



INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PATOLOGÍA ONCOLÓGICA II

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES NEUTROPÉNICOS

La mayoría de los episodios de neutropenia tras quimioterapia de más de una semana de duración se complican con fiebre. Alrededor del 60% de los pacientes sufrirán un proceso infeccioso documentado, normalmente, de origen bacteriano. Por este motivo, a menudo ha estado en debate la conveniencia de la profilaxis antibiótica durante la neutropenia, con el fin de reducir la frecuencia de episodios febriles e infecciones documentadas, y con ello su morbimortalidad. En la actualidad debido a la creciente preocupación sobre la emergencia de cepas resistentes, la mayoría de las guías de manejo del paciente neutropénico recomiendan evitar las profilaxis sistemáticas e indiscriminadas.

Las medidas profilácticas en el paciente neutropénico deben orientarse hacia dos aspectos básicos: *a)* evitar la adquisición de nuevos agentes mediante la adopción de medidas de control ambiental; *b)* eliminar los agentes adquiridos o colonizantes antes de que puedan cruzar las barreras alteradas, o evitar que produzcan infección los que lo logren, mediante el empleo de pautas de quimioprofilaxis.

Medidas generales y de control ambiental

Las medidas orientadas a disminuir la adquisición de patógenos exógenos adquieren su máximo interés en los receptores de trasplante hematopoyético (TPH), en especial si requieren tratamiento inmunodepresor por enfermedad del injerto contra huésped (EICH), y en los pacientes afectados de leucemia aguda en tratamiento de inducción a la remisión, al presentar ambos un riesgo máximo de desarrollar infecciones graves durante la fase de neutropenia.

Prevención de infecciones por contacto:

- 1) El **lavado de manos** es una de las recomendaciones preventivas básicas más importante, nivel de evidencia A1, que implica tanto al personal sanitario como al propio paciente y a sus familiares. Las soluciones alcohólicas son una excelente alternativa al lavado clásico, pero cuando la contaminación de manos sea evidente deberán lavarse con agua y jabón antimicrobiano.
- 2) El uso de mascarilla, bata y gorro queda reservado para aquellos casos en que se esté en contacto estrecho con el paciente (al realizar curas) o en situaciones de aislamiento estricto. En caso de usar depresores linguales, éstos deben estar esterilizados. Deberá evitarse la entrada en la habitación de aquellos objetos potencialmente contaminantes (flores, plantas, etc.), portadores de hongos, *Pseudomonas*, etc. Toda persona afectada de alguna enfermedad transmisible no debe tener contacto con el paciente.
- 3) El paciente debe realizar una **higiene personal diaria** con jabón, limpiarse los dientes dos o más veces al día con un

cepillo suave, o en su defecto un cepillo ultrasuave o una gasa. El agua oxigenada y el bicarbonato alteran el pH y pueden retrasar la regeneración de la mucosa. Siempre que sea posible debe realizarse una revisión dental antes de la quimioterapia. Se desaconseja el empleo de supositorios, la realización de tactos rectales y el empleo de tampones.

Prevención de infecciones a través de las vías respiratorias:

La concentración de esporas de hongos filamentosos, en especial de *Aspergillus* spp., en el aire puede ser muy elevada, especialmente en lugares donde se realizan talas de árboles, movimientos de tierra, construcciones, remodelaciones o derribos.

- 1) En las unidades oncológicas de pacientes neutropénicos de alto riesgo ingresados se deben utilizar sistemas de ventilación con **filtros de alta eficacia** (filtros HEPA), con capacidad de retener el 99,97% de las partículas > 0,3 µm, asegurando prácticamente la completa eliminación de esporas del aire, así como de bacterias y virus adheridos a partículas de polvo. Para que estos sistemas sean eficaces, las habitaciones deben estar dotadas de presión positiva respecto al resto de la unidad, con puertas de cierre automático y ventanas selladas, todo según el protocolo de seguridad de calidad del aire. Las mascarillas de uso exterior serán de alta eficiencia (retiene el 97% de las partículas > 0,6 µm).
- 2) La formación de aerosoles en los aseos puede ser una forma de vehicular las esporas que se localicen en grifos, cabezales de las duchas, paredes y suelos, con el riesgo que suponen de inhalación. Así se reducen riesgos con la limpieza de estas zonas con un detergente y un desinfectante, siendo una alternativa eficaz realizar la higiene personal con esponja.

Prevención de infecciones causadas por alimentos:

- 1) **Dieta del neutropénico:** Con el objetivo de limitar la introducción de gérmenes en el tracto digestivo del paciente neutropénico, se recomienda evitar los alimentos de mayor riesgo: ensaladas, vegetales crudos, carne poco hecha (deben alcanzar en su interior una temperatura >65 °C) y los alimentos fermentados con microorganismos vivos. Recomendación de nivel BIII. Evitar también los alimentos naturopáticos o las especias, por su alto contenido en hongos filamentosos. (DIII)
- 2) La **cloración del agua** elimina el riesgo de transmisión de microorganismos entéricos pero no de otros, como *Legionella*, hongos filamentosos y *Cryptosporidium*. Se debe mantener el agua caliente preferentemente a una temperatura > 51 °C y el agua fría < 20 °C.

Profilaxis Antibacteriana:

La utilización de antibióticos como prevención de infecciones bacterianas fue propuesta por primera vez a partir del

descubrimiento de que el 80% de los patógenos causantes de infección en los pacientes neutropénicos procedían de la propia flora endógena. La **profilaxis antibiótica** inicial tenía el objetivo de dar la máxima cobertura a las infecciones por gram negativos, ya que estas son de mayor gravedad y evolución fatal. El empleo de fluorquinolonas pronto se asoció con una menor incidencia de infecciones por bacilos gram negativos, pero sin modificar las producidas por gram positivos, y se albergaba la duda sobre si se producía una disminución real de los episodios infecciosos y del uso de antibióticos en estos pacientes.

Un evento importante en la profilaxis con fluorquinolonas fue la emergencia de microorganismos gram negativos resistentes. En los últimos 20 años se ha observado un incremento en las cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas, probablemente por su uso en profilaxis, la modificación de la flora presente en el ambiente hospitalario y la colonización de los pacientes. La difusión en la utilización de fluorquinolonas también se ha asociado a la emergencia de bacterias con resistencia cruzada a fluorquinolonas, betalactámicos y amino-glucósidos. Por todo ello, en la actualidad no se recomiendan las pautas indiscriminadas de profilaxis con quinolonas en todos los pacientes neutropénicos, y se debe reservar para los pacientes de muy alto riesgo, como los receptores de un TPH alogénico o con leucemia aguda durante el tratamiento de inducción.

