huésped grave o refractaria y son tratados con infliximab, hay un alto riesgo de infección fúngica invasora, en especial de aspergilosis (37).

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la fracción soluble del TNF- α . Sus indicaciones son las mismas que las del infliximab y su ventaja teórica frente a éste es el menor poder inmunógeno, aunque ya se han descrito reacciones de hipersensibilidad. También se han comunicado algunos casos de tuberculosis, sobre todo en enfermos en que no se había realizado el cribado y estudio previo de infección tuberculosa latente mediante prueba de la tuberculina y radiografía de tórax (38).

Rituximab

De origen quimérico, está dirigido frente a los linfocitos B que expresan los antígenos CD20, por lo que produce linfocitopenia sin alteración de las inmunoglobulinas, dado que las células plasmáticas son CD20 negativas. La neutropenia es leve y sólo aparece en el 1% a 10% de los pacientes. Está indicado en el tratamiento de linfomas (39), leucemias linfocíticas, macroglobulinemia de Waldenström y púrpura trombocitopénica idiopática. No se ha asociado a un aumento del riesgo de infecciones bacterianas ni fúngicas, pero sí se ha descrito un mayor porcentaje de infecciones virales. La mayoría de éstas son leves, aunque se han comunicado casos graves de varicela diseminada, neumonitis por citomegalovirus, aplasia pura de células rojas por parvovirus B19 y hepatitis B fulminante (40).

Alemtuzumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno CD52, que se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfática crónica refractaria, la leucemia prolinfocítica T y los linfomas no Hodgkin. El CD52 se encuentra en los linfocitos B y T sanos normales y leucémicos, en los monocitos y en los granulocitos. Este fármaco produce una linfocitopenia profunda (con CD4 <200) y prolongada, que se puede mantener hasta un año tras la remisión completa de la enfermedad. En el 10% de los pacientes se acompaña de neutropenia grave. De todos los anticuerpos monoclonales utilizados es el que tiene, hasta la fecha, un mayor riesgo de complicaciones infecciosas. En el 28% a 42% de los enfermos se produce una infección oportunista (infecciones por los virus herpes, varicela-zoster y citomegalovirus, listeriosis, tuberculosis, pneumocistosis, candidiasis, criptococosis, aspergilosis y mucormicosis). Las complicaciones infecciosas son más probables en los pacientes con tratamiento inmunosupresor previo y en aquellos en que el tratamiento no controla la enfermedad (41). Se ha comunicado una incidencia de infección por citomegalovirus del 3,6%, y la de infección fúngica invasora puede llegar al 6%. Por todo ello, se recomienda la profilaxis con cotrimoxazol durante al menos dos meses tras la última dosis de fármaco, o hasta que se eleven los CD4 por encima de 200. Se aconseja, además, profilaxis con aciclovir y seguimiento semanal prospectivo con antigenemia o PCR del citomegalovirus durante los primeros dos meses, para realizar tratamiento anticipado si es necesario (42, 43). La infección por citomegalovirus es frecuente, aunque no suele producir enfermedad diseminada ni grave de órgano, y responde rápido y bien al tratamiento con ganciclovir o incluso simplemente retirando el alemtuzumab. La utilización de profilaxis antifúngica es opcional, aunque muchos autores la recomiendan, y en tal caso suele emplearse algún azol (fluconazol o itraconazol). Pese al uso de profilaxis frente a la familia de los virus herpes y frente a *Pneumocystis*, las complicaciones infecciosas oportunistas y no oportunistas son una importante causa de morbimortalidad en los pacientes con trastornos linfoproliferativos que reciben alemtuzumab (44). Sin embargo, no parece que el uso de alemtuzumab incremente el riesgo de infección hematogena diseminada ni el de bacteriemia por microorganismos oportunistas, pese a la profunda inmunodepresión celular con linfocitopenia de células T CD4+ (45).

Gemtuzumab-calicheamicina

De origen humanizado, contra el CD33 y conjugado con un potente antibiótico antitumoral llamado calicheami-

Tabla 6. Principales etiologías relacionadas con los fármacos utilizados en oncohematología y medidas básicas de profilaxis.

