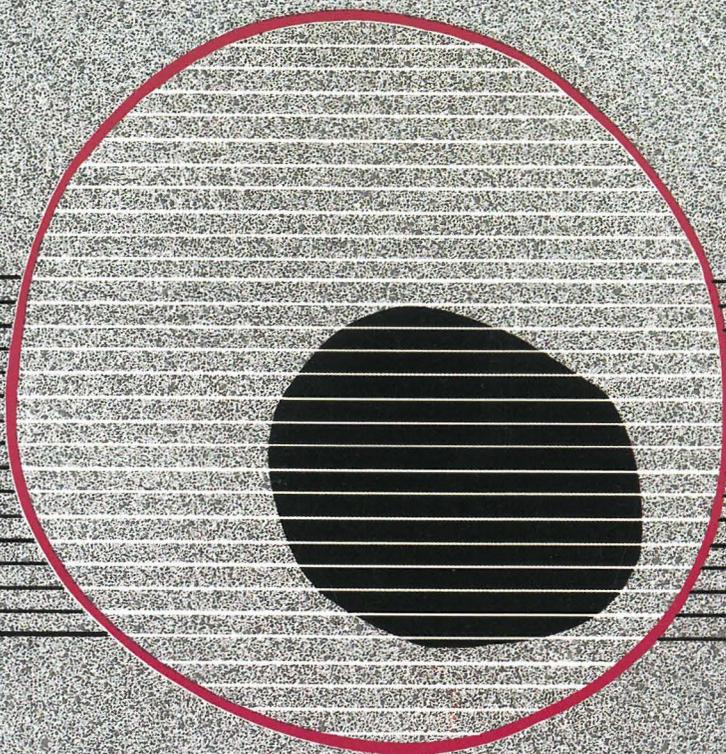


revisiones en

CANCER

EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

VOL. 19, NUM. 2, 2005



ARÁN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 19

NÚM. 2

Infecciones bacterianas en el paciente inmunocomprometido: clínica y diagnóstico J. Aparicio Urtasun, R. Gironés Sarrió, J. Montalar Salcedo	49
Neutropenia febril: pasado, presente y futuro J. Klastersky	61
Prevención de la infección en el paciente inmunodeprimido C. Solano Vercet	64
Cuidados básicos en el paciente inmunocomprometido J. Díaz Mediavilla, P. J. García Sánchez	80
Soporte hemoterápico en el paciente inmunodeprimido A. Mora Casado, L. Llorente Pérez, A. Villegas Martínez	87
Infecciones virales en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) R. de la Cámara	97

Infecciones bacterianas en el paciente inmunocomprometido: clínica y diagnóstico

J. APARICIO URTASUN, R. GIRONÉS SARRIÓ¹, J. MONTALAR SALCEDO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ¹Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva, Valencia

RESUMEN

Los pacientes con cáncer presentan habitualmente defectos en sus mecanismos defensivos que los predisponen al desarrollo de enfermedades infecciosas. Algunos de estos son inherentes a las características del huésped, mientras que otros son debidos a la propia neoplasia o al empleo de maniobras diagnósticas o procedimientos terapéuticos. Las infecciones bacterianas representan una causa importante de mortalidad. Las más comunes se localizan en el tracto respiratorio, la cavidad orofaríngea, la piel y el área perineal, o se encuentran en relación con los catéteres venosos, aunque también son frecuentes las bacteriemias sin foco evidente. Suelen presentar una clínica larvada, con escasos signos inflamatorios en su inicio. Sin embargo, su evolución es atípica y presentan una tendencia acusada a la progresión y desarrollo de sepsis grave. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y en las exploraciones dirigidas a los focos más probables. Sin embargo, se recomienda no diferir el tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro, especialmente cuando se asocian la fiebre y una neutropenia profunda. Si con ello no controlamos el cuadro están indicadas las maniobras diagnósticas invasivas y el empleo de medidas de soporte terapéutico avanzado.

PALABRAS CLAVE: Huésped inmunocomprometido. Fiebre. Infecciones bacterianas. Clínica. Diagnóstico. Complicaciones.

ABSTRACT

Cancer patients usually present deficient defensive mechanisms that predispose them to the development of infectious diseases. Some of these are inherent to the host features, whereas others are related to the underlying neoplasm itself or the use of diagnostic techniques or treatment procedures. Bacterial infections represent a main cause of mortality. The most common processes are located at the respiratory tract, oro-pharyngeal cavity, skin and perineal area, or are related to the use of indwelling venous catheters, although bacteraemia without an evident focus is also frequent. These infections use to have a latent course, with scant inflammatory symptoms at early stages. However, their evolution is atypical and present a marked tendency to progress and develop severe sepsis. Diagnosis rests on clinical suspect and diagnostic explorations directed to the most probable foci. However, most authors recommend the early onset of broad-spectrum antibiotic therapy, especially when fever and neutropenia are associated. If the process is not controlled this way, invasive diagnostic procedures and intensive supportive care are indicated.

KEY WORDS: *Immunocompromised host. Fever. Bacterial infections. Clinical manifestations. Diagnosis. Complications.*

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances experimentados en la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer, las enfermedades infecciosas siguen constituyendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Esto se debe a los cambios producidos tanto en los agentes infecciosos (con la aparición de nuevos patógenos no conocidos

previamente o considerados como colonizadores) como en los huéspedes. En efecto, el espectro de las enfermedades infecciosas se ha incrementado progresivamente de forma paralela al aumento en la población de pacientes inmunocomprometidos; la quimioterapia antineoplásica, los fármacos inmunosupresores empleados en el trasplante de órganos, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, la infección por el virus de la

inmunodeficiencia humana (VIH) y la mayor longevidad de los enfermos (con el consecuente desarrollo de enfermedades crónicas seniles) determinan una mayor susceptibilidad a la patología infecciosa (1).

El enfermo con cáncer es *per se* un huésped inmuno-deprimido, es decir, presenta una alteración de sus mecanismos defensivos que lo predisponen a la infección. La naturaleza y gravedad de estas alteraciones, la situación evolutiva de la neoplasia, la intensidad del tratamiento administrado y la exposición a situaciones de riesgo microbiológico interaccionan de forma compleja para determinar la incidencia y gravedad de dichas infecciones (2). En este contexto, las bacterias representan actualmente una de las principales causas de morbilidad. Se han descrito múltiples factores que pueden predisponer a la infección entre los pacientes oncológicos, en función de los mecanismos defensivos alterados. Algunos de estos factores son inherentes al huésped (edad avanzada, enfermedades asociadas, estado nutricional), mientras que otros son debidos a la neoplasia (histología, localización o estadio) o secundarios al tratamiento (maniobras invasivas, corticoides, quimioterapia). A menudo coexisten varios de ellos en un mismo enfermo y su conocimiento es importante, ya que permite predecir el espectro de microorganismos más frecuentemente implicados (3) (Tabla I).

renciales con respecto al huésped inmunocompetente: 1) su etiología es polimicrobiana en un 15 a 25% de los casos, lo que condiciona una mayor patogenicidad; 2) su instauración es a menudo insidiosa o solapada; 3) inicialmente no suelen existir signos inflamatorios orientadores de focalidad; 4) en ausencia de tratamiento específico, progresan rápidamente con una desproporción entre los escasos hallazgos exploratorios y un marcado deterioro del estado general; 5) tienen tendencia a recaer en un mismo paciente con idéntica etiología y localización (4).

Aunque esta evolución atípica es más manifiesta en el contexto de la neutropenia aguda post-quimioterapia, puede extrapolarse a otras circunstancias evolutivas del paciente oncológico. De hecho, sólo un 8% de los pacientes con neutropenia severa y neumonía producen esputos purulentos; un 11% de los pacientes presentan piuria durante las infecciones del tracto urinario (frente al 97% de los pacientes sanos). Los exudados inflamatorios en los pacientes neutropénicos carecen de neutrófilos y presentan escasos linfocitos y macrófagos. Por ello, los enfermos con neumonía pueden no desarrollar infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax o carecer de signos meníngeos en caso de meningitis. Las infecciones bacterianas presentan una elevada mortalidad; se precisa un alto índice de sospecha clínica para

TABLA I

RELACIÓN ENTRE LOS MECANISMOS DE DEFENSA ALTERADOS Y EL PATRÓN DE INFECCIONES MÁS HABITUALES

Mecanismo	Gérmenes
Neutropenia	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Candida spp</i> , <i>Aspergillus spp</i>
Inmunodeficiencia celular	Micobacterias, <i>P. carinii</i> , <i>Salmonella</i> , <i>L. monocitogenes</i> , virus herpes, toxoplasma, nocardia
Inmunodeficiencia humoral	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> , enterobacterias
Catéteres vasculares	<i>S. coagulasa negativa</i> , <i>S. aureus</i>
Sondas urinarias	<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Klebsiella spp</i>
Nutrición parenteral	<i>S. epidermidis</i> , <i>Candida spp</i>
Transfusiones múltiples	Virus de hepatitis B y C, citomegalovirus, <i>Salmonella</i> , <i>Candida</i>
Obstrucción intestinal	<i>Pseudomonas</i> , gram-positivos, <i>Clostridium spp</i>
Lesiones cutáneas	Estafilococos, estreptococos
Ulceraciones mucosas	Gram-negativos, anaerobios
Esplenectomía	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>
Profilaxis y tratamiento antibiótico	<i>Clostridium difficile</i>

CLÍNICA GENERAL

Las infecciones bacterianas suelen presentar un curso clínico agudo y se caracterizan por la presencia de fiebre, manifestaciones sistémicas (taquicardia, taquipnea, postración), leucocitosis y signos o síntomas propios del órgano o sistema en que se localiza el microorganismo causal (generalmente dolor y semiología inflamatoria). Sin embargo, las infecciones en el paciente inmunocomprometido presentan algunas características dife-

poder instaurar un tratamiento antibiótico empírico de forma precoz (5).

La fiebre es la manifestación más común y, a menudo, única. Sin embargo, puede estar ausente tanto por las características de la infección (*Clostridium septicum*) como por la existencia de problemas subyacentes (edad avanzada, insuficiencia renal, tratamiento con corticoides o antiinflamatorios no esteroideos). Debe recordarse que ningún patrón de fiebre es patognomónico de una determinada infección ni permite descartar otras etiolo-

gías. Así mismo, la desaparición de la fiebre tras el tratamiento con naproxeno no es un diagnóstico inequívoco de fiebre tumoral (6).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico definitivo de una infección bacteriana se basa en su demostración mediante cultivos microbiológicos específicos (7). Sin embargo, la anamnesis y exploración física son fundamentales en la atención al enfermo oncológico con sospecha de infección; deben dirigirse a descartar las causas de fiebre no infecciosa, determinar la situación de la enfermedad de base (activa o en remisión, en tratamiento con quimioterapia, radioterapia, corticoides, etc.), buscar el foco de infección y sugerir los microorganismos más probables. Sólo tras ello podremos orientar las exploraciones complementarias más rentables en cada caso (8).

Esquemáticamente podemos diferenciar dos cuadros clínicos tras realizar la historia clínica inicial: 1) aquellos en que existen datos de localización y se puede establecer un diagnóstico en función del órgano o sistema afectados (neumonía, infección urinaria o meningitis); y 2) aquellos en que el único dato es un síndrome febril con un grado variable de deterioro del estado general (9). En el primer grupo se practicarán estudios radiológicos dirigidos y se obtendrán las muestras microbiológicas más adecuadas para el diagnóstico etiológico. Sin embargo, en el segundo grupo se incluyen cuadros de etiología y complejidad diversa que exigen realizar un diagnóstico diferencial correcto con enfermedades no infecciosas (Tabla II).

TABLA II

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL PACIENTE ONCOLÓGICO CON FIEBRE

Enfermedades infecciosas
Agudas: virus, rickettsias, micoplasmas, bacterias
Subagudas o crónicas: hongos, parásitos, micobacterias
Fiebre tumoral (linfoma, metástasis hepáticas)
Fármacos (citostáticos, interferones, anticuerpos monoclonales)
Reacciones transfusionales
Causa neurológica central (metástasis, hemorragia, hipertensión endocraneal)
Enfermedades intercurrentes (enfermedad tromboembólica, conectivopatías, hipertiroidismo)
Fiebre de origen desconocido (FOD)

Los síntomas focalizadores en ocasiones se hacen manifiestos durante la evolución pero pueden no aparecer, por lo que no debe diferirse el tratamiento si la sos-

pecha está fundada. Hay que prestar atención a molestias sutiles que deben sugerirnos infección: disnea, cambio en el patrón de tos, obnubilación, hipotensión, lesiones cutáneas y molestias retrofaríngeas o perineales. Determinadas partes de la exploración física contienen un alto valor semiológico, como la visualización del fondo de ojo, la búsqueda sistemática de adenopatías, el examen de la piel y mucosas, el estado de las sondas o catéteres y la exploración rectal y genital. Permiten casi siempre confirmar o sugerir el diagnóstico sindrómico o de localización.