En la práctica clínica es recomendable realizar un frotis rectal antes de iniciar la quimioterapia, con el fin de descartar la profilaxis con quinolonas en aquellos pacientes colonizados con *E. coli* resistente a éstas. En los demás casos deberá evitarse un uso innecesariamente prolongado de la profilaxis y debería iniciarse unos 5-6 días antes de la caída de neutrófilos y suspenderla una vez recuperada la cifra de $\geq 500/\text{mm}^3$ o al iniciar tratamiento empírico por episodio febril. De este grupo de fármacos, ciprofloxacino es el que mejores resultados ha dado por su mayor eficacia a la hora de prevenir infecciones documentadas y episodios febriles.

La **descontaminación intestinal** tiene como objetivo suprimir la flora gram negativa aerobia del colon sin eliminar la anaerobia. Se debe iniciar cuando los neutrófilos estén $< 500/\text{mm}^3$ y continuar hasta la recuperación de dicha cifra. Las quinolonas son los fármacos de elección (Ciprofloxacino, norfloxacino e ofloxacino). En el caso de usar profilaxis es muy importante tener en cuenta los patrones de resistencia del hospital.

El uso de cotrimoxazol está indicado para la **profilaxis** de las infecciones por *Pneumocystis carinii* en estos pacientes. Pero su empleo como profilaxis bacteriana ha sido descartada por: inactividad frente a *Pseudomonas*, fácil desarrollo de resistencias y sobretodo por su toxicidad, medular y cutánea (exantema).

Profilaxis Antifúngica

El objetivo principal es evitar las infecciones graves por *Cándida* y *Aspergillus*. El tubo digestivo es la principal puerta de entrada de las infecciones por *Candida* spp., como consecuencia de la alteración de la barrera mucosa durante las fases de neutropenia. Por ello, la eliminación de la flora que habitualmente coloniza el intestino se ha considerado siempre parte fundamental de la profilaxis antifúngica en estos individuos. Las primeras estrategias utilizaban antifúngicos no absorbibles (anfotericina B, nistatina, clotrimazol o ketoconazol), pero eran muy mal toleradas, y no demostraron ser eficaces para la prevención de infecciones fúngicas invasoras (IFIs).

La introducción del fluconazol, a pesar de no ser efectivo frente a *C. glabrata* y *C. krusei*, se ha mostrado claramente eficaz en la profilaxis de las infecciones por *Candida* spp.. Hasta la fecha se han realizado más de veinte estudios aleatorizados que comparaban la eficacia de este agente con placebo, falta de tratamiento o administración de polienos en pacientes

neutropénicos. A raíz de éstos se puede afirmar que fluconazol reduce la incidencia de infecciones fúngicas superficiales y probablemente aumenta el número de colonizaciones por *C. glabrata* y *C. krusei*, sin aumentar la incidencia de infecciones sistémicas por estas especies o *Aspergillus* spp. En pacientes alto riesgo (incidencia esperable sin profilaxis $> 15\%$) reduce la incidencia de IFIs, el empleo empírico de anfotericina B y la mortalidad atribuible a infección fúngica. La comparación de fluconazol y anfotericina B también fue favorable al azol en los estudios realizados. En los receptores de un TPH el empleo de fluconazol (400 mg/día hasta el día +75 post-TPH), reduce la incidencia de infecciones por *Candida* spp., la mortalidad por esta causa a corto y largo plazo, así como la incidencia de EICH intestinal grave (grados III y IV), lo que aumenta de forma significativa la supervivencia de estos pacientes. Por ello, está recomendado el empleo de fluconazol profiláctico en pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) durante la fase de neutropenia post-inducción/intensificación (evidencia, BIII) así como en el TPH alogénico (AI) y en todo TPH autólogo con una previsible neutropenia prolongada, una mucositis intensa, o en los pacientes que hayan recibido fludarabina o 2-CDA.

El fluconazol es ineficaz para la prevención de infecciones por hongos filamentosos, en especial por *Aspergillus* spp., por ello diversos estudios han valorado la eficacia de itraconazol frente a placebo, anfotericina B oral y fluconazol. Su efectividad se correlaciona con los valores plasmáticos, así la forma farmacéutica óptima para su administración es en solución oral (2,5 mg/kg cada 8-12 h), además se debe dar dosis de carga para alcanzar niveles plasmáticos óptimos rápidamente; lamentablemente, dichas dosis son a menudo mal toleradas y muchos pacientes se ven forzados a interrumpir su ingesta. El empleo de itraconazol intravenoso no parece haber mejorado estos resultados. Su uso es recomendable en neutropenias de más de dos semanas de evolución y sin posibilidad de aislamiento en pacientes con LMA, durante toda la fase de neutropenia. Los pacientes transplantados con EICH agudo (\geq grado 2) o crónica extensa que requiera el uso de inmunosupresores, también son candidatos a su administración. Más recientemente, se ha valorado la efectividad de la anfotericina B liposomal con resultados similares a la asociación de fluconazol e itraconazol, pero con mayor toxicidad. Por todo ello, sólo se recomienda en aquellos pacientes que hayan presentado una IFI en un episodio de neutropenia previa (profilaxis secundaria). Se dispone de muy poca información sobre la efectividad en la profilaxis de los nuevos antifúngicos, como voriconazol, posaconazol o caspofungina, pero, dada su efectividad en el tratamiento de la IFI, parecería lógico que fueran efectivas en su profilaxis, aunque todavía no se dispone de suficiente información para recomendarlos en la profilaxis primaria.

Profilaxis con Antivirales

- **Aciclovir:** Alrededor del 80% de los pacientes son seropositivos para el VHS y presentan reactivaciones cuando reciben quimioterapia intensiva, sobretodo si posteriormente reciben tratamiento inmunosupresor. El fármaco de elección para la prevención de la reactivación en dichos pacientes es aciclovir, o valaciclovir; esta profilaxis es efectiva para prevenir el 90% de las reactivaciones.