Terapia	Infecciones predominantes	Prevención/profilaxis
Glucocorticoides	Virus herpes, virus varicela-zoster, poliomavirus-JC, <i>Listeria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> , micobacterias, <i>Cryptococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Pneumocystis</i> y <i>Aspergillus</i>	Mantoux (con <i>booster</i>) Isoniazida Cotrimoxazol*
Análogos de purinas	Virus herpes, poliomavirus-JC, <i>Listeria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> , micobacterias, <i>Cryptococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Pneumocystis</i> y otros Cocos grampositivos, bacilos gramnegativos, <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>N. meningitidis</i>	Vacunación bacterias capsuladas Mantoux (con <i>booster</i>) Isoniazida Cotrimoxazol*
Alemtuzumab (anti-CD52)	Citomegalovirus, virus herpes, virus respiratorios, adenovirus, parvovirus B19, micobacterias tuberculosas y atípicas, <i>Pneumocystis</i> , hongos y otros	Antigenemia pp65/PCR Citomegalovirus-ganciclovir Famciclovir Mantoux (con <i>booster</i>) Isoniazida Cotrimoxazol
Rituximab (anti-CD20)	Virus varicela-zoster, virus herpes, parvovirus B19, virus hepatitis B	Vacunación gripe y virus hepatitis B (?)
Infliximab (anti-TNF)	Micobacterias, <i>Aspergillus</i> , <i>Leishmania</i> , virus varicela-zoster	Mantoux (con <i>booster</i>) Isoniazida
Imatinib (STI571)	Gripe, virus del papiloma humano, virus varicela-zoster	Vacunación gripe anual
Esplenectomía	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Babesia</i> , <i>Plasmodium</i>	Vacunación bacterias capsuladas

*Indicación opcional dependiendo del estado neto de inmunosupresión y de la dosis de corticosteroides utilizada y su duración, normalmente con >20 mg de prednisona más de 1-2 meses.

cina, este anticuerpo monoclonal está indicado en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda CD33 positiva en pacientes de edad avanzada tras una recidiva, que no son candidatos al tratamiento convencional. Causa una mielosupresión grave. En una revisión (46) de los ensayos se pone de manifiesto un menor porcentaje de mucositis grave respecto al tratamiento habitual (4%). Se han comunicado un 7% de neumonías y un 16% de sepsis en los pacientes que reciben este tratamiento (46).

Tioxetan-⁹⁰Itrio-ibritumomab

Es un anticuerpo monoclonal mürido, conjugado y radioinmunoterápico. El ibritumomab es específico anti-CD20 y con el quelante de enlace tioxetan se une al isótopo radiactivo (⁹⁰Itrio o ¹¹¹Indio). Su indicación son los linfomas foliculares de bajo grado o de células B transformadas. Se tiene escasa experiencia clínica, pero por el efecto radiactivo su acción mielosupresora es mayor que con el rituximab, lo que condiciona un mayor riesgo de infecciones bacterianas graves (47).

La relación entre algunos de estos fármacos utilizados en oncohematología y determinados microorganismos se muestra en la Tabla 6, así como algunas de las medidas de profilaxis habitualmente realizadas.

Otras moléculas (inhibidores de dianas)

Imatinib

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad clonal de la célula hematopoyética pluripotencial en la cual hay una translocación recíproca t(9; 22) q(q34;q11), formándose el cromosoma Philadelphia que contiene un nuevo gen de fusión, llamado BCR-ABL. Este gen tiene una actividad tirosina cinasa que es esencial en la génesis de la leucemia mieloide crónica y de otros tumores estromales.

El mesilato de imatinib es un potente inhibidor de la tirosina cinasa que actúa bloqueando la actividad enzimática del gen BCR-ABL (48), y por tanto la proliferación de progenitores con cromosoma Philadelphia positivo, por lo que es de gran utilidad en el tratamiento de todos los estadios de la leucemia mieloide crónica. En los ensayos clíni-

cos se han incluido más de 12.000 pacientes y las complicaciones infecciosas asociadas a su utilización son escasas y leves; la más descrita ha sido el herpes zoster (49).