La exploración física debe repetirse a diario para constatar los posibles cambios. Hay que vigilar estrechamente el estado general y las constantes vitales del paciente. Se monitorizará la situación hemodinámica (frecuencia cardíaca, tensión arterial y diuresis) y respiratoria (pulsioximetría) para detectar y tratar precozmente las complicaciones potencialmente más graves (shock séptico, insuficiencia respiratoria). Hay un grupo de exploraciones indicadas en la rutina diagnóstica inicial de un paciente con cáncer y sospecha de infección: hemograma, bioquímica, estudio de coagulación, hemocultivos (de vía periférica y catéter central) y radiografía de tórax (2,3). La realización de otras pruebas debe estar dirigida en cada caso por la sospecha clínica y la evolución del paciente (Tabla III): tinción de Gram y

TABLA III

EVALUACIÓN DEL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO CON SOSPECHA CLÍNICA DE INFECCIÓN

Estudios obligados

Anamnesis dirigida
Exploración física exhaustiva
Monitorización de constantes
Hemograma con recuento diferencial* y estudio de hemostasia
Bioquímica (transaminasas, iones, creatinina)*
Radiografía de tórax (dos proyecciones)
Cultivos microbiológicos (para estudio de bacterias y hongos):
Sangre (periférica y de catéter)
Cualquier exudado sospechoso

Pruebas opcionales (dirigidas por la clínica)

Gasometría arterial y estudio del equilibrio ácido-base
Otros cultivos microbiológicos:
Exudado faríngeo, orina, heces
Biopsia de lesiones cutáneo-mucosas
Punción lumbar y estudio de LCR
Ecografía o TAC abdominal
TAC de tórax (alta resolución)
TAC o RM cerebral

TAC: tomografía computerizada; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética.

* repetir el análisis cada 3 días.

cultivo de las muestras de cualquier foco accesible potencialmente infectado, gasometría arterial y TAC torácica (sospecha de infección pulmonar fúngica o fiebre mantenida a pesar de los antibióticos), ecografía y TAC abdominal (abdomen agudo, sospecha de colecciones intraabdominales) o TAC cerebral y punción lumbar (en pacientes con foco neurológico o convulsiones) (8,10).

A continuación resumimos las manifestaciones de los principales cuadros clínicos de etiología bacteriana en el paciente con cáncer. En la Tabla IV se muestran las localizaciones más frecuentes de infección en estos enfermos.

TABLA IV

LOCALIZACIONES MÁS FRECUENTES DE INFECCIÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER

<i>Tracto respiratorio</i>	25%
Traqueobronquitis, neumonía, bronconeumonía	
<i>Cavidad oral y faringe</i>	20%
Aftas, faringoamigdalitis, laringitis, sinusitis, otitis, flemón dentario	
<i>Piel y catéteres</i>	15%
<i>Ano y periné</i>	10%
<i>Bacteriemia sin foco conocido</i>	10%
<i>Tracto gastrointestinal</i>	5%
Esofagitis, gastroenteritis, peritonitis	
<i>Tracto urinario</i>	5%
Cistitis, uretritis, pielonefritis	
<i>Otros</i>	10%
Circulatorio: flebitis, endocarditis, aortitis	
SNC: meningitis, absceso cerebral, encefalitis	
Musculoesquelético: osteomielitis, artritis, gangrena	

SEPTICEMIA Y SHOCK SÉPTICO

Se define bacteriemia como la demostración mediante hemocultivos de la presencia de gérmenes en el torrente circulatorio. Las bacteriemias primarias (origen no determinado) provienen generalmente del tubo digestivo, mientras que las secundarias (más frecuentes) proceden de gérmenes del tracto respiratorio, cavidad abdominal, catéteres vasculares y tracto urinario. Hablamos de septicemia o sepsis para referirnos al cuadro clínico derivado de la respuesta inflamatoria sistémica causada por una infección, en general secundario a una bacteriemia prolongada y grave (11). La situación de hipotensión mantenida debida a una sepsis, con perfusión tisular inadecuada, se denomina shock séptico. Si este no responde al aporte adecuado de fluidos, requiriendo tratamiento con agentes inotrópicos y vasopresores, corresponde a un shock refractario; su mortalidad se sitúa entre un 35-60%, frente a un 25-30% para la sepsis (12). Septicemia, sepsis grave y shock séptico representan tres etapas sucesivas, cada vez más graves, de una misma enfermedad (Tabla V).

TABLA V

CRITERIOS CLÍNICO-ANALÍTICOS DE GRAVEDAD EN PACIENTES CON FIEBRE Y/O INFECCIÓN

Sepsis (se define por 2 o más de los siguientes signos)

Temperatura superior a 38 °C o inferior a 36 °C
 Frecuencia cardiaca superior a 90 latidos por minuto
 Frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto
 Recuento de leucocitos superior a 12.000/mm³, o inferior a 4.000/mm³, o con más de 10% de formas inmaduras.

Sepsis grave y shock séptico (sepsis con disfunción orgánica)

Hipotensión (tensión arterial sistólica < 100 mm Hg) o hipoperfusión tisular
 Acidosis metabólica o láctica
 Oligoanuria
 Alteración del nivel de conciencia

Otros criterios de gravedad

Temperatura superior a 40 °C (sobre todo en ancianos y niños)
 Delirio o convulsión febril, antecedentes de epilepsia o convulsión febril
 Insuficiencia respiratoria, cardiaca o renal agudas
 Abdomen agudo
 Coagulación intravascular diseminada
 Neutropenia < 500 células/mm³
 Endocarditis
 Infección bacteriana sin respuesta al tratamiento empírico

El paciente con septicemia suele presentar fiebre, escalofríos, sudoración y deterioro del estado general. Sin embargo, este patrón clínico típico aparece sólo en el 30-40% de los casos (13). En los enfermos que no presentan fiebre, la sepsis suele manifestarse como confusión, agitación, estupor, hipotensión, taquipnea y alcalosis respiratoria. Las lesiones cutáneas son un signo importante de septicemia, puesto que orientan a la etiología más probable: púrpura petequeal (*N. meningitidis*), ectima gangrenosa (*P. aeuruginosa* o *A. hydrophila*) o eritrodermia (*S. aureus* o *S. pyogenes*).

Cuando se instaura el shock séptico, se acentúa la alteración del estado mental, con confusión y desorientación. El paciente se vuelve somnoliento y semicomatoso. A la exploración física la piel aparece pálida, húmeda y fría. Se produce un colapso vascular yugular y periférico, un pulso arterial débil y rápido, cianosis periférica, taquipnea y respiración superficial. Puede existir taquicardia o bradicardia en ancianos. Si progresa el cuadro, se instaura la oligoanuria, colapso circulatorio con acidemia láctica y acidosis severa, finalizando en la muerte del paciente. Un hallazgo adicional, en particular en los casos del shock séptico producido por

bacilos gram-negativos, es el pulmón de shock. Su forma más grave supone el síndrome de distrés respiratorio del adulto. La radiografía de tórax muestra un patrón similar al de la neumonitis bacteriana, fúngica o viral o al del edema agudo pulmonar. Existe el riesgo en estos pacientes de fracaso renal por necrosis tubular aguda y hemorragias gastrointestinales graves por erosión de la mucosa gástrica (úlceras de estrés).

INFECCIONES PULMONARES

Los infiltrados pulmonares que se presentan de forma aguda en el huésped inmunocomprometido deben considerarse de etiología bacteriana; sin embargo, aproximadamente un 25-30% de estos casos obedecen a causas no infecciosas, entre ellas la insuficiencia cardíaca, la infiltración tumoral, el embolismo pulmonar, la hemorragia, la neumonitis por fármacos y el síndrome de distrés respiratorio del adulto (14). La neumonía es la causa más frecuente de infección grave entre los pacientes neoplásicos. Un 25% de las infecciones documentadas en pacientes neutropénicos y un 40-60% de las que ocurren en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético autólogo corresponden a neumonías (15). Constituyen, tras la sepsis, la principal causa de muerte por infección, siendo la tasa de mortalidad más alta durante las primeras 24-48 horas (16).

Los síntomas comprenden afectación del estado general, artromialgias, cefalea y una constelación de manifestaciones del aparato respiratorio como tos, expectoración, dolor torácico y disnea. Dado que suelen estar ausentes en las fases iniciales de la neumonía, el signo más constante es la fiebre. En la exploración físi-

ca destacan estertores crepitantes y semiología de condensación, con disminución del murmullo vesicular, soplo tubárico y vibraciones vocales aumentadas. El paciente con cáncer presenta a menudo un comienzo más progresivo y sutil, con estado confusional y taquipnea como únicos síntomas. Debido a la alteración de la relación ventilación/perfusión por la ocupación del alvéolo, se produce hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria. El enfermo muestra un modelo de respiración frecuente y superficial, con aumento de ventilación del espacio muerto. La taquipnea y la fiebre pueden originar deshidratación.

La imagen radiológica de una neumonía bacteriana en el paciente con cáncer puede ser muy variable, desde infiltrados focales a afectación difusa con derrame pleural. Prácticamente cualquier agente etiológico (bacterias, hongos y virus) puede ser responsable de su aparición. Los factores de riesgo presentes, el patrón radiológico y la patocronia de los infiltrados pueden orientar a la etiología más probable (Tabla VI). Lo más frecuente es una radiografía normal en los momentos iniciales de la enfermedad, con aparición de un infiltrado pulmonar en la fase de resolución de la neutropenia. En los casos de obstrucción bronquial por el tumor, puede aparecer una neumonía postobstructiva con evolución fulminante debido a fallo pulmonar y shock.

Dada la mortalidad del cuadro y la dificultad para conocer el agente etiológico, la actuación médica debe basarse en un tratamiento empírico precoz y en el empleo juicioso de las técnicas diagnósticas. La combinación de TAC y lavado broncoalveolar ofrece el mejor rendimiento, reservándose los procedimientos más invasivos (biopsia transbronquial, transtorácica o a cielo abierto) para los casos refractarios al tratamiento (17,18).

TABLA VI

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ETIOLÓGICO DE LA NEUMONÍA EN PACIENTES CON CÁNCER

<i>Infiltrado localizado</i>	<i>Infiltrado difuso</i>
<i>Paciente no neutropénico</i>	
Bacterias: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , micobacterias, anaerobios	Bacterias: <i>legionella</i> , <i>clamydia</i> , micobacterias, nocardia
Hongos: criptococo, histoplasma, coccidioides	Parásitos: <i>P. carinii</i> , <i>T. gondii</i>
Virus: VRS, adenovirus	<i>Mycoplasma</i>
	Virus: HS, VZV, CMV, influenza
	Hongos: <i>aspergillus</i> , <i>candida</i>
<i>Paciente neutropénico</i>	
Precoz: <i>klebsiella spp</i> , <i>pseudomonas spp</i> , enterobacterias	Cualquier gram-positivo o gram-negativo, micobacterias, nocardia, <i>legionella</i> , <i>clamydia</i>
Refractario: enterobacterias, <i>pseudomonas</i> , <i>legionella</i> , <i>mycoplasma</i> , micobacterias, nocardia, hongos (criptococo, <i>aspergillus</i> , histoplasma)	Hongos: <i>candida</i> , <i>aspergillus</i> , criptococo, histoplasma
Tardío: <i>aspergillus</i> , <i>P. carinii</i> , <i>Candida</i> , <i>Fusarium spp</i> , enterobacterias, nocardia, micobacterias, histoplasma, coccidioides, HS, VZV, CMV	Parásitos: <i>P. carinii</i> , <i>T. gondii</i> , <i>strongyloide</i>
	Virus: HS, VZV, CMV, influenza, adenovirus

VRS: virus respiratorio sincitial; HS: virus herpes simple; VZV: virus varicela-zoster; CMV: citomegalovirus.