También puede producirse la reactivación del CMV, la enfermedad por este virus es muy poco frecuente si no existe otro factor de inmunosupresión. Aunque algunos estudios demuestran cierto beneficio de la administración de aciclovir a dosis altas para la prevención de CMV, pero su uso no está recomendado.

- **Ganciclovir:** Es el fármaco que ha demostrado mayor eficacia para la prevención y tratamiento de CMV. Hay dos estrategias para su uso:

1. **Profilaxis universal:** Se trata de administrar a todos los pacientes, receptores de TPH, ganciclovir (5-10mg/kg/día) desde el día -7 al +1 y reiniciarlo en el

momento del prendimiento medular sobre el día +120. Esta estrategia supone la eliminación de la enfermedad en la mayoría de los casos (excepto aquellos que se producen antes del prendimiento medular) y hace innecesarios los controles microbiológicos de la misma. Pero también presenta algunos inconvenientes de peso como son: a) Administrar una sustancia mielotóxica en aquellos pacientes que nunca presentarían reactivación (sobre el 60%); b) No ha demostrado un aumento de la supervivencia; c) Aumento de la tasa de incidencia tardía de CMV asociada a un retraso en la recuperación de la actividad linfocitotóxica específica.

2. **Tratamiento anticipado:** Es la profilaxis guiada por marcadores de replicación viral. Está indicada para evitar el uso de agentes tóxicos en pacientes susceptibles. Como marcadores de replicación hay: el cultivo de CMV, en sangre o lavado broncoalveolar (BAL), o la detección del antígeno pp65 en sangre. La antigemia se ha mostrado más sensible y precoz que el cultivo, la posibilidad de cuantificación hace más sencilla su correlación con el riesgo de desarrollar enfermedad. El uso de PCR es más eficaz y útil en pacientes neutropénicos. En el uso de pautas cortas en el tratamiento anticipado con ganciclovir, con monitorización por antigemia o PCR se obtienen eficacias similares a la profilaxis universal con menor toxicidad y riesgo de reactivación tardía. Algunos autores recomiendan la individualización de dosis según grupo de riesgo.

• **Inmunoglobulinas intravenosas:** Su uso está extendido en los pacientes que reciben TPH alogénico, ya que produce una disminución del riesgo de adquirir infecciones bacterianas y fúngicas y de la incidencia de EICH, que es un factor de riesgo de adquirir infecciones por virus como CMV.

Otras medidas:

• **Factor estimulador de colonias hematopoyéticas:** La administración de factor estimulador de colonias de neutrófilos (G-CSF) es de utilidad en algunos pacientes para reducir el grado y la duración de la neutropenia. Se han realizado diversos estudios que utilizan G-CSF tanto para profilaxis como en el tratamiento de los episodios de neutropenia febril (NF) en los pacientes con cáncer o receptores de un TPH. No hay evidencia de su utilidad para reducir la mortalidad de causa infecciosa. Dado que la duración de la neutropenia es uno de los principales factores de riesgo en la NF, la administración sistemática de factores estimuladores de la granulopoyesis se ha generalizado en los últimos años, y se considera una medida de soporte preestablecida en muchos esquemas de quimioterapia antineoplásica. Está indicado durante tratamientos intensivos con alta incidencia de NF.

• **Vacunas:** El subcomité de complicaciones infecciosas del Grupo Español de TPH y la Sociedad Española de Higiene, Medicina Preventiva y Salud Pública han elaborado un programa de vacunación específico para receptores de TPH que se detalla en la siguiente tabla:

Vacuna	Momento recomendado
VHB ¹	1,2 y 6 ó 24, 25 y 29
Tétanos difteria poliomelitis (inactivada)	12, 13 y 18
Haemophilus (conjugada)	6 y 7
Neumococo (conjugada) ²	7
Sarampión ³	24
Influenza	con la campaña

¹ Existiendo posibles pautas: precoz y tardía

² En todos los alogénicos y en los autólogos con enfermedad de Hodgkin, mieloma o asplenia

³ Sólo en receptores de TPH alogénicos, con más de dos años de post-transplante, sin EICH ni tratamiento esteroideo.

Resumen de algunas medidas de profilaxis de infecciones relacionadas con terapias específicas:

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)	Microbacterias, <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.

MANEJO DEL PACIENTE NEUTROPÉNICO (SEGÚN ISDA)

En las últimas décadas se han hecho progresos sustanciales en el manejo de la neutropenia febril. El inicio rápido de terapia empírica con antibióticos de amplio espectro al comienzo de la fiebre ha reducido notablemente la mortalidad infecciosa y sigue considerándose la práctica estándar.

La administración hospitalaria de terapia antibiótica empírica por vía endovenosa es efectiva, pero no está exenta de toxicidad, por lo que actualmente se considera inapropiada para un grupo de pacientes con NF de bajo riesgo de complicaciones. Sin embargo, la mayoría de los pacientes oncohematológicos no cumplen criterios de bajo riesgo y deben recibir terapia antibiótica hospitalaria por vía endovenosa. La toxicidad de la terapia combinada y la disponibilidad de antibióticos de amplio espectro han incrementado el uso de mono-terapia en detrimento de la clásica combinación de un betalactámico y un aminoglucósido. En la elección de la terapia es muy importante tener en cuenta el espectro completo de la infección bacteriana, no sólo las bacteriemias. Aunque numerosos estudios han demostrado el incremento de infecciones por bacilos gram positivos en pacientes con neutropenia, la mayoría son bacteriemias por estafilococos coagulasa-negativo (SCGN), de virulencia limitada. Sin embargo, la mayoría de gram negativos patógenos son extremadamente virulentos y suelen estar implicados en infecciones graves, no necesariamente bacteriemias. Por tanto, mientras la utilización empírica de glucopéptidos es discutida, la terapia antibiótica empírica debe incluir siempre la cobertura para *Pseudomonas aeruginosa* y otros gram negativos comunes.