Bortezomib

Es una nueva molécula que actúa como inhibidor de los proteosomas, en particular sobre el sistema ubiquitina-proteasoma, el cual desempeña un papel fundamental en la homeostasis de proteínas y una función crítica en los procesos reguladores, tanto normales como relacionados con el cáncer (50). En cierta forma, influye potentemente en las vías de la apoptosis, tal como ocurre con la talidomida. Su uso ha sido aprobado como tratamiento de segunda línea o de rescate del mieloma múltiple (51). También se han obtenido resultados favorables en algunos linfomas no Hodgkinianos y en el cáncer de pulmón no microcítico. Está siendo investigada su utilidad en otros tipos de neoplasias sólidas y hematológicas. Entre sus efectos adversos destaca la hipotensión, especialmente en casos de dosis excesiva, las citopenias y la neuropatía periférica. Al igual que con el imatinib, no se ha comunicado, por el momento, un incremento en el porcentaje de infecciones asociadas, tanto oportunistas como no oportunistas (52).

RIESGO DE INFECCIÓN TRAS UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es una modalidad terapéutica de uso cada vez más extendido. Bajo este término no se incluye un único tipo de trasplante sino muchos. La mortalidad asociada a este tratamiento viene determinada fundamentalmente por la aparición de complicaciones, siendo las infecciosas las más frecuentes.

Atendiendo al tipo de donante se habla de trasplante autólogo cuando se utilizan progenitores del mismo paciente, alogénico cuando el donante es otra persona y singénico cuando el donante es un gemelo univitelino. En los trasplantes alogénicos hay que distinguir entre donante familiar y donante no emparentado. Según los estudios de HLA se habla de trasplantes HLA genótipicamente idénticos, HLA fenotípicamente idénticos y HLA no idénticos.

El riesgo de infección no es uniforme. Mientras que en el autotrasplante de progenitores hematopoyéticos, tras el primer trimestre de la intervención, es globalmente de un 1%, en el alotrasplante se aproxima al 10% (53). Los trasplantes de donante no emparentado tienen un mayor riesgo de infección, fundamentalmente por la menor similitud de

HLA, y por lo tanto una mayor incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped. Aun así, hay que señalar que, incluso sin rechazo, la incidencia de infección en caso de donante no emparentado es también mayor (54, 55).

Según la fuente de los progenitores también varían las complicaciones infecciosas. Así, los progenitores pueden proceder de la médula ósea, de sangre periférica o de cordón umbilical. Inicialmente se comunicó un menor porcentaje de infecciones bacterianas y fúngicas en los trasplantes alogénicos que utilizaban como fuente la sangre periférica, al disminuir el tiempo del injerto (56), pero se observó que la mayor incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped podría anular este efecto beneficioso. Así, se ha comunicado posteriormente un efecto paradójico en la incidencia de infección fúngica invasora (57) con el uso de sangre periférica, mayor que en los pacientes en que se utiliza la médula ósea. En cuanto a su influencia sobre las infecciones virales, sobre todo por citomegalovirus, los datos son contradictorios (58, 59). Respecto al trasplante realizado con sangre de cordón umbilical, la experiencia reciente (60, 61) comunica una mortalidad precoz del 50%, relacionada con complicaciones infecciosas, que llegan a ser graves en el 66% de los casos (18 de los 27 enfermos incluidos en la serie). Las infecciones más graves fueron las bacteriemias por gramnegativos (sobre todo por *Acinetobacter*) y las infecciones fúngicas invasoras (11% de los episodios infecciosos), siendo la morbimortalidad por citomegalovirus prácticamente nula. En la actual experiencia personal de los autores (datos no comunicados), la incidencia de aspergilosis invasora y otras micosis invasoras en el trasplante realizado con sangre de cordón umbilical supera el 30% y es el principal factor de mortalidad relacionado.

Según el tipo de acondicionamiento se habla de trasplantes mieloablativos o no mieloablativos. Estos últimos utilizan regímenes de acondicionamiento con menor toxicidad hematológica y gastrointestinal, y aunque por ello cabría esperar una menor incidencia de infecciones, no está claro. En un estudio multicéntrico español (62), la incidencia de neutropenia febril y bacteriemia por estreptococos fue menor, pero en otros estudios (63) se ha comunicado una mayor incidencia de infecciones fúngicas invasoras. La infección por citomegalovirus es menor o similar en estos pacientes (64). Por tanto, los llamados "mini-alos" son trasplantes con alto riesgo de infección en los que no hay que disminuir la vigilancia.