En la infección por gérmenes anaerobios la evolución puede ser más insidiosa, con febrícula, dolor torácico y afectación del estado general. El antecedente de aspiración (cáncer de esófago o del área ORL) permite sospechar el diagnóstico. Debido a que en estos casos se produce necrosis del parénquima, la infección evoluciona hacia la abscesificación. La apertura del absceso provoca la aparición de expectoración purulenta, a veces precedida de vómica. En fases avanzadas puede observarse acropaquia, anemia y pérdida de peso. La imagen radiológica es característica, con una cavidad de paredes lisas y nivel hidroaéreo. Una complicación potencial del absceso es el desarrollo de empiema y pionemotórax por rotura de este en la cavidad pleural.

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

La protección contra las micobacterias está mediada por la inmunidad celular. En la última década se ha producido un incremento progresivo en la incidencia de infecciones por estos microorganismos, especialmente en pacientes con linfoma, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de pulmón e infectados por el VIH. Su espectro clínico es variable, desde la reactivación de infecciones latentes a las formas pulmonares agudas o las infecciones diseminadas, que se asocian a una elevada mortalidad. El agente causal puede ser *M. tuberculosis* (con frecuencia se están aislando cepas multirresistentes) pero a menudo se encuentran micobacterias atípicas (*M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. chelonae* o *M. fortuitum*).

Las formas extrapulmonares o diseminadas suelen afectar a la piel, a ganglios periféricos, hiliares y mediastínicos o a la médula ósea, aunque pueden aislarse micobacterias en sangre, catéteres, orina, líquido cefalorraquídeo o líquido articular. El diagnóstico es difícil si no existe sospecha clínica ya que se trata de cuadros febriles con escasa expresividad clínica y curso subagudo o crónico (19).

La tuberculosis pulmonar puede adoptar las manifestaciones clínicas y radiográficas típicas, pero también puede cursar como lesiones pulmonares únicas o nódulos múltiples que plantean el diagnóstico diferencial con neoplasias primarias o metastásicas. En pacientes con un cáncer conocido, estas lesiones pueden modificar el planteamiento terapéutico y exigen un diagnóstico histológico de certeza.

INFECCIONES DE LA CAVIDAD ORAL Y DEL ÁREA OTORRINOLARINGOLÓGICA

Se trata de infecciones comunes en la clínica oncológica. En su génesis intervienen varios factores: ulceraciones mucosas debidas a quimioterapia y radioterapia, aplasia medular asociada, sobreinfección de neoplasias localizadas en el área ORL y problemas periodontales preexistentes (con elevada prevalencia en esta población). Suelen colonizarse por flora endógena mixta aerobia y anaerobia (3).

Los cuadros clínicos más frecuentes son la mucositis bucal, gingivitis y periodontitis, que suelen presentarse asociados a episodios de fiebre neutropénica. La gingivitis consiste en la ulceración del epitelio del surco gingival, entre la encía y el diente. A consecuencia de esta, puede verse implicado el hueso de soporte; su inflamación se denomina periodontitis. La clínica consiste en dolor espontáneo, odinofagia y disfagia. En la exploración física las lesiones abarcan desde enrojecimiento y aftas hasta úlceras y hemorragias. El signo de enfermedad periodontal lo constituye el sangrado a través del epitelio ulcerado. Este tipo de infecciones no constituye un riesgo vital *per se* pero pueden complicarse con sinusitis paranasal y tromboflebitis séptica al diseminarse a estructuras adyacentes. Suelen estar producidos por flora mixta, generalmente colonizadora habitual de la cavidad orofaríngea (*S. aureus*, bacilos gram-negativos) (1).

La epiglotitis es una lesión poco frecuente en la clínica; la neutropenia combinada con quimioterapia mucotóxica y radioterapia predispone a la sobreinfección por patógenos respiratorios. Los síntomas son dolor en la tráquea, odinofagia y dificultad para expectorar secreciones altas. Los signos traducen compromiso respiratorio alto.

La esofagitis primaria es poco probable que sea una infección de etiología bacteriana; estos gérmenes suelen sobreinfectar lesiones producidas por hongos o virus; suelen estar implicados gram-positivos (*S. aureus*, *viridans*, *bacillus spp*). El diagnóstico clínico se confirmará mediante el estudio endoscópico con toma de muestras para cultivo.

En el paciente inmunocompetente, la sinusitis se desarrolla a partir de la obstrucción de los senos paranasales con la sobreinfección por bacterias patógenas respiratorias (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*). Sin embargo, en el enfermo inmunocomprometido predominan *P. aeruginosa* y *enterobacteriaceae*. El tratamiento antibiótico controla la mayor parte de las sinusitis; el riesgo fundamental en el paciente con cáncer, y particularmente si existe neutropenia asociada, lo constituye la infección de etiología fúngica (19).

INFECCIONES ASOCIADAS A CATÉTERES

Los pacientes oncológicos a menudo son portadores de catéteres venosos centrales, de gran utilidad para realizar extracciones analíticas y administrar tratamientos intravenosos. Sin embargo, su presencia se asocia a complicaciones infecciosas y trombóticas. Se calcula que se producen 0,4 infecciones y 0,26 bacteriemias por cada 100 días en que se encuentra implantado un catéter. Los gérmenes más frecuentemente implicados son *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Corynebacterium spp*, bacilos gram-negativos y hongos (20). Existen 4 tipos de infecciones relacionadas con el catéter (21):

—Infección del orificio de salida: aquellas en las que la inflamación está alrededor de 2 cm del orificio de salida, con exudado purulento de la zona de inserción. En pacientes neutropénicos, sin embargo, el eritema

local y la hipersensibilidad anormal al contacto pueden ser los únicos hallazgos, dificultando el diagnóstico diferencial con la inflamación estéril asociada a un traumatismo moderado.

—Infecciones del túnel subcutáneo: se manifiestan con inflamación que se extiende a lo largo del tracto subcutáneo en el que el catéter está insertado (dolor selectivo).

—Bacteriemia relacionada con el catéter: puede aparecer en ausencia de signos locales de infección (fiebre aislada).

—Tromboflebitis séptica: se define por la formación de microabscesos en la vena canalizada asociados al aislamiento de microorganismos en los cultivos sanguíneos. Se trata de una complicación de riesgo vital, que requiere una actuación inmediata. Está relacionada con la embolización séptica repetida, siendo en ocasiones desencadenante de endocarditis séptica. Hasta en un 70% de los casos se produce infección sin semiología evidente.

Debe sospecharse clínicamente una infección del catéter cuando un paciente presenta signos inflamatorios locales, fiebre sin foco claro o bacteriemia por gérmenes compatibles (estafilococo coagulasa negativa, candida, *Corynebacterium spp*). El diagnóstico se basa en resultado comparativo de los hemocultivos de catéter y sangre periférica (22).

DIARREA AGUDA Y ENFERMEDAD ASOCIADA A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

La diarrea constituye también un síndrome frecuente en los pacientes con cáncer. Habitualmente se debe a causas comunes y banales (toxiinfecciones alimentarias, infecciones víricas, abuso de laxantes o impactación fecal -pseudodiarrea-) o es secundaria a yatrogenia (radioterapia pélvica, quimioterapia con 5-fluorouracilo y/o irinotecán, empleo de antibióticos); sin embargo, puede ser una manifestación precoz de procesos graves de índole quirúrgica (colitis isquémica, oclusión intestinal, peritonitis), por lo que debe prestarse interés al diagnóstico diferencial (Tabla VII).

Las diarreas infecciosas, gastroenteritis o enterocolitis agudas son las más comunes en el ámbito extrahospitalario. Se caracterizan por un comienzo brusco y por la presencia de dolor cólico periumbilical o difuso que precede a la emisión de heces líquidas y abundantes. Puede asociarse fiebre, náuseas, vómitos, astenia y deshidratación, aunque su curso es habitualmente benigno. En general, las bacterias toxicogénicas actúan en el intestino delgado y causan cuadros secretores con diarreas acuosas voluminosas, vómitos, escaso dolor abdominal y sin fiebre; por contra, los microorganismos con capacidad invasora pueden afectar al colon (dan lugar a deposiciones frecuentes, de escaso volumen, con moco y sangre, acompañadas de dolor abdominal y tenesmo) o al intestino delgado (causan diarrea abundante, dolor abdominal y fiebre con heces verdosas por los pigmentos biliares).

TABLA VII

ETIOLOGÍA DE LA DIARREA AGUDA EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Infecciosa

Enteropatógenos secretores (diarrea aguda toxicogénica)

<i>E. coli</i> toxicogénica	<i>V. cholerae</i>
<i>S. aureus</i>	<i>C. perfringens</i> tipo A
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Shigella</i>

Enteropatógenos intermedios

Rotavirus	Coronavirus
Parvovirus	Adenovirus
<i>G. lamblia</i>	

Enteropatógenos invasores

<i>Salmonella</i>	<i>Shigella</i>
<i>E. coli</i> invasor	<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>V. parahemolyticus</i>	<i>Yersinia</i> enterocolítica
<i>E. histolytica</i>	

Metabólica

Uremia, acidosis, diabetes mellitus

Procesos quirúrgicos

Apendicitis, diverticulitis, inflamación pélvica
Suboclusión intestinal, peritonitis, colitis isquémica

Yatrogénica

Radioterapia pélvica o abdominal
Quimioterapia (irinotecán, 5-fluorouracilo)
Laxantes, digital, antiácidos, antieméticos
Antibióticos (colitis pseudomembranosa)

Diarrea en homosexuales con sida (síndrome del intestino "gay")

En los pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos, los virus y *C. difficile* son los agentes más frecuentes. En los enfermos con leucemias y neoplasias sólidas, las salmonelas son los enteropatógenos más comunes y pueden causar sepsis. El diagnóstico se basa en la clínica y los resultados de los coprocultivos. Sólo en las formas graves o persistentes está indicada la realización de exploraciones invasivas para obtener el diagnóstico etiológico (23).

Las infecciones en los homosexuales (síndrome del intestino "gay"), en particular con SIDA, presentan un perfil particular como consecuencia de las vías específicas de transmisión a través de microlesiones rectales. La proctitis y proctocolitis son muy frecuentes y están causadas por herpesvirus, gonococo, *T. pallidum*, *C. trachomatis*, *Shigella*, *Campylobacter* y *Giardia*.

Prácticamente todos los antibióticos de amplio espectro pueden causar diarrea durante o después de su administración, en particular las tetraciclinas, lincomicina, ampicilina y clindamicina. Suelen ser cuadros autolimitados, de etiología desconocida, que no precisan tratamiento específico salvo la suspensión del trata-

miento antibiótico. La enfermedad por *C. difficile* constituye una entidad especial que representa hasta el 20-30% de las colitis asociadas con antibióticos. Los agentes beta-lactámicos y la clindamicina destruyen la flora bacteriana del colon (enterobacterias saprofitas), lo que condiciona la colonización por gérmenes anaerobios, especialmente en pacientes con cirugía abdominal previa, cáncer colorrectal o que reciben tratamiento quimioterápico. La enfermedad por *C. difficile* (colitis pseudomembranosa) está causada por una toxina capaz de provocar fiebre, diarrea (en ocasiones hemorrágica) y dolor abdominal; el espectro histológico de las lesiones va desde una colitis aguda con formación de pseudomembranas hasta el megacolon tóxico con perforación intestinal (24). Es por ello necesario sospechar esta entidad en cuadros diarréicos persistentes durante o después del tratamiento antibiótico prolongado; la investigación de la toxina en heces y la colonoscopia suelen permitir el diagnóstico definitivo.

INFECCIONES ABDOMINALES

El abdomen agudo es un problema complejo, aunque afortunadamente no demasiado común en pacientes con cáncer (25). Estos enfermos pueden desarrollar cuadros de peritonitis con escasa semiología: dolor abdominal, distensión y disminución del peristaltismo sin defensa muscular ni signo de Blumberg (rebote). Las causas potenciales incluyen apendicitis, colecistitis, abscesos intraabdominales y colitis con perforación intestinal. Una entidad característica de los enfermos inmunocomprometidos es la peritonitis por *Clostridium perfringens* y *septicum* que se manifiesta con equimosis y crepitanes en la pared abdominal, asociados a sepsis grave.