Tratamiento inicial

La evolución de los procesos infecciosos en los pacientes neutropénicos pueden ser de progresión rápida por ese motivo la terapia se inicia inmediatamente siempre que exista fiebre y tras la obtención de hemocultivos, sin esperar los resultados de las pruebas clínicas y microbiológicas. Los pacientes afebriles neutropénicos que presenten signos y síntomas compatibles con una infección deben ser tratados de la misma manera. La epidemiología y los patrones de sensibilidad de los microorganismos prevalentes en cada hospital deben tenerse en cuenta al seleccionar los regímenes empíricos, así como la toxicidad potencial y los antecedentes alérgicos. Además también es importante valorar: el riesgo de infección; el potencial infeccioso del agente causal; la localización del foco infeccioso; disfunción de órganos; terapia antibiótica previa y cualquier hecho agravante. Una vez pautada la terapia antibiótica, debe seguirse un estricto control clínico para la detección temprana de: fallo terapéutico, infecciones adicionales, efectos adversos y patógenos resistentes.

En la actualidad coexisten dos grandes esquemas de terapia antibiótica intravenosa inicial: monoterapia y terapia combinada. En principio, es prudente administrar terapia combinada a los pacientes con infecciones complejas y un foco infeccioso (neumonía, enterocolitis, infecciones perirectales), y monoterapia a los pacientes con fiebre de origen desconocido o infecciones no complicadas.

1. Monoterapia con β -lactámicos

Ensayos clínicos comparativos y aleatorizados no han encontrado diferencias significativas entre los resultados de la monoterapia y de los regímenes de combinación empíricos. Un meta-análisis de 29 ensayos clínicos, con 4.795 episodios febriles evaluables, demostró que el tratamiento antibiótico empírico en monoterapia era tan efectivo como los regíme-

nes de combinación que contenían un aminoglucósido, incluso en las bacteriemias. En otro meta-análisis de 47 ensayos, con 7.807 pacientes, también se comparó la efectividad de la monoterapia con β -lactámicos frente a la terapia de combinación de β -lactámicos más aminoglucósidos. La eficacia de la monoterapia fue ligeramente superior y no hubo diferencias significativas en las tasas de sobreinfección ni de mortalidad. Los efectos adversos, incluidos algunos asociados con grave morbilidad, fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento combinado. Resumiendo, la monoterapia con β -lactámicos de amplio espectro puede ser considerada como un estándar en el cuidado de los pacientes con NF, ya que hasta el momento no se ha podido demostrar una ventaja clínica significativa del tratamiento de combinación.

Los agentes recomendados para la monoterapia son β -lactámicos con actividad antiseudomonas, que incluyen cefepime y ceftazidima, entre las cefalosporinas de tercera o cuarta generación, las ureidopenicilinas con inhibidores de β -lactamasas (piperacilina/tazobactam) y los carbapenémicos imipenem/cilastatina y meropenem, pero no ertapenem. Cefepime puede emplearse en pacientes con insuficiencia renal ligera o moderada, y aquellos tratados con otros fármacos nefrotóxicos, sin necesidad de realizar un ajuste de dosis. Posee una actividad bactericida similar a imipenem y superior a ceftazidima. Ceftazidima ha sido utilizada con excelentes resultados en términos de eficacia y seguridad, con buena cobertura para *Pseudomonas*. Su desventaja más importante es la escasa o nula actividad sobre ciertas bacterias gram positivas y frente anaerobios. Sin embargo, Cefepime, imipenem/cilastatina y meropenem tienen una excelente actividad frente a *Streptococcus viridans* y neumococo. También hay que destacar que algunos gram negativos (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*) han desarrollado β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y algunas β -lactamasas cromosómicas inducibles pueden comprometer la utilidad de las cefalosporinas en monoterapia, sobretodo de ceftazidima muy sensible a las BLEE tipo 1. Las quinolonas y el cotrimoxazol suelen utilizarse en profilaxis y, por tanto, no son una opción terapéutica empírica. El potencial de las nuevas quinolonas (gatifloxacino y moxifloxacino) para pacientes con NF de bajo riesgo está siendo evaluado. Los amino-glucósidos y los glucopéptidos nunca deberían usarse como agente único para tratar a los pacientes con neutropenia.

Como todos los regímenes antibióticos empíricos, los pacientes en monoterapia deben recibir un seguimiento estrecho de la respuesta terapéutica, las infecciones secundarias y el desarrollo de resistencias. Así, puede ser necesario añadir algún otro antibiótico si hay una progresión del cuadro clínico, debido a que los antibióticos citados no dan cobertura a *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (en inglés, MRSA), SCGN, *S.maltophilia*, enterococos resistentes a vancomicina, y algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y algunas de *Streptococcus viridans*. La monoterapia no es apropiada en los hospitales con alta incidencia de infecciones por gram positivos o gram negativos como *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp.* Aunque es importante destacar que imipenem/cilastatina y meropenem son menos susceptibles a la inducción de β -lactamasas y a menudo han sido utilizadas con eficacia en centros hospitalarios.

2. Terapia de combinación

Las ventajas de la terapia combinada, β -lactamámico de amplio espectro y un aminoglucósido, son la potencial actividad sinérgica contra algunos microorganismos, especial-

mente los gram negativos más virulentos, y la reducción en la emergencia de cepas resistentes durante el tratamiento. El papel exacto de la sinergia como outcome en el tratamiento de los pacientes con NF es controvertido, particularmente a raíz de una revisión sistemática y meta-análisis reciente de Cochrane donde se demuestra que la terapia combinada de betalactámico con aminoglucósido no es mejor que la monoterapia con betalactámico. Las principales desventajas son el incremento de los efectos adversos y las interacciones medicamentosas. Si se elige un régimen de terapia combinada, debe decidirse si ha de incluirse o no un glucopéptido en la combinación inicial.

a) Terapia combinada, sin glucopéptido

La combinación de este régimen suele consistir en un betalactámico de los recomendados para monoterapia y un aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina). Los principales inconvenientes de esta combinación son la nefrotoxicidad y la ototoxicidad asociada con los aminoglucósidos, así como la deficiente cobertura de cocos gram positivos especialmente preocupante a causa del aumento de la incidencia de infecciones por éstos. Una estrategia que ha surgido para minimizar la toxicidad de los aminoglucósidos es la pauta en dosis única diaria que parece ser tan efectiva, menos costosa y no más tóxica que en dosis estándar. Algunos estudios han avalado esta estrategia como más eficaz y segura que la tradicional pero, aún no han aportado suficientes datos para su recomendación en este grupo de población.