Por último, se debe tener en cuenta si en el proceso se realiza una manipulación del inóculo. La dosis de progenitores, medida por el total de células CD34 infundidas, influye en el riesgo de infección. Así, una dosis baja se relaciona con un fallo del injerto y una mayor incidencia de enfermedad

del injerto contra el huésped, y por tanto un mayor número de complicaciones infecciosas, por lo que obtener un buen inóculo es fundamental para el trasplante (65).

En los últimos años, en un intento de disminuir la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped en los trasplantes alogénicos, se ha apostado por la utilización de depleción de linfocitos T, pero esto se ha asociado a un aumento en la incidencia global de infección (66) y de enfermedad por citomegalovirus. En el trasplante autólogo, la selección de células CD34 para reducir la probabilidad de contaminación neoplásica del inóculo a trasplantar se ha relacionado con un mayor porcentaje de complicaciones infecciosas virales (67).

Correspondencia: Miguel Salavert Lletí, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar nº 21, 46009 Valencia. e-mail: salavert_mig@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G.P. y cols. *Guidelines for the use for antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751.
- Bodey, G.P., Buckley, M., Sathe, Y.S., Freireich, E.J. *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. Ann Intern Med 1966; 64: 328-340.
- Bochud, P.Y., Calandra, T., Francioli, P. *Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients. A review*. Am J Med 1994; 97: 256-264.
- Tancrede, C.H., Andremon, A.O. *Bacterial translocation and gram-negative bacteraemia in patients with haematological malignancies*. J Infect Dis 1985; 152: 99-103.
- Link, H., Bohme, A., Cornely, O.A. y cols. *Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients – Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. Ann Hematol 2003; 82 (Suppl. 2): S105-S117.
- Pizzo, P.A. *Fever in immunocompromised patients*. N Engl J Med 1999; 341: 893-899.
- Bodey, G.P. *Infections in cancer patients*. Cancer Treatment Rev 1975; 2: 89-128.
- Wisplinghoff, H., Seifert, H., Wenzel, R.P., Edmond, M.B. *Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States*. Clin Infect Dis 2003; 36: 1103-1110.
- Salase, D.M., Bincezewski, B., Rice, L.B. *Emerging antimicrobial resistance and the immunocompromised host*. Clin Infect Dis 1993; 17: S527-S536.
- Cordonnier, C., Buzyn, A., Leverger, G. y cols. *Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: Toward a more targeted antibiotic strategy*. Clin Infect Dis 2003; 36: 149-158.
- Elting, L.S., Rubenstein, E.B., Rolston, K.V.I. y cols. *Outcome of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: Observation from two decades of epidemiological and clinical trials*. Clin Infect Dis 1997; 25: 247-259.
- Viscoli, C., Bruzzi, P., Castagnola, E. y cols. *Factors associated with bacteremia in febrile granulocytopenic cancer patients*. Eur J Cancer 1994; 30A: 430-437.