En los pacientes oncológicos la peritonitis es predominantemente secundaria, bien a la obstrucción del sigma con perforación cecal, bien a la perforación de una neoplasia gástrica o cólica. La peritonitis primaria (sin evidencia de patología intraabdominal) es más frecuente en el paciente cirrótico. La obstrucción mecánica del intestino por neoplasias o adherencias que evoluciona hacia la estrangulación se acompaña invariablemente de peritonitis; de hecho, es la causa más frecuente de muerte tras la cirugía abdominal. Los síntomas incluyen dolor abdominal, náuseas y vómitos. Entre los signos, destaca la distensión abdominal con timpanismo, disminución de sonidos peristálticos como consecuencia del íleo paralítico, taquicardia, pulso débil, hipotensión y taquipnea, con temperatura entre 38-40 °C. El diagnóstico de un abdomen agudo se basa en la anamnesis y exploración física. La radiología simple de abdomen puede mostrar niveles hidroaéreos o signos de neumoperitoneo en los casos más avanzados. La ecografía y TAC abdominal pueden ser de ayuda en la detección de colecciones intraabdominales o en el diagnóstico diferencial de los síndromes compartimentales (26). Sin embargo, a menudo la exploración quirúrgica (laparoscópica o abierta) constituye el método definitivo para el diagnóstico y tratamiento de estos cuadros clínicos.

La enterocolitis necrotizante, tiflitis o colitis neutropénica es una entidad grave y característica de los enfermos con agranulocitosis intensa post-quimioterapia. Son factores predisponentes la malnutrición, la resección gástrica o pancreática y la malabsorción. Afecta al ciego e íleon terminal en forma de edema parietal parcheado, necrosis y úlceras sobreinfectadas que pueden conducir a la perforación y peritonitis. Los gérmenes causantes suelen ser bacterias gram-negativas aerobias (*P. aeruginosa*) o anaerobios (*C. septicum* o *perfringens*). Suele cursar con fiebre, dolor abdominal, anorexia, sensación de gravedad, vómitos y diarrea (con frecuencia hemorrágica); a menudo se asocia mucositis orofaríngea. Puede demostrarse distensión abdominal, disminución del peristaltismo intestinal, defensa o masa palpable en la fosa ilíaca derecha y signos de irritación peritoneal. Hasta en un 70% de los casos existe bacteriemia y/o sepsis. Las complicaciones, de menor a mayor gravedad, incluyen la hemorragia, íleo paralítico, estrangulación y perforación intestinal con peritonitis. Su mortalidad es superior al 50%. El diagnóstico de sospecha es radiológico (está contraindicado el enema bariado por el riesgo de perforación) pero debe confirmarse mediante TAC. La imagen en radiología simple de abdomen muestra una densidad de partes blandas en la vertiente derecha abdominal, secundaria a la dilatación cecal y al edema de pared; en ocasiones existe aire intramural. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con la shigelosis aguda, toxiinfección alimentaria, colitis pseudomembranosa y ulcerosa, apendicitis, hemorragia intramesentérica y colitis isquémica. La afectación del colon, los antecedentes epidemiológicos y la rápida progresión de la toxemia y shock deben hacer pensar en la enterocolitis necrosante (27).

INFECCIONES PERIANALES

Las infecciones perineales y anorrectales suponen una complicación con potencial riesgo vital en el paciente neoplásico. Ocurren en el 5% de los enfermos con neoplasias hematológicas y hasta en un 23% de los pacientes con leucemia aguda en tratamiento con quimioterapia (28). Suelen desarrollarse sobre lesiones predisponentes (mucositis, hemorroides, fístulas o fisura anal, úlceras genitales) que se sobreinfectan por flora mixta durante exploraciones invasivas (tacto rectal, enemas, colonoscopia). En ocasiones el origen de la infección está en las criptas anales.

El síntoma *princeps* es el dolor anal que se exacerba con la defecación. Como en muchos procesos infecciosos del paciente neoplásico, las manifestaciones iniciales pueden ser anodinas (dolor local o fiebre aislada) y sin signos clínicos, pero existe el riesgo de rápida progresión con shock séptico. Le extensión del proceso se produce a través de las fascias hacia los genitales externos, suelo pélvico, retroperitoneo o cavidad peritoneal. Entre los signos destaca la fiebre con un curso héctico o séptico. La lesión primaria es eritematosa, indurada y ulcerada. La ausencia de fluctuación es consecuencia de la granulocitopenia. La infección por *Clostridium* se

asocia con crepitación. Es poco frecuente la evolución hacia absceso.

No debe realizarse exploración digital rectal debido al riesgo de diseminación y sangrado. El principal factor pronóstico es la recuperación de la neutropenia. Los pacientes con enfermedades oncohematológicas que se recuperan de infecciones perianales debido a hemorroides o fisuras anales, deben someterse a corrección quirúrgica (fistulotomía, esfinterectomía, hemorroidectomía) cuando se evidencie la remisión o, de otro modo, presentarán infecciones recidivantes (21).

INFECCIONES CUTÁNEAS Y DE LOS TEJIDOS BLANDOS

Pueden ser secundarias a necrosis tumoral, infecciones de heridas quirúrgicas, extravasación de citostáticos vesicantes, infección de catéteres intravasculares, foliulitis o sobreinfección de úlceras de decúbito. También pueden representar la manifestación de infecciones sistémicas o lesiones embólicas secundarias a endocarditis séptica (29). Los pacientes neutropénicos no suelen desarrollar abscesos en el lugar de la infección cutánea, pero pueden presentar una celulitis diseminada.

Entre las lesiones características se encuentra el ectima gangrenoso, localizado típicamente en la región perianal o en la axila. Está producida por *P. aeruginosa* y otras especies de bacilos gram-negativos, como aeromonas, serratia e incluso *S. aureus*, aunque se han descrito lesiones similares producidas por hongos. Se inicia como una pápula eritematosa o nódulo que progresa a una lesión necrótica en 12-24 horas. Es típica un área de necrosis central rodeada de eritema. Pueden aparecer también bullas hemorrágicas.

Pueden producirse infecciones de partes blandas por *P. aeruginosa*; diseminan precozmente en pacientes neutropénicos hacia las fascias profundas, con necrosis extensa y sepsis fulminante. Los signos locales en el punto de entrada inicial pueden ser leves, con dolor e hipersensibilidad desproporcionados para el eritema. Los signos purulentos suelen estar ausentes. *Stenotrophomonas maltophilia* provoca una gran variedad de infecciones dermatológicas en el paciente neutropénico, incluyendo ulceraciones mucocutáneas, celulitis primaria, celulitis nodular metastásica e incluso ectima gangrenoso (30).

La septicemia por *S. viridans* se caracteriza por un eritema facial y erupción cutánea en un 60% de los casos. Se trata de una erupción maculopapular que se inicia en el tronco y se extiende a la cara y miembros. En un 25% de los pacientes se acompaña de exfoliación cutánea de palmas y plantas dos semanas después. La bacteriemia por *C. jeikeium* provoca lesiones cutáneas en el 30-50% de los pacientes neutropénicos. Las lesiones se localizan en zonas de traumatismos cutáneos o en la zona del catéter. La presentación es más evidente tras la resolución de la neutropenia. Son lesiones ulcerativas, celulíticas o pustulosas.

Una lesión característica es la que producen los gérmenes anaerobios, como las especies de *clostridium*. Suelen afectar a fascias y músculos. Típicamente, una

pequeña lesión oscura o violácea localizada en la pared abdominal o en la pierna se expande rápidamente y, a medida que la lesión progresa, se convierte en necrótica, bullosa y hemorrágica. Aparece toxicidad sistémica, con fiebre, malestar y alteraciones en el estado mental. Debido a que la infección se origina en tejidos blandos profundos, la hipersensibilidad cutánea y el compromiso vascular suelen preceder al desarrollo de la celulitis. Una progresión rápida de la infección de tejidos blandos con formación de gas sugiere mionecrosis por clostridios (fascitis polimicrobiana necrotizante).

ENDOCARDITIS BACTERIANA

Se trata de una complicación infecciosa infrecuente pero potencialmente grave. Son factores predisponentes las prótesis valvulares u óseas, abscesos dentales, drogadicción parenteral, cirugía ortopédica extensa y bacteriemia o fungemia prolongadas. En un 60% de los pacientes con endocarditis infecciosa puede aparecer esplenomegalia, un 40% aqueja dolores músculo-esqueléticos y en un 15% el trastorno inicial son las artralgias mono o poli articulares, mialgias difusas y dolor de espalda (31).

Una de las complicaciones principales es la embolia, que ocurre hasta en un 5-30% de los pacientes. En el caso de las embolias esplénicas, el paciente presenta dolor en cuadrante superior izquierdo del abdomen que se irradia al hombro izquierdo, roce esplénico o pleural y derrame pleural izquierdo. Los émbolos renales pueden producir hematuria. En la arteria retiniana son infrecuentes pero provocan la pérdida de visión. Los émbolos en las grandes arterias están más relacionados con variantes de estreptococo viridans o gram-negativos (32). En un 20-40% de los pacientes aparecen manifestaciones neurológicas. Una manifestación neurológica súbita (trombosis o hemorragia cerebral) en una persona joven debe sugerir siempre la posibilidad de endocarditis infecciosa. Los pacientes con cáncer que desarrollan este proceso con frecuencia están oligosintomáticos e incluso afebriles, lo que conduce a un retraso en el diagnóstico y tratamiento.

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

Un porcentaje sustancial de pacientes inmunocomprometidos desarrolla fiebre sin signos clínicos de infección ni aislamiento microbiológico alguno. La mayoría responde a regímenes de antibióticos, lo que sugiere un origen bacteriano. El excesivo uso de antimicrobianos profilácticos puede en parte ser responsable del fracaso en el aislamiento del agente patógeno. Aquellos pacientes que persisten febriles a pesar de tratamiento inicial plantean una dificultad adicional y precisan de un cambio antibiótico. Suelen padecer infecciones bacterianas resistentes al tratamiento o procesos no bacterianos, así como requerir procedimientos agresivos e invasivos para un diagnóstico adecuado (33).

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Se denomina bacteriuria a la presencia de > 100.000 colonias/ml de orina. Según su localización, la infección puede ser de las vías (vejiga o uretra) o del parénquima (riñón, próstata, epidídimo o testículo). Una infección no complicada es aquella en la que no hay anomalías estructurales del aparato urinario ni disminución de las defensas del paciente que supongan factores de persistencia o agravación de la infección; la bacteriuria es el único hallazgo. En una infección urinaria complicada, la presencia de bacterias en la orina se asocia a otras alteraciones, entre ellas el déficit de defensas (diabetes, inmunosupresión, neoplasias) (34).

Por tanto, y por definición, una infección urinaria en un paciente con cáncer es complicada, por lo que toda bacteriuria, aunque sea asintomática, debe tratarse. Los enfermos oncológicos tienen un riesgo aumentado de infección genitourinaria, bien por alteraciones anatómicas (tumores o secundarias a tratamientos), bien por colonización de patógenos y defectos en los mecanismos de defensa. El riesgo se ve incrementado en situaciones de sondaje vesical, obstrucción del tracto urinario y dificultad de vaciamiento.

La pielonefritis aguda cursa con fiebre, escalofríos y dolor lumbar. Pueden asociarse síntomas del tracto inferior (polaquiuria, tenesmo, dolor o escozor miccional). En el paciente con cáncer estos síntomas pueden estar atenuados y manifestarse en forma de afectación sistémica. A la exploración destaca la puñopercusión lumbar dolorosa.

La cistitis aguda es la infección sintomática más común en la mujer; la sintomatología obliga al inicio empírico del tratamiento. Cursa con intensas molestias miccionales, poliaquiuria, tenesmo, imperiosidad, escozor, dolor hipogástrico y hematuria terminal. Puede estar enmascarada por la respuesta inflamatoria anormal o el uso de analgésicos. La presencia de microorganismos en la orina diferencia esta infección de cuadros clínicos similares, denominados cistopatías o cistitis no bacterianas, entre ellos la cistitis rídica (35).