Al elegir la pauta de combinación, como ya se ha comentado, es vital tener en consideración los patrones epidemiológicos y de resistencia del centro. Si *P.aeruginosa* es un patógeno de elevada prevalencia, el aminoglucósido empírico debería ser amikacina o tobramicina por su buena actividad frente este microorganismo, aunque dependerá de los patrones de susceptibilidad del centro. Las pautas con dos betalactámicos no están recomendadas debido al aumento potencial de la aparición de resistencias. Las combinaciones de un betalactámico y fluorquinolonas, menos tóxicas, sólo son una opción para el tratamiento empírico de los pacientes que no hayan recibido previamente profilaxis con quinolonas.

b) Tratamiento empírico con glucopéptido

Cuando se considera necesario un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) puede combinarse igualmente con cualquiera de los betalactámicos recomendados para monoterapia, con o sin aminoglucósido. Sin embargo, cada vez es más aceptado que el glucopéptido no es necesario en el tratamiento antibiótico empírico inicial. En un ensayo prospectivo aleatorizado, doble ciego, promovido por el International Antimicrobial Therapy Group (IATG) de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), se evaluó si la adición de un glucopéptido podría reducir el tiempo hasta la defervescencia en pacientes neutropénicos con fiebre persistente durante 48-60 h después del inicio de monoterapia con piperacilina-tazobactam. De los 763 pacientes incluidos, 165 se aleatorizaron para recibir tratamiento con vancomicina o placebo. Se observó la defervescencia en 82 (95%) de los 86 pacientes en el grupo de vancomicina y en 73 (92%) de 79 pacientes en el grupo placebo ($p = 0,52$). La duración de la fiebre no mostró diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Las bacteriemias adicionales por gram positivos y la adición empírica de anfotericina B fueron similares en ambos grupos. El estudio demostró que la asociación empírica de vancomicina no fue beneficiosa en los pacientes con fiebre persistente. Los resultados de otro ensayo del

grupo alemán, en el que se añadió teicoplanina a un régimen con imipenem, fueron similares y confirman que la asociación empírica de un glucopéptido es innecesaria en los pacientes neutropénicos de alto riesgo que no responden a un tratamiento empírico inicial con piperacilina-tazobactam o un carbapenem en la mayoría de ocasiones (situación clínicamente estable, sin aislamiento de microorganismos resistentes o ausencia de una infección clínicamente documentada, que a menudo se asocia con gram positivos resistentes, como infecciones de catéter o de tejidos blandos). Es más, el tratamiento antibiótico inicial podría extenderse sin modificaciones durante al menos otros 3-4 días en este subgrupo de pacientes. Dos meta-análisis recientemente publicados concluyen que el uso de glucopéptidos puede demorarse con seguridad hasta documentar la infección por gram positivos.

En los centros con elevada incidencia de infecciones severas por bacterias gram positivas de gran virulencia, deben incorporar la asociación de un glucopéptido inicialmente en el tratamiento de los pacientes de alto riesgo, pero éste debe ser suspendido si en 24-48 h dicha infección no es confirmada. Hay algunas especies (*Bacillus* y *C.jejikeium*) que sólo son sensibles a vancomicina pero al no producir infecciones graves se puede esperar al aislamiento microbiológico para añadir el glucopéptido. Ocasionalmente, en algunas infecciones por *Streptococcus viridans* la evolución es fulminante y produce la muerte en 24h si no se trata de forma precoz, aunque en general piperacilina, cefepime y los carbapenems tienen excelente actividad frente la mayoría de gérmenes de este grupo. Las recomendaciones más recientes de la IDSA contemplan la inclusión de un glucopéptido en la terapia empírica inicial sólo en determinadas circunstancias:

- Sospecha clínica de infección relacionada con el catéter (bacteriemia, celulitis).
- Hipotensión u otros signos de deterioro hemodinámico o cardiovascular.
- Colonización documentada por neumococos resistentes a penicilinas o cefalosporinas o MARSAs.
- Hemocultivos positivos para grampositivos, en espera de la identificación de la sensibilidad antibiótica.
- Presencia de mucositis evidente por quimioterapia intensiva con altas dosis de citrabin.
- Pacientes que han recibido profilaxis con fluorquinolonas.

No se recomienda la inclusión de otros antibióticos contra gram positivos en regímenes empíricos, aunque la actividad de linezolid es excelente frente a bacterias gram positivas resistentes a glucopéptidos, y sería una buena opción en caso de intolerancia o reacciones adversas a glucopéptidos. No obstante, se ha asociado con trombocitopenia, por lo que su uso en los pacientes neutropénicos debe ser estrechamente vigilado. Respecto a quinupristina-dalfopristina, no se dispone de datos para la terapia empírica en NF.

Modificaciones del tratamiento

Manejo durante la primera semana de terapia

Para determinar la eficacia del régimen inicial suele ser necesario administrarlo durante 3-5 días. La modificación del régimen inicial antes de completar 3 días de tratamiento está indicada si se produce un empeoramiento clínico o se aísla un microorganismo resistente. Si se consigue la defervescencia en 3-5 días, pero no se ha establecido una etiología específica, en los pacientes de bajo riesgo pueden recibir el alta con tratamiento oral con una fluorquinolona más amoxicilin/clavulánico y en los de alto riesgo debe mantenerse el régimen inicial durante al menos 7 días antes de suspender la terapia.