- Engels, E.A., Ellis, C.A., Supran, S.E. y cols. *Early infection in bone marrow transplantation: Quantitative study of clinical factors that affect risk*. Clin Infect Dis 1999; 28: 256-266.
- Talcott, J.A., Finberg, R., Mayer, R.J. y cols. *The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation*. Arch Intern Med 1988; 148: 2561-2568.
- Talcott, J.A., Whalen, A., Clark, J. y cols. *Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: A pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule*. J Clin Oncol 1994; 12: 107-114.
- Klastersky, J., Paesmans, M., Rubenstein, E.B. y cols. *The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients*. J Clin Oncol 2000; 18: 3038-3051.
- Gudiol, F., Berenguer, J., Lizasoain, M., Carratalá, J., Capdevilla, J.A. *Infecciones en el paciente neutropénico*. En: Aguado, J.M., Almirante, B., Fortún, J. (Eds.). *Protocolos de la Sociedad Española de Microbiología y Enfermedades Infecciosas*, Madrid 2000; N XI.
- Chayakulkeeree, M., Thamlikitkul, V. *Risk index for predicting complications and prognosis in Thai patients with neutropenia and fever*. J Med Assoc Thai 2003; 86: 212-223.
- Prentice, H.G., Kibbler, C.C., Prentice, A.G. *Towards a targeted, risk based, antifungal strategy in neutropenic patients*. Br J Haematol 2000; 110: 273-284.
- Mahfouz, T., Anaissie, E. *Prevention of fungal infections in the immunocompromised host*. Curr Opin Investig Drugs 2003; 4: 974-990.
- Berenguer, J. *Complicaciones infecciosas en pacientes hematológicos no neutropénicos*. Haematologica (Ed. Esp.) 2002; 87 (Supl. 1): 221-226.
- Salonen, J., Niloskelainen, J. *Fatal infections in patients with hematologic malignancies*. Eur J Haematol 1993; 51: 102-108.
- Teira, R., Lazarralde, E., Santamaría, J.M. y cols. *Incidencia de bacteriemia en grupos histológicos de neoplasias hematológicas*. Enferm Infect Microbiol Clin 2003; 21: 24-29.
- Klastersky, J. *Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications*. Clin Infect Dis 2004; 39: S32-S37.
- Batle, M., Ribera, J.M., Orio, A. y cols. *Neumonía en pacientes con leucemia linfática crónica. Estudio de 30 casos*. Med Clin (Barc.) 2001; 116: 738-740.
- Anaissie, E., Kontoyiannis, D.P., O'Brien, S. y cols. *Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine*. Ann Intern Med 1998; 129: 559-566.
- Wadhwa, P.D., Morrison, V.A. *Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia*. Semin Oncol 2006; 33: 240-249.
- Hohl, R.J., Schilsky, R.L. *Nonmalignant complications of therapy for Hodgkin's disease*. Haematol Treat Options Oncol 1989; 3: 331-343.
- Hargueraves, R.M., Lea, J.R., Griffiths, H. y cols. *Immunological factors and risk of infection in plateau phase mieloma*. J Clin Pathol 1995; 48: 260-266.
- Samonis, G., Lontoyiannis, D.P. *Infections complications of purine analog therapy*. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 409-413.
- Juliussen, G. *Complications in the treatment of CLL with purine analogues*. Hematol Cell Ther 1997; 39: S41-S44.
- Farah, R.A., Clinchy, B., Herrera, L. y cols. *The development of monoclonal antibodies for the therapy of cancer*. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 1998; 8: 321-356.