En la epididimitis aguda la infección es secundaria al "reflujo" de microorganismos desde la uretra prostática, a través del conducto deferente. Suele ser complicación de una prostatitis. Se correlaciona con procesos obstructivos uretroprostáticos o de instrumentación uretral, sobre todo en pacientes con tumores genitourológicos. Cursa con fiebre y dolor en el hemiescrotos, el cual está aumentado de tamaño. Puede faltar la fiebre, cursando con dolor o incremento de la sensibilidad. A la palpación, el epidídimo está engrosado. La característica analítica es la leucocitosis en el sedimento urinario con cultivo bacteriano negativo.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Las meningitis bacterianas en el adulto suelen estar causadas por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. La mayor parte de las infecciones del SNC se manifiestan como una enfermedad febril aguda o subaguda, con afectación

nerológica difusa. Aparece cefalea, náuseas, vómitos, signos meníngeos y alteración del nivel de conciencia o de las funciones mentales. Este cuadro se denomina síndrome meníngeo. Los signos principales son rigidez de nuca, resistencia dolorosa a la extensión pasiva de la pierna mientras el muslo está flexionado (signo de Kernig) y flexión de las rodillas a medida que se flexiona el cuello (signo de Brudzinski). Cuando se detecta un mayor deterioro del nivel de conciencia (estupor o coma), crisis comiciales generalizadas e incluso signos focales y disfunción cerebral difusa, focal o multifocal, hablamos de síndrome encefalítico (36). Sin embargo, en pacientes que padecen enfermedades crónicas debilitantes (cáncer) pueden presentarse infecciones del SNC por patógenos oportunistas, diferentes a los que producen procesos infecciosos neurológicos en la población general.

Dentro de estas, debemos diferenciar aquellas que son complicaciones quirúrgicas de las que no lo son. Las quirúrgicas ocurren como consecuencia de la extirpación o maniobras sobre el tumor, reservorio de Omayá o toma de muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR). Una situación especial la constituye la meningitis en paciente con shunt ventricular o reservorio Omayá; la mayoría de infecciones se producen tras la intervención, con un máximo a los 2 meses de la cirugía. El diagnóstico clínico se basa en síntomas de hidrocefalia, distensión abdominal tras la inserción ventriculoperitoneal, fiebre y cultivos positivos de LCR o del shunt (37).

La sobreinfección del reservorio se manifiesta en forma de mal funcionamiento del mismo. No suelen aparecer signos claros de meningitis (meningismo y fotofobia), pero un hallazgo constante es la fiebre. A la exploración puede que el único dato clínico sean los cambios en el estado mental. La infección que se manifiesta en la zona distal del reservorio lo hace en forma de infección de partes blandas. En los casos de infección de shunt ventriculoatrial, la manifestación se produce a distancia, en forma de hemocultivos positivos, tromboflebitis, endocarditis derecha o émbolos sépticos pulmonares. Es rara la presentación en forma de peritonitis y colecciones intraabdominales.

Las infecciones del SNC no relacionadas con la cirugía son más raras, hasta un 2% en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (38). Las bacterias implicadas son *mycobacterium* o listeria y anaerobios. El LCR de la meningitis bacteriana presenta aumento de presión y de las proteínas; en los casos de neutropenia puede estar ausente el líquido purulento. En un 50% aparece hipoglucoorraquia. En los pacientes esplenectomizados o con alteración de la inmunidad celular, la infección por gérmenes encapsulados, en particular *S. pneumoniae*, puede ser rápidamente fatal en horas.

El absceso cerebral no suele estar producido directamente por bacterias (suponiendo menos del 10% de los casos), sino que suelen sobreinfectar otras lesiones. La etiología más frecuente son los hongos o nocardia. El absceso craneal epidural y el empiema subdural suelen ser complicaciones de la craneotomía y suponen una urgencia neuroquirúrgica. El 50% de los abscesos espinales epidurales son consecuencia de la diseminación hematogénica de un foco infeccioso a distancia de origen

cutáneo, infecciones de tejidos blandos, absceso faríngeo, enfermedad inflamatoria pélvica o endocarditis bacteriana. Pueden coexistir discitis y osteomielitis (39).

El diagnóstico de las infecciones del SNC se basa en la sospecha clínica. Aunque la TAC cerebral suele aportar información útil y es imprescindible antes de practicar una punción lumbar, la resonancia magnética es la prueba electiva ante lesiones ocupantes de espacio o encefalitis (40). Por último, la punción lumbar para estudio citobioquímico y análisis microbiológico del LCR es el método fundamental de diagnóstico etiológico en las meningitis y meningosis.

CONCLUSIONES

Las infecciones bacterianas se encuentran entre las principales causas de mortalidad en los pacientes oncológicos. Las maniobras diagnósticas agresivas (endoscopias, radiología intervencionista) y los tratamientos intensivos (catéteres, sondas, cirugía oncológica, dosis altas de quimioterapia, quimiorradioterapia simultánea, etc.) han incrementado su prevalencia. Suelen presentar una clínica larvada y una evolución atípica, por lo que resulta fundamental un índice elevado de sospecha clínica. Deben emplearse de modo juicioso y escalonado, en orden creciente de invasividad, las maniobras diagnósticas dispo-

nibles para la obtención de muestras biológicas. La coexistencia de determinados defectos inmunes puede orientar hacia los agentes etiológicos más probablemente implicados. Sin embargo, se acepta como tratamiento estándar en la actualidad el empleo precoz y empírico de antibióticos de amplio espectro. Debemos optimizar asimismo las medidas de soporte (expansión de volumen, hemoterapia, fármacos vasoactivos) para permitir, en las situaciones de gravedad, el tiempo necesario para que la terapia antimicrobiana ejerza su efecto.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Jorge Aparicio Urtasun
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia
Telf. y fax: 96 197 31 38
e-mail: japariciou@seom.org

BIBLIOGRAFÍA

- Gallego Luque C, Montero Pérez-Barquero M, Cuadrado Marín P, Jurado Porcel A. Clasificación clínica de las enfermedades infecciosas. *Medicine* 2002; 8: 3231-40.
- Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *New Engl J Med* 1999; 341: 893-900.
- Aparicio Urtasun J, Montalar Salcedo J. Infecciones bacterianas en el huésped inmunocomprometido: clínica y diagnóstico. *Rev Cáncer (Madrid)* 1999; 13: 245-54.
- Gironés Sarrió R, Montalar Salcedo J, Aparicio Urtasun J. Manifestaciones clínicas y diagnóstico de las infecciones bacterianas en el paciente con cáncer. En: Díaz Rubio E (ed). *Las infecciones bacterianas en el enfermo oncológico*. Madrid: Drug Farma, 2002. p. 35-52.
- Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *New Engl J Med* 1993; 328: 1323-32.
- Mackowiak PA, Barlett JG, Borden EC, et al. Concepts of fever: recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis* 1997; 35: 119-38.
- López Tintero P, Díaz Beveridge R, Calderero Aragón V. Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas en los pacientes con cáncer. En: Díaz Rubio E (ed). *Las infecciones bacterianas en el enfermo oncológico*. Madrid: Drug Farma, 2002. p. 53-78.
- Jurado Porcel A, García Lázaro M, Reyes Reyes F, Muñoz Ávila JA. Manejo clínico en el diagnóstico del paciente infectado. *Medicine* 2002; 8: 3241-54.
- Buzón Rueda L. Aspectos clínicos de las enfermedades infecciosas. En: Perea López EJ (ed). *Enfermedades infecciosas*. Barcelona: Doyma, 1991. p. 70-5.
- García Rodríguez JA, Gobernado M, Gomis M, et al. Guía clínica para la evaluación y el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14: 75-83.
- Fariñas MC, Fariñas Álvarez C, García Palomo JD, González Macías J. Bacteriemia y sepsis. Aspectos etiológicos y patogénicos. Clínica y diagnóstico. *Medicine* 1998; 7: 3377-83.
- Martínez Luengas F. Grupo Español de Estudio de las Bacteriemias. Bacteriemia en 6 hospitales españoles. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 221-32.
- Telenti A, Wilson WR. Septicemia and shock séptico. En: Perea López EJ (ed). *Enfermedades infecciosas*. Barcelona: Doyma, 1991. p. 279-84.
- Jones RB. Respiratory complications. En: Holland JF, Frei E (eds). *Cancer Medicine*, 5ª ed. Hamilton: Decker, 2000. p. 2340-5.
- Quadri TL, Brown AE. Infectious complications in the critically ill patient with cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 335-46.
- Fernández Avilés F, Batlle M, Ribera JM, et al. Neumonías en los pacientes con hemopatías malignas. Etiología, respuesta al tratamiento y factores pronósticos en 69 pacientes (88 episodios). *Med Clin* 1999; 112: 321-5.
- Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17: 796-805.
- Shelhamer JH. Respiratory disease in the immunocompromised patient. *Ann Intern Med* 1992; 117: 415-31.
- Rolston KVI, Bodey GP. Infections in patients with cancer. En: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (eds). *Cancer Medicine*, 5ª Ed. Hamilton: Decker, 2000. p. 2407-32.
- Douard MC, Ardoin C, Payri L, Tarot JP. Infectious complications of long term intravenous devices: incidence, risk factors, diagnostic tools. *Pathol Biol* 1999; 47: 288-91.
- Ito J. Infectious complications. En: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (eds). *Cancer management: A multidisciplinary approach*, 4ª ed. Huntington, PRR 2000. p. 863-93.

22. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-72.
23. Téllez F, Tinoco I, Galán F, Girón JA. Gastroenteritis infecciosas. Infecciones bacterianas, víricas y parasitosis intestinales. *Medicine* 2000; 8: 232-7.
24. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 257-62.
25. Balibrea JL. Abdomen agudo en el siglo XXI. *Med Clin* 2001; 117: 619-21.
26. Harris JH Jr. Reflections: emergency radiology. *Radiology* 2001; 218: 309-16.
27. Gómez L, Martín R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 695-9.
28. Glenn J, Cotton D, Wesley R, et al. Anorectal infections in patients with malignant disease. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 42-52.
29. Guillén Barona C, Botella Estrada R, Sanmartín Jiménez. Manual Janssen de Enfermedades de la Piel. Barcelona: Masson, S.A., 1996.
30. Pizzo PA, Meyers J, Freifeld AG, Walsh T. Infections in the cancer patient. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). *Cancer. Principles and practice of Oncology*, 4th ed. Filadelfia: Lippincott, 1993. p. 2292-337.
31. Rodríguez Llorian AC, Martínez Trabanco JI, Segovia Martínez de Salinas E, et al. Endocarditis infecciosa. *Medicine* 2001; 8: 2517-24.
32. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-48.
33. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 291-302.
34. Sola Galarza I, Carballido Rodríguez JA, Suárez Fonseca C, Rodríguez Reina G. Infecciones urinarias inespecíficas. *Medicine* 2003; 8: 6083-91.
35. Jiménez Cruz JF, Broseta E, Gobernado M. Infección urinaria. *Actas Urol Esp* 2002; 26: 563-73.
36. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-8.
37. Walters BC. Cerebrospinal fluid shunt infection. *Neurosurg Clin North Am* 1992; 3: 387-401.
38. Graus F, Saiz A, Sierra J, et al. Neurologic complications of autologous and allogenic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study. *Neurology* 1996; 46: 1004-10.
39. Clifford DB. Neurologic opportunistic infections. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 175-8.
40. Buff BL Jr, Mathews VP, Elster AD. Bacterial and viral parenchymal infections of the brain. *Top Magn Reson Imaging* 1994; 6: 11-21.

Neutropenia febril: pasado, presente y futuro

J. KLASTERSKY

Servicio de Medicina Interna y Laboratorio de Investigación Clínica H. J. Tagnon. Institut Jules Bordet. Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles

RESUMEN

En el pasado, la neutropenia febril solía ser la principal complicación de la quimioterapia del cáncer, con una mortalidad próxima al 90% en los casos de neutropenia intensa y prolongada, y sepsis por gram-negativos.

El tratamiento empírico con antimicrobianos sinérgicos de amplio espectro ha cambiado radicalmente esa situación.

Ahora sabemos que la población de pacientes con neutropenia febril se ha vuelto heterogénea. Los sistemas de pronóstico clínico, como la escala MASCC, permiten identificar a los pacientes con escaso riesgo de complicaciones (alrededor del 75%) y permite en muchos de ellos el empleo de tratamientos simplificados y menos caros (es decir, antibióticos orales en el medio ambulatorio).

En el futuro, uno de los principales retos será la identificación y el tratamiento precoz de las infecciones virales y fúngicas que surgen a consecuencia de la mayor inmunosupresión asociada al tratamiento del cáncer.

PALABRAS CLAVE: Neutropenia febril. Sistemas de pronóstico clínico. Infecciones virales y fúngicas.

ABSTRACT

Febrile neutropenia, in the past, used to be the major complication of cancer chemotherapy, with a mortality close to 90 % in case of severe and protracted neutropenia and gram-negative sepsis.

Empiric therapy with broad spectrum synergistic antimicrobial agents has dramatically change that situation.