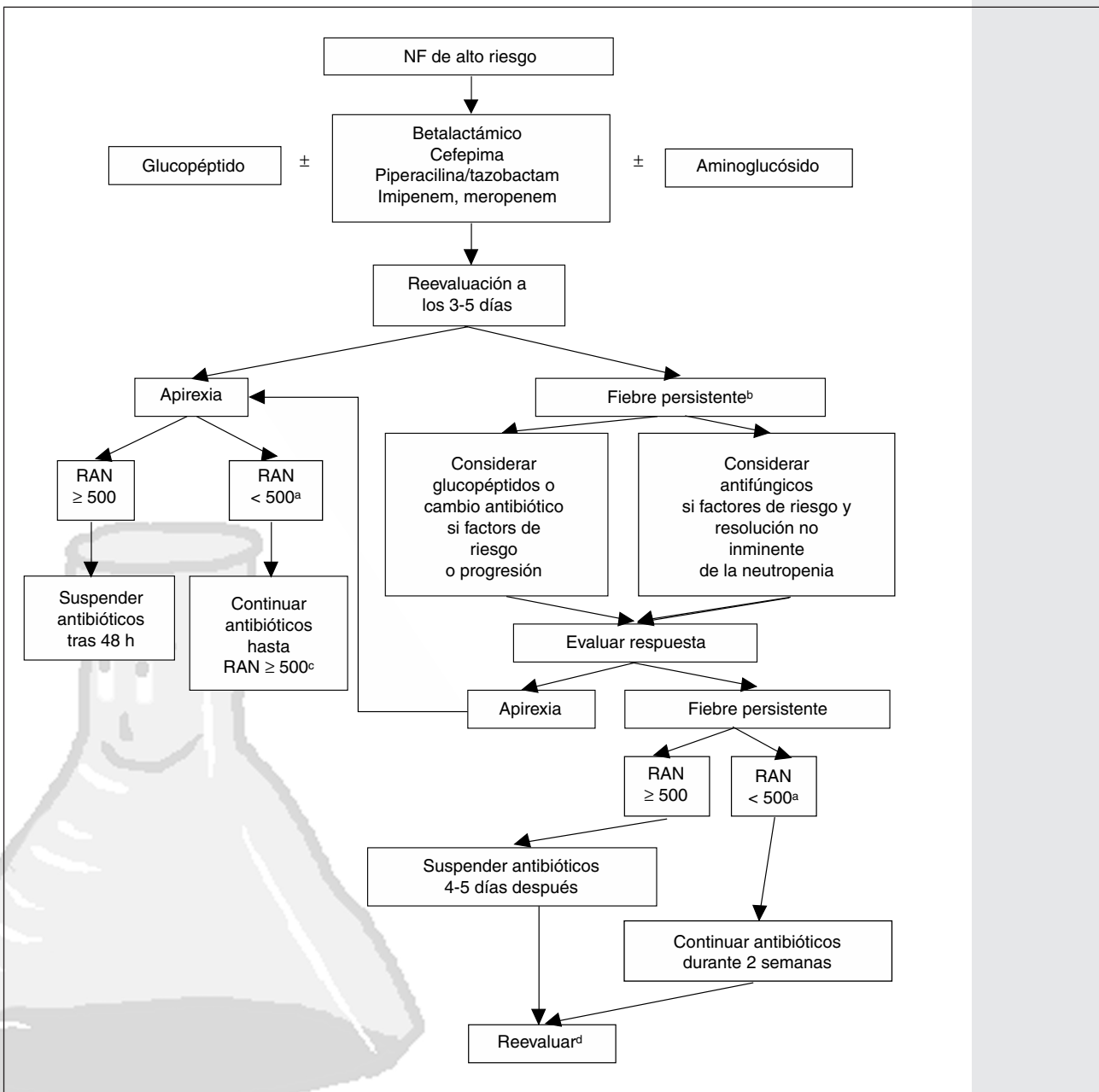
Si se identifica un patógeno puede ajustarse la terapia, pero debe mantenerse la cobertura de amplio espectro para evitar infecciones de brecha. El tratamiento antibiótico debe mantenerse durante un mínimo de 7 días y/o hasta que los resultados indiquen una buena respuesta microbiológica, la infección esté resuelta en todas sus localizaciones y el paciente permanezca asintomático. En los casos de infecciones documentadas es conveniente mantener el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea >500 células/mm³. Los pacientes con neutropenia persistente deben ser cuidadosamente monitorizados si se suspende el tratamiento antes de su recuperación.

Si la fiebre persiste durante más de 3-5 días, generalmente el paciente tiene que ser reevaluado realizando una revisión de todos los resultados de los cultivos previos, un examen físico meticuloso, radiografía de tórax, valoración del estado de las vías de acceso vascular, realización de nuevos hemocultivos y cultivo de muestras de lugares específicos de infección y realización de técnicas de imagen de cualquier órgano sospechoso de estar infectado. Si es posible, se hará una determinación de la concentración sérica de antibióticos, fundamentalmente de los aminoglucósidos. Si se encuentra la causa de la fiebre, la terapia debería cambiar-

se apropiadamente. Si la fiebre persiste y la reevaluación no ha dado ningún resultado positivo existen varias opciones: continuar el tratamiento con los mismos antibióticos, cambiar o añadir antibióticos o añadir un antifúngico con o sin cambio de los antibióticos anteriores. Una cuarta posibilidad sería la suspensión de todos los antimicrobianos en casos altamente seleccionados y con sospecha firme de fiebre por antibióticos.

Si hay evidencia de enfermedad progresiva o aparece alguna complicación como dolor abdominal debido a enterocolitis, lesiones mucosas nuevas o empeoramiento de las ya existentes, inflamación alrededor de la zona del catéter, infiltrados pulmonares, toxicidad u otros efectos adversos causados por fármacos o cambios en las bacterias de las membranas mucosas, será conveniente añadir nuevos antibióticos o cambiar los iniciales. Si el paciente lleva tratamiento con una o dos drogas sin vancomicina se añadirá ésta (nivel de evidencia CII). Si el paciente llevaba un glucopéptido desde el principio y la fiebre persiste sin aislamiento de un gram positivo, se suspenderá el glucopéptido para evitar el desarrollo de resistencias antibacterianas. La tercera opción es añadir tratamiento antifúngico.

Figura 1. Algoritmo del manejo del paciente con NF de alto riesgo



Tratamiento antifúngico empírico

Suele iniciarse cuando la fiebre persiste más de 72-96 h tras la última modificación del tratamiento antibacteriano, sobre todo en las neutropenias prolongadas, con mayor riesgo de IFIs. El régimen empírico antifúngico óptimo por el momento se desconoce, pero se debería considerar un tratamiento que diera cobertura a *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* debido a que son los responsables de más del 90% de las infecciones por hongos en este grupo de pacientes. *Aspergillus* es especialmente común en pacientes con neoplasias hematológicas y en pacientes sometidos a TPH, por eso Anfotericina B es la opción preferida en estos pacientes. La anfotericina B desoxicolato presenta toxicidad aguda en el 40% de los pacientes durante su infusión pero suele mejorar previa administración de paracetamol, antihistamínicos y meperidina. Además presenta nefrotoxicidad con disminución del filtrado glomerular, hipomagnesemia e hipopotasemia, con respuesta parcial a la suplementación de líquidos y de electrolitos. Por ello se ha considerado fundamental la aportación de las formulaciones lipídicas de anfotericina B por su mejor tolerancia

y menor nefrotoxicidad. En España están comercializadas la anfotericina B liposomal y la anfotericina B complejo lipídico; sólo existe un estudio aleatorizado que compare la seguridad de ambas, en él se demuestra que la primera se asoció con menor nefrotoxicidad y reacciones durante la infusión.