33. Multani, P.S., Grossbard, M.L. *Monoclonal antibody-based therapies for hematologic malignancies*. J Clin Oncol 1998; 16: 3691-3710.
34. Reichert, J.M. *Monoclonal antibodies in the clinic*. Nature Biotechnol 2001; 19: 819-822.
35. Breedveld, F.C. *Therapeutic monoclonal antibodies*. Lancet 2000; 355: 735-740.
36. Keane, J., Gershon, S., Wise, R.P. y cols. *Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-neutralizing agent*. N Engl J Med 2001; 345: 1098-1104.
37. Marty, F.M., Lee, S.J., Fahey, M.M. y cols. *Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A cohort study*. Blood 2003; 102: 2768-2776.
38. Scheinfeld, N. *Adalimumab: A review of side effects*. Expert Opin Drug Saf 2005; 4: 637-641.
39. Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J. y cols. *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B cell lymphoma*. N Engl J Med 2002; 346: 235-242.
40. Westhoff, T.H., Jochimsen, F., Schmittl, A. y cols. *Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy*. Blood 2003; 102: 1930.
41. Keating, M., Coutre, S., Rai, K. y cols. *Management guidelines for use of alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia*. Clin Lymphoma 2004; 4: 220-227.
42. Keatin, M.J., Flinn, I., Jain, V. y cols. *Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who failed fludarabine: Results of a large international study*. Blood 2002; 99: 3554-3561.
43. Nabban, C., Rosen, S.T. *Conceptual aspects of combining rituximab and Campath-1H in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia*. Semin Oncol 2002; 29 (Suppl. 2): 75-80.
44. Martin, S.I., Marty, F.M., Fiumara, K., Treon, S.P., Gribben, J.G., Baden, L.R. *Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders*. Clin Infect Dis 2006; 43: 16-24.
45. Silveira, F.P., Marcos, A., Kwak, E.J. y cols. *Bloodstream infections in organ transplant recipients receiving alemtuzumab: No evidence of occurrence of organisms typically associated with profound T cell depletion*. J Infect 2006; (en prensa).
46. Sievers, E.L., Larson, R.A., Stadtmayer, E.A. y cols. *Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukaemia in first relapse*. J Clin Oncol 2001; 19: 3244-3254.
47. Watanabe, T., Terui, S., Itoh, K. y cols. *Phase I study of radioimmunotherapy with an anti-CD20 murine radioimmunoconjugate ((90)Y-ibritumomab tiuxetan) in relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma*. Cancer Sci 2005; 96: 903-910.
48. Druker, B.J., Tamura, S., Buchdunger, E. y cols. *Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells*. Nat Med 1996; 2: 561-566.
49. Druker, B.J., Talpaz, M., Resta, D.J. y cols. *Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med 2001; 344: 1031-1037.
50. Burger, A.M., Seth, A.K. *The ubiquitin-mediated protein degradation pathway in cancer: Therapeutic implications*. Eur J Cancer 2004; 40: 2217-2229.
51. Jagannath, S., Barlogie, B., Berenson, J. y cols. *A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma*. Br J Haematol 2004; 127: 165-172.
52. Richardson, P.G., Sonneveld, P., Schuster, M.W. y cols. *Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. N Engl J Med 2005; 352: 2487-2498.
53. Hoyle, C., Goldman, J.M. *Life-threatening infections occurring more than 3 months after BMT. 18 UK Bone Marrow Transplant Teams*. Bone Marrow Transplant 1994; 14: 247-252.
54. Ochs, L., Shu, X.O., Miller, J. y cols. *Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: Comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients*. Blood 1995; 86: 3979-3986.
55. Van Kraaij, M.G., Verdonck, L.F., Rozenberg-Arska, M., Dekker, A.W. *Early infections in adults undergoing matched related and matched unrelated/mismatched donor stem cell transplantation: A comparison of incidence*. Bone Marrow Transplant 2002; 30: 303-309.
56. Storek, J., Dawson, M.A., Storer, B. y cols. *Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation*. Blood 2001; 97: 3380-3390.
57. Marr, K.A., Carter, R.A., Boeckh, M., Martin, P., Corey, L. *Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: Changes in epidemiology and risk factors*. Blood 2002; 100: 4358-4366.
58. Trenchel, R., Ross, S., Husing, J. y cols. *Reduced risk of persisting cytomegalovirus pp65 antigenemia and cytomegalovirus interstitial pneumonia following allogeneic PB SCT*. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 665-672.
59. Nguyen, Q., Champlin, R., Giral, S. y cols. *Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients*. Clin Infect Dis 1999; 28: 618-623.
60. Saavedra, S., Sanz, G.F., Jarque, I. y cols. *Early infections in adult patients undergoing unrelated donor cord blood transplantation*. Bone Marrow Transplant 2002; 30: 937-943.
61. Rocha, V., Labopin, M., Sanz, G. y cols. *Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group; Eurocord-Netcord Registry. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia*. N Engl J Med 2004; 351: 2276-2285.
62. Martino, R., Caballero, M.D., Canals, C. y cols. *Reduced-intensity conditioning reduces the risk of severe infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 341-347.
63. Hagen, E.A., Stern, H., Porter, D. y cols. *High rate of invasive fungal infections following nonmyeloablative allogeneic transplantation*. Clin Infect Dis 2003; 36: 9-15.
64. Junghans, C., Boeckh, M., Carter, R.A. y cols. *Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study*. Blood 2002; 99: 1978-1985.
65. Bittencourt, H., Rocha, V., Chevret, S. y cols. *Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation*. Blood 2002; 99: 2726-2733.
66. Couriel, D., Canosa, J., Engler, H., Collins, A., Dunbar, C., Barrett, A.J. *Early reactivation of cytomegalovirus and high risk of interstitial pneumonitis following T depleted BMT for adults with hematological malignancies*. Bone Marrow Transplant 1996; 18: 347-353.
67. Sica, S., Sora, F., Chiusolo, P. y cols. *Early viral complications after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 2000; 26: 587-588.