Now, we know that the population of patients with febrile neutropenia has become heterogenous. Predictive clinical rules, such as the MASCC scoring system, allow the identification of patients at low risk of complications (around 75 %) and permits in many of them simplified and less expensive therapies (i.e. oral antibiotics in an-out patients environment).

In the future, one of the major challenge will be the identification and early management of fungal and viral infections, emerging as a result of increase immunosuppression associated with cancer therapy.

KEY WORDS: *Febrile neutropenia. Predictive clinical rules. Fungal and viral infections.*

NEUTROPENIA FEBRIL: EL PASADO

A principios de los años sesenta, la neutropenia febril (NF) se veía casi exclusivamente en pacientes con leucemia aguda tratados con quimioterapia. En aquel momento, los patógenos más frecuentes que se aislaban en la sangre de estos pacientes eran bacilos gram-negativos, como *P. aeruginosa*. En los pacientes intensamente neutropénicos, la mortalidad por estas infecciones era muy alta, cercana al 90%, y a menudo impedía la administración del tratamiento apropiado para el proceso neoplásico de base (1).

Una de las principales contribuciones al tratamiento efectivo de la NF fue la introducción de la antibioterapia empírica (2) y el uso de combinaciones sinérgicas de antibióticos (3). Con este planteamiento, la mortalidad de las bacteriemias por gram-negativos descendió a cerca del 10% en los enfermos leucémicos con neutropenia marcada (4).

En los años setenta, la quimioterapia de los tumores sólidos se hizo más frecuente y su uso sigue aumentando actualmente. La quimioterapia utilizada en la mayoría de los pacientes con tumores sólidos no produce NF con tanta frecuencia como la quimioterapia de la leuce-

mia aguda; la mayoría de las pautas habituales producen NF en el 10-15 % de estos pacientes. Además, la neutropenia suele ser menos grave y menos duradera que en los enfermos con cánceres hematológicos.

En consecuencia, se sospechó que el riesgo de muerte y complicaciones graves podría no ser el mismo en todos los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia, y que algunos de estos pacientes con riesgo mínimo de morbilidad durante la NF estaban siendo en realidad excesivamente tratados, con costes, molestias y efectos secundarios adicionales a causa de la hospitalización prolongada y los antibióticos intravenosos (5).

Al mismo tiempo, el espectro de los patógenos hallados en estos pacientes con NF cambió, ya que los microorganismos gram-positivos, como *S. epidermidis*, comenzaron a ser cada vez más numerosos que los gram-negativos (6). Con escasas excepciones, estas infecciones por patógenos gram-positivos resultaban menos letales y causaban menos morbilidad que las producidas por gram-negativos.

Una vez más se hallaron pruebas de que la población de pacientes con NF se hacía heterogénea, y de que podría tenerse que adaptar el tratamiento al riesgo real de los enfermos.

En el pasado se propusieron varios planteamientos preventivos para reducir la incidencia de la NF en los enfermos tratados con quimioterapia. Los factores estimulantes de colonias, como el G-CSF o el GM-CSF, reducen la duración y la intensidad de la neutropenia inducida por quimioterapia. Hay consenso en cuanto a usarlos cuando el riesgo de NF es elevado (> 20%) o cuando los pacientes vuelven a recibir una pauta quimioterapéutica que ya ha causado NF en un ciclo anterior (7). Estos planteamientos pueden reducir el riesgo de NF en al menos un 50%.

Los antibióticos profilácticos también pueden reducir el riesgo de NF en estos pacientes; su eficacia sigue siendo algo más discutida que la de los factores estimulantes de colonias, y su empleo podría aumentar el riesgo de aparición de resistencias (8,9). Sigue sin respuesta la pregunta de si deberían utilizarse antibióticos profilácticos en combinación con factores estimulantes de colonias para prevenir la NF.

NEUTROPENIA FEBRIL: EL PRESENTE

El principal esfuerzo al que asistimos hoy en día tiene que ver con la adaptación del tratamiento de la NF al riesgo real de los pacientes.

En este sentido, la cuestión fundamental es cómo predecir eficazmente qué pacientes son los que tienen un riesgo bajo de desarrollar complicaciones durante la NF. Algunos planteamientos pragmáticos han utilizado criterios tales como los enfermos con tumores sólidos, la corta duración esperada de la neutropenia, el buen estado funcional y la falta de signos clínicos de enfermedad grave (10). Aunque no carecen de significado práctico, estos criterios pragmáticos no se han validado nunca prospectivamente.

Las únicas herramientas pronósticas validadas han sido las desarrolladas por Talcott (5) y Klastersky (la lla-

mada puntuación MASC) (11) para adultos, y las de Santolaya en una población leucémica pediátrica (12). La comparación de los valores de predicción del modelo de Talcott y de la puntuación MASCC muestra valores pronósticos positivos similares, pero teniendo la puntuación MASCC una sensibilidad mucho mejor. Esta última ha sido validada por distintos investigadores en diversos grupos de pacientes de manera independiente.

Una vez identificados los pacientes de bajo riesgo, ya resulta posible comprobar la hipótesis de que la NF de estos enfermos podría tratarse menos agresivamente: p. ej.: con antibióticos orales y/o en régimen ambulatorio.

NEUTROPENIA FEBRIL: EL FUTURO

En primer lugar, se debe mirar más de cerca a los pacientes de alto riesgo identificados como tales por la puntuación MASCC u otro instrumento validado. El análisis preliminar de los pacientes implicados en el actual estudio de la MASCC, que evalúa los factores capaces de predecir la duración de la neutropenia, indica ciertas tendencias importantes.

Encontramos que estos pacientes de alto riesgo presentaban neutropenias de duración significativamente mayor y, como era de esperar, una tasa de respuestas significativamente menor sin complicaciones (60 frente a 87%) y una mortalidad significativamente mayor (17 frente al 1%). Curiosamente, no había diferencias en cuanto a resultados, ya se tratase de la resolución sin complicaciones o de la mortalidad, en relación con la enfermedad subyacente (cáncer hematológico o tumor sólido), lo que indica que el tipo de neoplasia de base no debería usarse como factor pronóstico del riesgo en los pacientes con NF.

Los pacientes de alto riesgo bacteriémicos presentaban una tasa de respuestas sin complicaciones menor que la de los pacientes con fiebre de origen desconocido (FOD) (47 frente a 78%) y un mayor índice de mortalidad (28 frente a 4%).

Más importante aún es la observación de que los pacientes de alto riesgo presentaban complicaciones en sólo el 23% de los casos cuando tenía éxito el tratamiento empírico inicial, mientras que las complicaciones afectaban al 58% entre quienes precisaban cambios de la pauta inicial. Esta observación sugiere que el concepto de "éxito con modificación" podría no ser válido para aquellos enfermos en que cabe predecir un riesgo alto de complicaciones durante la NF.

Otro ámbito de futura preocupación lo constituyen los pacientes que no responden, los que permanecen febriles a pesar de la administración de antibióticos de amplio espectro. A los pacientes que no responden se les debe volver a evaluar al cabo de 72 horas, adaptándose el tratamiento a los hallazgos microbiológicos. Si no se dispone de esta información y no hay signos clínicos que señalen hacia ningún patógeno en concreto, cambiar a otros antibióticos no suele aportar ningún beneficio. En estos pacientes, sobre todo cuando el riesgo de complicaciones es elevado, podría convenir administrar

precozmente un tratamiento empírico antifúngico, así como agentes estimulantes de colonias si se espera que la neutropenia intensa dure un tiempo prolongado.

Las infecciones por hongos son cada vez más numerosas, sobre todo en los pacientes con cáncer, y suponen un gran problema por las tasas de respuesta relativamente bajas, especialmente frente a la aspergilosis, y el elevado coste (13,14).

El tratamiento empírico de las presuntas infecciones fúngicas no es el planteamiento ideal para reducir la carga de infecciones micóticas en los enfermos de cáncer con NF persistente. No obstante, se ha convertido en práctica aceptada, ya que el retraso al instaurar el tratamiento se asocia claramente a un incremento de la morbilidad y la mortalidad (15).

En el futuro necesitaremos tanto mejores herramientas diagnósticas para diagnosticar las infecciones fúngicas precozmente en los pacientes con NF que no responden como modelos de predicción validados para

identificar a los enfermos con mayor riesgo de presentar infecciones por hongos. Esto permitirá administrar un tratamiento empírico precoz a los enfermos con más probabilidades de resultar beneficiados, sin imponer tal tratamiento, junto con sus costes y efectos secundarios, a aquellos que carezcan de riesgos considerables.

CORRESPONDENCIA:

Jean Klastersky
Service de Médecine Interne et Laboratoire d'Investigation
Clinique H. J. Tagnon
Institut Jules Bordet. Centre des Tumeurs de l'Université
Libre de Bruxelles
1, rue Héger-Bordet, 1000 Bruxelles, Belgium
e-mail: jean.klastersky@bordet.be

BIBLIOGRAFÍA

- McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 847-55.
- Schimpff SC, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empirical therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284: 1061-5.
- Klastersky J. Combinations of antibiotics for therapy of severe infections in cancer patients. *Eur J Cancer* 1979; 15: 3-13.
- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of Gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1692-8.
- Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1998; 148: 2561-8.
- Kern WV. Current epidemiology of infections in neutropenic cancer patients. In: "Textbook of Febrile Neutropenia" edited by Kenneth VI Rolston and Edward B Rubenstein 2001; 4: 57-90.
- Ozer H, James O Armitage, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-85.
- Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2003; 21-22: 4127-37.
- Tjan-Heijnen VCG, Caleo S, Postmus PE, et al. Economic evaluation of antibiotic prophylaxis in small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study (08923). *Ann Oncol* 2003; 14: 248-57.
- Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial therapy cooperative group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-8.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. 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: 3038-51.
- Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, et al. Prospective evaluation of a model of reduction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 678-83.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
- Wilson LS, Reyes C, Stolpan M, et al. The direct cost and incidence of systemic fungal infections. *Value in Health* 2002; 6: 26-34.
- Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Ag* 2004; 105-12.

Prevención de la infección en el paciente inmunodeprimido

C. SOLANO VERCET

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia

RESUMEN

La infección es la complicación más frecuente en el paciente inmunodeprimido (ID) con cáncer. Es importante conocer los factores de riesgo de infección en cada paciente con el fin de determinar qué pacientes deben recibir profilaxis de la infección y en qué debe consistir. Los factores más importantes incluyen la rotura de las barreras anatómicas del organismo provocada por la mucositis o las técnicas diagnósticas o terapéuticas, la neutropenia y las alteraciones de la inmunidad celular o humoral. Los microorganismos responsables son variados. En el paciente neutropénico predominan las infecciones bacterianas, especialmente por gérmenes gram positivos, sin embargo, las infecciones fúngicas están aumentando su frecuencia en los últimos años, hasta constituir actualmente el 9-10% del total.

La prevención de la infección en el paciente ID, debe ir dirigida a minimizar en lo posible estos factores, intentando reducir la adquisición de patógenos nosocomiales mediante medidas de aislamiento infeccioso más o menos intensas y en ciertas ocasiones, reducir el volumen de la flora endógena mediante quimioprofilaxis. La mayor parte de estas medidas tienen utilidad exclusivamente en el paciente con mayor riesgo de infección bacteriana o fúngica como son aquellos con neutropenia profunda y de larga duración.

De todas las medidas de higiene, la de mayor impacto es el correcto lavado y la aplicación de una solución antiséptica de manos del paciente, familiares y personal sanitario. También tiene utilidad el uso de dieta baja en gérmenes a base de alimentos cocinados y frutas frescas y vegetales que puedan ser pelados, y una correcta manipulación y cuidado del catéter venoso central.

Los problemas derivados del uso de quinolonas (incremento de infecciones por bacilos gramnegativos resistentes, predisposición a la infección de grampositivos), junto con la falta de impacto sobre la mortalidad infecciosa, ha motivado que en general no se recomiende su utilización como profilaxis en todos los pacientes neutropénicos.

El uso profiláctico de fluconazol está indicado en pacientes sometidos a TPH alogénico o autólogo en el que sea previsible neutropenia prolongada o una mucositis intensa o que hayan recibido recientemente fludarabina o 2-CdA y en pacientes

ABSTRACT

Infection is the most important complication in the immunocompromised (ID) host. It is important to know the factors that increase the risk of infection in every patient in order to undergo the most specific antimicrobial prophylaxis. The most frequent factors are the breakdown of the oral and intestinal mucosa due to mucositis, the neutropenia and dysfunctions of humoral and cellular immunity. In the ID host, the most prevalent infections are those caused by gram positive bacteria. However, in the last years fungal infections are steadily increasing their frequency, reaching 9-10%.