En los últimos años la aparición de los nuevos antifúngicos como voriconazol y caspofungina han hecho cambiar esta situación. El **voriconazol** es el último triazol comercializado. Su biodisponibilidad oral es excelente siempre que se administre fuera de las comidas. Se metaboliza en el hígado vía citocromo P450, lo que explica su elevado potencial de interacciones medicamentosas. Tiene un amplio espectro antifúngico. Un ensayo aleatorizado publicado en 2002 comparando la eficacia de voriconazol frente a anfotericina B en pacientes con aspergilosis invasiva, demostró que el voriconazol era más eficaz y además reducía de manera significativa la mortalidad en los pacientes que lo recibieron. En la actualidad es el tratamiento de elección de la aspergilosis invasiva.

Tabla 3. Tratamiento antifúngico empírico en pacientes seleccionados según el síndrome clínico

Síndrome clínico	Etiología más probable	Prueba diagnóstica	Tratamiento de elección	Alternativo
Fiebre sin focalidad				
Sepsis	No fúngica	Galactomanano	No	No
Sepsis grave/shock séptico	<i>Candida</i>	Hemocultivos	Caspofungina	Anfotericina*
Fiebre con focalidad				
Neumonía	<i>Aspergillus</i>	BAL	Voriconazol	Caspofungina
Sinusitis	<i>Aspergillus</i>	Rinoscopia	Voriconazol	Caspofungina Anfotericina*, **
Absceso cerebral	<i>Aspergillus</i>	Biopsia cerebral	Voriconazol	Caspofungina
Abdominal	<i>Candida</i>	Ecografía	Anfotericina* Caspofungina	Fluconazol
Lesiones cutáneas	<i>Candida</i>	Biopsia cutánea	Anfotericina* Caspofungina	Fluconazol

*Anfotericinas:

- Se considera de elección la administración de anfotericina deoxicolato en perfusión lenta, idealmente en 24 h y siempre a una velocidad inferior a 0,08 mg/kg/h junto a la administración de 1 l de suero fisiológico al día¹¹⁻¹³.

- Si durante el tratamiento se produce deterioro de la función renal con incremento de la creatinina superior a dos veces el valor inicial se suspenderá la anfotericina deoxicolato.

- La anfotericina liposomal es la anfotericina lipídica de elección en el caso de intolerancia a la anfotericina deoxicolato.

**Anfotericina será el tratamiento de elección cuando exista sospecha de que la etiología es por mucorales.

La **caspofungina** es el primer representante de una nueva familia de antifúngicos llamados equino-candinas que, a diferencia de otros antifúngicos, actúan sobre la pared celular del hongo inhibiendo la síntesis de 1-3 β -D-glucano. Este glucano no está presente en las células de los mamíferos lo que explica su escasa toxicidad sobre las células humanas. Su espectro de acción antifúngica es amplio y gracias a su diferente mecanismo de acción puede usarse asociada a otros fármacos como anfotericina B o voriconazol en caso de infecciones muy graves.

Ante la existencia de estos nuevos fármacos y en un intento de maximizar la eficacia con la menor toxicidad posible, la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) y la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) han hecho un documento de consenso con las indicaciones y pautas de tratamiento antifúngico empírico en el paciente con NF persistente que se resume en los siguientes puntos:

1. Paciente que no recibe profilaxis con un azol y está ingresado en habitación con aire filtrado.

- Entre el cuarto y el sexto día de fiebre persistente sin causa aparente está indicado iniciar tratamiento antifúngico empírico. Puede emplearse fluconazol.
- Como alternativa puede utilizarse anfotericina B desoxicolato a dosis de 0,6 mg/kg/día.

• Si no se confirma la existencia de una infección fúngica el tratamiento se mantiene hasta la recuperación de la neutropenia.

2. Paciente en profilaxis con un azol u hospitalizado en una habitación sin flujo de aire laminar ni filtros HEPA.

• Entre el cuarto y el sexto día de fiebre persistente sin causa aparente está indicado iniciar tratamiento antifúngico empírico. Puede emplearse anfotericina B desoxicolato a dosis de 0,7 a 1 mg/Kg/día o preferiblemente un antifúngico mejor tolerado, como caspofungina o una formulación lipídica de anfotericina B o itraconazol IV (este último cuando esté disponible).

• Si no se confirma la existencia de una infección fúngica el tratamiento se mantiene hasta la recuperación de la neutropenia.

Manejo posterior y duración de la terapia

La recuperación de la neutropenia es el factor más importante para establecer la duración de la terapia aunque también hay que tener en cuenta el agente infeccioso y el riesgo del paciente. Si no se documenta una infección específica, el recuento de neutrófilos se ha incrementado a > 500 células/mm³ durante 2 días consecutivos y el paciente lleva apirético al menos 48 h, la terapia puede suspenderse. También puede interrumpirse si el

paciente está afebril pero todavía neutropénico, siempre que se asegure un control clínico estricto. Cuando se documenta una infección específica, la terapia debidamente ajustada debe proseguir hasta que el recuento de neutrófilos se haya recuperado o mejorado, el paciente haya estado afebril durante al menos 4 días y haya evidencia de la resolución clínica, microbiológica y radiológica. Los pacientes con neutropenia persistente deben recibir tratamiento durante 2 semanas como mínimo. La terapia antifúngica empírica puede suspenderse según los mismos criterios. El tratamiento de las infecciones fúngicas documentadas dependerá del patógeno específico y de la naturaleza y la localización de la infección. La evaluación de los pacientes que continúan febriles tras la resolución de la neutropenia debe centrarse en buscar infecciones ocultas por hongos, micobacterias o virus, especialmente en pacientes con deficiencias de inmunidad celular. En síntesis, la duración de la terapia antibiótica debe individualizarse y considerarse la recuperación de neutrófilos y la rapidez de la obtención de la apirexia, el sitio específico de infección, el patógeno y la enfermedad subyacente.

No se recomienda usar terapia antiviral empírica. Habitualmente no hay indicación para su administración de forma empírica en pacientes neutropénicos febriles sin datos que hagan sospechar una infección vírica. Si existe afectación cutánea o de membranas mucosas por virus del herpes simple o varicela-zoster, aunque no haya fiebre, deben ser tratados con aciclovir. Existen medicamentos más modernos como el valaciclovir y el famciclovir que se absorben mejor por vía oral y tienen intervalos de dosis más largos por lo que pueden ser preferidos para tratamiento oral. La infección sistémica y la enfermedad por citomegalovirus son muy raras como causa de fiebre en el paciente neutropénico, salvo que éste haya sido sometido a un trasplante de médula ósea. El tratamiento de la infección por CMV se hace con ganciclovir o foscarnet.

Hay algunas infecciones virales del tracto respiratorio que, si son identificadas precozmente tras la aparición de la fiebre neutropénica deben tratarse con agentes antivirales, por ej. ribavirina para el virus respiratorio sincitial y zanamivir, oseltamivir, rimantadina o amantadina para infecciones por virus influenza.

Manejo de las infecciones de catéter

Una cuestión frecuente en el manejo de la NF es si debe retirarse o no el catéter venoso central (CVC) y, si es así, cuál es el momento más oportuno. Las indicaciones de consenso para la retirada del CVC de larga duración según varias sociedades científicas españolas son:

Retirada inmediata:

1. Presencia de flebitis o celulitis en la inserción del trayecto subcutáneo, con la excepción de aquellos casos en que la infección está circunscrita al punto de inserción (extensión < 2 cm) de un catéter tunelizado.
2. Criterios de sepsis grave: hipotensión, hipoperfusión cutánea o fracaso de un órgano.

3. Metástasis sépticas (embolias pulmonares, endocarditis, retinitis u otra).
4. Presencia de factores de riesgo de colonización endovascular como valvulopatías o material protésico endovascular. Si la retirada y la colocación de un nuevo catéter conlleva dificultades o riesgos significativos (catéter tunelizado o reservorio subcutáneo, falta de otros accesos venosos, alto riesgo de complicaciones derivadas de la inserción), puede considerarse dejar el catéter en su lugar y sellarlo con antibiótico en espera del resultado de los cultivos.

Retirada diferida:

Bacteriemia por microorganismos asociados a una tasa elevada de complicaciones metastásicas (*S.aureus* o *Candida* spp.) o frente a los que puede no disponerse de tratamiento antibiótico apropiado para sellar el catéter en régimen de monoterapia. Algunos ejemplos a remarcar son: *Bacillus* spp., *Paeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *C.jejikeium*, micobacterias de crecimiento rápido, hongos, infección polimicrobiana.

Persistencia de la sepsis o de la bacteriemia después de 48 h de tratamiento antibiótico apropiado (incluido el sellado del catéter)

BIBLIOGRAFÍA:

1. Batlle M, Lloveras N. Manejo del paciente con neutropenia de bajo riesgo y fiebre. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Dec;23 Suppl 5:30-4.
2. Castón JJ et al. Espectro y factores de riesgo de la infección fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(7):467-76
3. Cisneros JM, et al. Tratamiento antifúngico empírico en pacientes seleccionados con fiebre persistente y neutropenia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(10):609-14
4. Fish DN, Goodwin SD. Infections in immunocompromised patients infections. En DiPiro, JT. et al. *Pharmacotherapy*. 6th edition 2005 McGraw-Hill Medical. 2191-2215.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents I neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.
6. Jarque I, Salavert M, Sanz MA. Manejo del paciente neutropénico con fiebre. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(Supl. 5):24-29
7. Kent A. Sepkowitz. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S253-6.
8. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S246-52.
9. Segal et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 1;44(3):402-9.
10. Uriburu C, Rovira M. Profilaxis de las infecciones en el paciente neutropénico *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Dec;23 Suppl



DICAF, S.L.

Comité De Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

·Miquel Aguiló (FCC) ·Glòria Alba (FCH) ·Manel Ballester (Cardiólogo) ·Josep Barrio (Infectólogo) ·Salvador Benito (Intensivista) ·Xavier Bonafont (FCH) ·Patricia Bravo (FCH) ·M^a José Cabañas (FCH) ·Daniel Cardonal (FCH) ·Natalia Carrasco (FCH) ·Isabel Castro (FCH) ·Anna Clopés (FCH) ·Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad Salamanca) ·Jose Angel Expósito (FCH) ·Eduarne Fernandez (FCH) ·Benet Fitó (FCC) ·Jordi Foncuberta (Hematólogo) ·Miquel Franco (Internista) ·Alberto Frutos (FCH) ·Francisco García Cebrián (FCC) ·Pilar Gascón (FCC) ·M^a Rosa Güell (Neumólogo) ·Sara Herrero (Farmacéutica-Podóloga) ·Cristina de Irala Indart (FCH) ·Francesc Jané (Farmatólogo Clínico) ·Rosa Jordana (FCC) ·Milagros Garcia (FCH) ·David Lopez (FCH) ·Laura Losa (FCH) ·M^a Antonia Mangues (FCH) ·Francisco Martínez (FCC) ·Lluís Mendarte (FCH) ·Josep Monerterde (FCH) ·M^a Estela Moreno Martínez (FCH) ·Mónica Ponsirenas (FCH) ·Margarita Ramoneda (FCC) ·Raquel Rodríguez (FCH) ·Gemma Rodríguez Trigo (Neumóloga) ·Nuria Sabaté (FCH) ·Joaquim Sanchis (Neumólogo) ·Amparo Santamaría (Hematóloga) ·Angel Sanz Granda (Consultor Farmacoeconomía) ·Ana Soler (FCH) ·Laura Tuneu (FCH) ·Camil·la Valls (FCH) ·Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista) (FCH) Farmatèutic Clínic Hospitalario. (FCC) Farmacèutic Clínic Comunitario.

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. - C/ Rabassa, 41, - 08024 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 - Fax 93 212 38 11 - E-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: http://www.dicaf.es

Edita:	The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
	C/ Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA
ISSN:	1575-3611 - N.I.F.: B-61640439
Depósito legal:	GI-557/1999