Infection prophylaxis should aim to minimize the acquisition of nosocomial infections by implementing reverse isolation manage of the patients.

Most of these measures have demonstrated their efficacy only in high risk patients, mainly acute leukemia patients being treated with induction or consolidation therapy and patients being treated with hematopoietic transplantation, that are prone to profound and lasting neutropenia. One of the most important measures is the frequent use of antiseptic solution before and after contact the patient.

The adverse effects associated with the use of quinolones (increased frequency of resistant gram negative baciles and of gram positive bacteria) and the lack of correlation with increased infectious mortality, have induced to some centres to do not recommend its use as a rule in all patients and, to minimize the exposition in case of use.

For fungal infection prophylaxis in patients of high risk of infection, fluconazole given 400 mg/day until day +75 has demonstrated impact in survival in allogeneic hematopoietic transplantation patients. Other patients with potential indication would be those treated with fludarabine or 2-CdA and those with acute leukemia in induction therapy.

con leucemia aguda mieloide en tratamiento de inducción a la remisión.

PALABRAS CLAVE: Profilaxis. Infección. Mucositis. Neutropenia. Quinolonas. Fluconazol. Aciclovir. Ganciclovir. Vacunación.

KEY WORDS: *Prophylaxis. Infection. Mucositis. Neutropenia. Quinolones. Fluconazole. Acyclovir. Gancyclovir. Vaccination.*

INTRODUCCIÓN

La infección es la complicación más importante en el paciente inmunodeprimido. Aunque la inmunodepresión puede tener múltiples etiologías, interesa en esta revisión limitarla a la relacionada con procesos neoplásicos hematológicos o con tumores sólidos. Los avances terapéuticos en pacientes con enfermedades neoplásicas han permitido que cada vez sea mayor el número que pacientes que sobrevive o prolonga su supervivencia. Esto facilita el desarrollo de infecciones que son una importante causa de morbilidad, mortalidad y coste económico. Por este motivo, su prevención constituye un aspecto importante de su tratamiento.

La frecuencia y etiología de las infecciones se relaciona con el tipo de alteración inmunitaria que condiciona la enfermedad subyacente y el estadio en el que se encuentre. Por tanto, es importante conocer estos factores con el fin de determinar qué pacientes deben recibir profilaxis de la infección y en qué debe consistir.

ALTERACIONES DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA

Los factores que aumentan el riesgo de infección en el paciente ID son múltiples (1). La frecuente asociación de varios factores en un mismo paciente explica la elevada incidencia de infecciones en este grupo de pacientes. Los factores se pueden agrupar en:

1. Rotura de las barreras anatómicas del organismo: tracto digestivo, piel y macrófagos alveolares.
2. Alteración de la fagocitosis, consecuencia de la presencia de neutropenia o del funcionamiento anormal de los neutrófilos.
3. Alteración de la inmunidad celular o humoral.

ALTERACIÓN DE BARRERAS NATURALES

La piel y mucosas pueden alterarse como resultado de la quimioterapia citotóxica, la radioterapia o cirugía. Además, la presencia de materiales extraños, como son catéteres intravasculares, urinarios, derivaciones de líquido cefaloraquídeo, alteran la función protectora de las barreras naturales, facilitando el acceso de microorganismos a espacios habitualmente estériles. Por otra

parte, el crecimiento de masas tumorales pueden producir obstrucciones en la vía aérea, lo que facilita el desarrollo de neumonía o absceso en el pulmón, en vía biliar, facilitando colangitis, o vía urinaria con el desarrollo de pielonefritis o cistitis.

La mucositis inducida por quimioterapia (QT) o radioterapia (RT) es la alteración de barreras más frecuente en pacientes ID. La incidencia y gravedad de la mucositis oral y gastrointestinal depende del tipo de tratamiento antineoplásico y de factores relacionados con el paciente. Aparece en aproximadamente el 40% de los pacientes que reciben quimioterapia convencional y en más del 70% de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva y trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) (2).

La patogenia de esta complicación se relaciona con el efecto tóxico directo de la QT y RT que interfiere con la normal renovación del epitelio oral (5-14 días) induciendo apoptosis, con el efecto indirecto de la liberación concomitante de mediadores inflamatorios, pérdida de secreción de saliva y el desarrollo de infecciones bacterianas, fúngicas o virales, por la presencia de inmunodepresión. Basado en estas consideraciones, en la patogenia de la mucositis oral actualmente se consideran 4 fases (Fig. 1):

1. Fase inflamatoria/vascular: el daño citotóxico provocado por la QT/RT, induce liberación de radicales libres, proteínas modificadas y citocinas proinflamatorias entre las que se incluyen interleuquina-1b (IL-1 β), prostaglandinas y factor de necrosis tumoral (TNF- α) por las células epiteliales, endoteliales y conectivo. Estos mediadores inducen daño adicional directamente, o mediante el aumento de la permeabilidad vascular que aumenta la concentración de los fármacos citotóxicos.

2. Fase epitelial: ocurre 4 ó 5 días después del tratamiento citotóxico y está mediado por el efecto citotóxico de la QT/RT sobre las células de la capa basal, induciendo apoptosis con posterior atrofia de epitelio y degeneración glandular, exposición del estroma subepitelial y destrucción de colágeno. El grado de daño tisular depende de la tasa proliferativa del epitelio oral. Esta es la causa de la mayor incidencia y más rápida recuperación de mucositis en los pacientes más jóvenes.

El grado de toxicidad mucosa depende del agente antineoplásico utilizado, el esquema de tratamiento, la duración, la intensidad de dosis, el tratamiento conco-

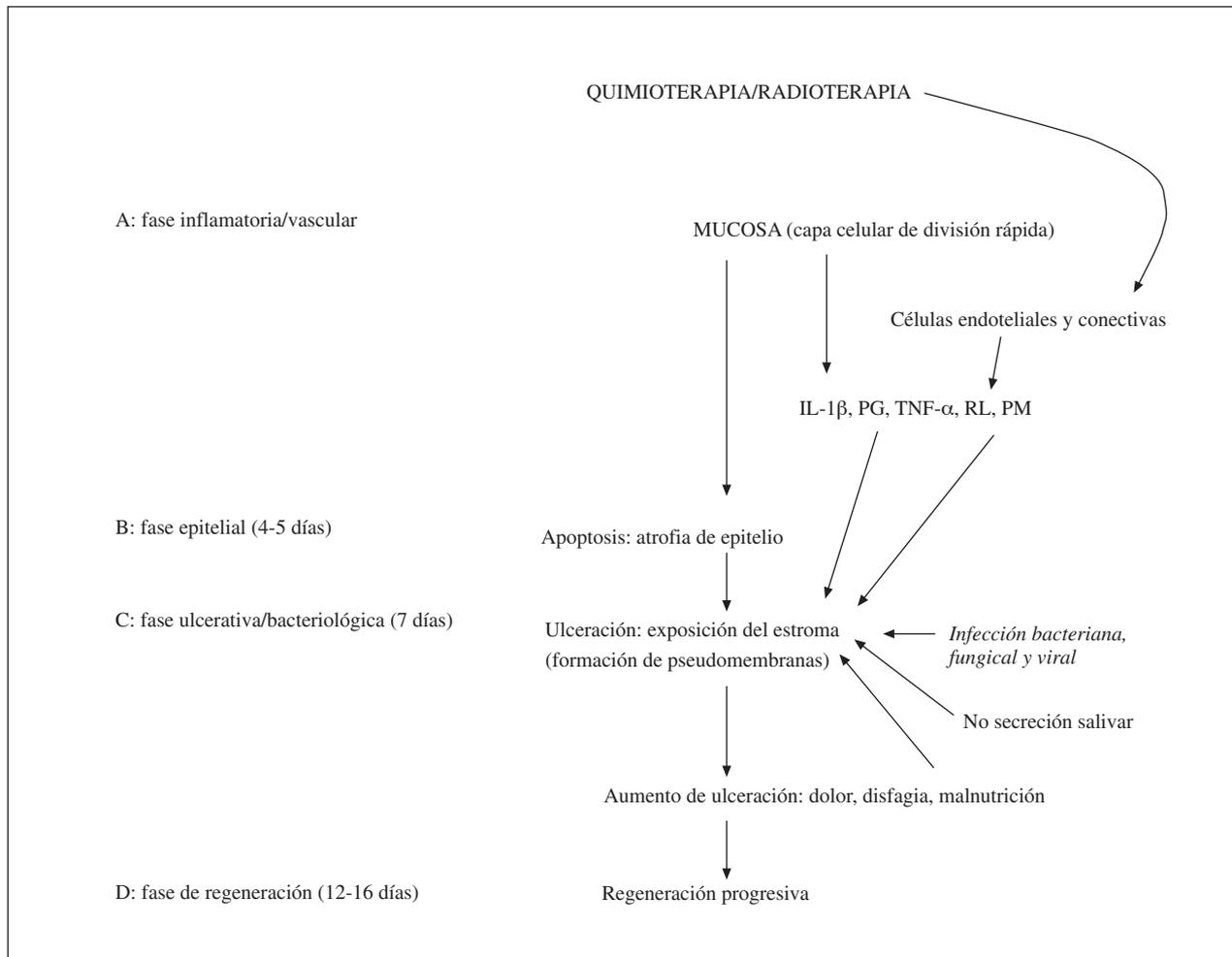


Fig. 1. Mecanismo y consecuencias del desarrollo de mucositis. IL-1 β : Interleuquina 1-beta; PG: prostaglandinas; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; RL: radicales libres; PM: proteínas modificadas.

mitante y el tratamiento previo. La administración prolongada o repetida de menores dosis se asocia con mayor riesgo de mucositis en comparación con la administración rápida de dosis más altas, mientras que la cronomodulación de la QT reduce la toxicidad mucosa sin reducir la actividad antineoplásica. Los fármacos que afectan la fase S o síntesis de DNA, como son 5-fluorouracilo, metotrexate y citarabina, son los que inducen más mucositis.

3. Fase ulcerativa/bacteriológica (pseudomembranosa): ocurre 7 días después del inicio del tratamiento con QT/RT. La pérdida de epitelio y la exudación fibrinosa lleva a la formación de pseudomembranas y úlceras. La frecuente neutropenia concomitante facilita la infección por gérmenes que colonizan el área, con liberación de metabolitos bacterianos, especialmente endotoxinas que estimulan el metabolismo oxidativo de células inflamatorias, con liberación adicional de mediadores (IL-1, TNF- α y óxido nítrico). El polimorfismo genético en la expresión de factores de transcripción que modifican la respuesta inflamatoria, puede explicar en parte las diferencias individuales en la gravedad de la mucositis oral (3).

4. Fase de regeneración: se inicia a partir del día 12-16, aunque depende de numerosos factores entre los que se incluyen: tasa de proliferación epitelial, recuperación hematológica, restablecimiento de microflora local, ausencia de factores que interfieran con la curación como es la infección.

Por otra parte, en los últimos años se ha demostrado la gran influencia del efecto tóxico en tejido gastrointestinal en la patogenia de la enfermedad injerto contra huésped debido a la liberación de citoquinas inflamatorias que inducen y potencian esta complicación del trasplante alogénico que, a su vez, puede aumentar el daño sobre la mucosa oral/gastrointestinal provocando mayor dificultad para la alimentación y malabsorción.

NEUTROPENIA

Continúa siendo el factor más importante que predispone a la infección en pacientes ID. La neutropenia puede ser secundaria al desplazamiento de la hemopoyesis normal por la presencia de células neoplásicas en médula ósea o por la mielosupresión

inducida por el tratamiento. En el desarrollo de infecciones influyen tanto el grado como la duración de la neutropenia. El nivel de neutrófilos que se asocia con incremento significativo de infecciones es un recuento inferior a $500/\text{mm}^3$, si bien, la frecuencia de infección aumenta de forma progresiva en relación con la duración de la neutropenia (Fig. 2). Prácticamente todos los pacientes con neutropenia profunda durante 3 o más semanas desarrollarán una infección bacteriana o fúngica (4).

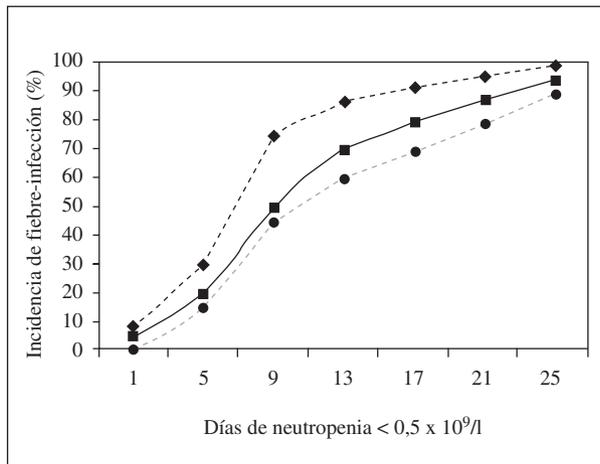


Fig. 2. Incidencia de fiebre en pacientes con leucemia aguda en función de la duración de neutropenia $< 0,5 \times 10^9/L$ (▲) (14). Curvas en pacientes con mucositis significativa (■) y en pacientes en edad infantil o profilaxis antimicrobiana (●).

ALTERACIÓN DE LA INMUNIDAD CELULAR O HUMORAL

La inmunidad celular comprende todos aquellos aspectos de la respuesta inmune que son regulados por los linfocitos T y las células del sistema mononuclear fagocítico (monocitos y macrófagos). Las alteraciones de los linfocitos T tienen causas muy diversas. El virus de la inmunodeficiencia humana elimina de forma selectiva los linfocitos T CD4+ lo que origina una inmunodepresión muy grave. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin tienen un trastorno de la inmunidad celular posiblemente relacionada con la estimulación crónica por citoquinas, debido a que existe una reducción de la respuesta T a mitógenos con síntesis espontánea de IgG. Con frecuencia se asocia con linfopenia que parece estar relacionada con la presencia de numerosas moléculas de adhesión presentes en la célula de Reed Sternberg. En menor medida también existe alteración de la inmunidad celular en pacientes con leucemias linfáticas aguda y crónica así como en otras neoplasias, cuya gravedad depende de la extensión de la enfermedad, probablemente debido a la secreción de citocinas con actividad supresora por parte de las células neoplásicas. Los fármacos inmunosupresores como ciclosporina-A, corticoides, fludarabina, anticuerpos monoclonales (anti-CD20, anti-CD52) y la radioterapia producen alteraciones importantes en la inmunidad celular.

En neoplasias de células plasmáticas como el mieloma múltiple o la macroglobulinemia de Waldenström, la clona tumoral produce una inmunoglobulina anormal y una disminución progresiva de inmunoglobulinas normales con lo que se favorecen infecciones por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* ya que los anticuerpos opsonizantes específicos tienen un papel muy importante en la respuesta inmune frente a estas bacterias.

En la tabla I se resumen las alteraciones de los mecanismos defensivos y los organismos más frecuentemente asociados a cada alteración. En la tabla II se señalan las características diferenciales de las infecciones asociadas a neoplasias hematológicas y las asociadas a tumores sólidos.

ETIOLOGÍA

El tipo de patógeno potencial en un paciente ID depende de las alteraciones específicas de la inmunidad. En última instancia, la presencia o no de infección grave depende de la agresividad relativa de los microorganismos colonizantes y del tipo y profundidad de la alteración inmune. Es de gran importancia conocer los patógenos potenciales y los cambios observados en las últimas décadas para adaptar las estrategias de prevención de la infección en pacientes de alto riesgo. Cuando se analizan las causas de fiebre en pacientes con neutropenia aproximadamente el 40-50% se documenta microbiológicamente, un 17-20% infección documentada clínicamente y el resto, aproximadamente el 40%, se clasifica como fiebre inexplicada o de origen desconocido. En el 35% de los casos la documentación microbiológica se realiza en sangre (bacteriemia) y en un 10% en otras localizaciones. Del total de infecciones documentadas microbiológicamente, el 60-70% son causadas por gérmenes gram-positivos, el 12-15% por gram-negativos y un 8-9% por hongos (5).

BACTERIAS

Las bacterias son las responsables de la mayor parte de las infecciones en pacientes inmunodeprimidos. El tipo de bacteria varía en función de la población en riesgo. Los pacientes con neutropenia tienen riesgo elevado de infecciones por bacterias gram-negativas (BGN) como *E. coli* y *K. pneumoniae* (que forman parte de la flora intestinal normal), o *P. aeruginosa* (generalmente adquiridos de forma exógena). Los pacientes esplenectomizados tienen más frecuencia de infecciones por BGN encapsuladas como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria spp.* En el caso de disgamaglobulinemia o SIDA, aumenta la frecuencia por *Salmonella spp.* Entre las BGN, en los últimos años está aumentando la frecuencia relativa de otras enterobacteriaceas como *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, o *Serratia marcescens*, *Acinetobacter spp.* y gérmenes similares a *Pseudomonas (Stenotrophomonas maltophilia)* y *Legionella spp.*

El patrón de infecciones nosocomiales por gérmenes gram-negativos (GGN) es diferente al adquirido en la

TABLA I

ALTERACIÓN DE LOS MECANISMOS DEFENSIVOS Y ORGANISMOS MÁS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS

Alteración de mecanismo	Bacteria	Hongo	Virus	Protozoo
Neutropenia, disfunción neutrófila	Gram-negativas Enterobacterias (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i>) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Gram-positivas Estafilococos Estreptococos (grupo D, α -hemolítico) Anaerobios (estreptococo anaerobico, <i>Clostridium spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i>)	<i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus</i>		
Inmunidad celular	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Legionella</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Mycobacterias</i>	<i>Criptococcus neoformans</i> Histoplasma Coccidioides <i>Candida spp.</i> <i>P. jiroveci</i>	<i>Varicella-zoster</i> <i>Herpes simple</i> <i>Citomegalovirus</i> <i>Epstein-Barr</i> <i>Herpesvirus humano 6</i> Infección diseminada por vacuna con virus vivos	<i>Toxoplasma</i> <i>Strongyloides stercolari</i>
Inmunidad humoral	Gram-positivas <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> Gram-negativas <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Neisseria spp.</i> , organismos entéricos		Enterovirus Infección diseminada por vacuna con virus vivos	<i>Giardia lamblia</i>
Sistema complemento C3, C5	Gram-positivas <i>S. pneumoniae</i> , estafilococos Gram-negativas <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Neisseria spp.</i> , organismos entéricos			
Lesión de mucosas				
Cavidad oral	Anaerobios orales, estrep. α -hemolítico	<i>Candida</i>	Herpes simple	
Esófago	Estafilococos	<i>Candida</i>	Herpes simple Citomegalovirus	
Intestino	Estreptococo grupo D, enterobacterias,	<i>Candida</i>		<i>Strongyloides stercolaris</i>
Tracto urinario	Anaerobios Estreptococo grupo D, enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i>			
Lesión cutánea	Estafilococos, estreptococos, <i>Bacillus spp.</i> , <i>Corynebacteria</i> <i>P. aeruginosa</i> , enterobacterias, micobacterias	<i>Candida</i> , <i>aspergillus</i>		
Esplenectomía	Gram-positivos <i>S. pneumoniae</i> , <i>Bacillus DF2</i> Gram-negativos <i>H. influenzae</i> , <i>Salmonella</i> (drepanocitosis)			

TABLA II

DIFERENCIAS EN LA PRESENCIA DE FACTORES QUE AUMENTAN EL RIESGO DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS O TUMORES SÓLIDOS

<i>Factores frecuentes en pacientes con neoplasias hematológicas</i>	
Neutropenia profunda y prolongada	
Mucositis clínicamente significativa	
Utilización de catéteres intravasculares de larga duración	
Utilización repetida de antibióticos de amplio espectro que condiciona aumento de resistencia	
Esplenectomía	
Inmunodeficiencia B y T	
<i>Factores frecuentes en pacientes con tumores sólidos</i>	
Obstrucción de vías aérea, biliar, intestinal o urinaria	
Infecciones de herida quirúrgica y neumonías postoperatoria	
Infección de catéteres intravasculares implantados	
Fibrosis actínica	
Disminución del nivel de conciencia por afectación de SNC	

comunidad. A nivel hospitalario predominan las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *Serratia spp.* mientras que las adquiridas en un medio no hospitalario están causadas más frecuentemente por *E. coli* y *Proteus spp.* y son de origen urinario. Además, los patógenos nosocomiales presentan con frecuencia resistencia a diversos antibióticos. Este patrón justifica la diferencia de mortalidad en algunos estudios causada por bacteriemia nosocomial (aproximadamente 44%) y la de origen extrahospitalario (28%) (6).

En pacientes inmunodeprimidos hospitalizados, la colonización orofaríngea por BGN precede y facilita la colonización de todo el tracto gastrointestinal. La colonización por BGN tiene un valor predictivo de infección variable en función del germen. En un estudio, el 55% de los pacientes colonizados por *P. aeruginosa* y el 31% de otras especies, desarrollaron eventualmente bacteriemia, mientras que la incidencia fue sólo del 15% con *Klebsiella spp* y 7% con *E. coli* (7).

El espectro de las infecciones causadas por gérmenes gram-positivos (GGP) es amplio e incluye endocarditis, infecciones de catéter y de partes blandas, otitis y conjuntivitis. A principio de la década de los 70 los gérmenes gram-negativos constituían el 80% de las infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia grave. A partir de la década de los 80 se fue produciendo un aumento de la frecuencia de bacteriemias por GGP hasta alcanzar actualmente el 60-80% de las bacteriemias en pacientes neutropénicos (Tabla III). El aumento de estos gérmenes, especialmente estafilococos coagulasa negativo y estreptococos, se relaciona con la amplia utilización de catéteres venosos, el aumento de mucositis secundaria a la utilización de regímenes de quimioterapia más intensivos y el uso de profilaxis antibiótica dirigida preferentemente frente a gérmenes gram-negativos

TABLA III

CAMBIOS EN LA ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO. ESTUDIOS DE LA EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC) (1973-2001)

Ensayo	Fechas	N (mono-microbianas)	Gram (-) (%)	Gram (+) (%)
I	1973-76	145	71	29
II	1977-80	111	67	23
III	1980-83	141	59	41
IV	1983-85	219	59	41
V	1986-88	239	37	63
VIII	1989-91	151	31	69
IX	1991-93	161	33	67
XI	1994-96	199	31	69
XII (BR)	1995-97	39	59	41
XIV (AR)	1997-2001	170	47	53

(2,8,9). La piel es el lugar más frecuente de colonización por GGP, y es especialmente intensa en pacientes cuando existe patología cutánea como acné, eczema o infiltración neoplásica (micosis fungoide). Los estreptococos del grupo *viridans* (SGV) son colonizadores habituales de la boca, la orofaringe y el tracto intestinal. La incidencia de bacteriemias por este microorganismo ha aumentado en los últimos años, aunque su frecuencia presenta una amplia variación en distintos estudios (3-35%). Los posibles factores que han condicionado este incremento incluyen la neutropenia, mucositis oral, administración de dosis altas de arabinósido de citosona, la utilización de profilaxis con quinolonas o cotrimoxazol y el tratamiento con antagonistas de receptores de H₂ (10). Su incremento es de importancia porque un subgrupo de los pacientes con bacteriemia por SGV, con mayor frecuencia *S. oralis* o *S. mitis*, desarrollan un cuadro característico inicial de hipotensión, eritema generalizado y/o síndrome de distrés respiratorio del adulto y una elevada tasa de mortalidad (11-13). Además, está aumentando la frecuencia de SGV resistente a penicilina y cefalosporinas, que en España alcanza el 57% de los aislados (14).

A pesar de que la colonización del área en donde se produce la alteración de la barrera física se relaciona con el tipo de infección, la colonización no supone la invasión de tejidos: la mayoría de las infecciones por *S. aureus* están precedidas por la colonización nasal, sin embargo, sólo el 8% de los pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus* desarrolló bacteriemia. El origen más frecuente de la bacteriemia son las vías respiratorias altas (27%), catéteres centrales intravenosos (12%) y partes blandas (11%), mientras que en el 50% de los casos no se detectó localización infecciosa. La mortalidad inducida por GGP suele ser baja (4-8%). Sin embargo, preocupa el desarrollo y extensión y de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilin-resistentes y más recientemente epidemias de cepas multi-resistentes (2). Al incremento de la frecuencia de

enterococos como causa de bacteriemia nosocomial en pacientes neutropénicos, en especial de la especie *E. faecium* que ha llegado a superar al *E. faecalis*, se añade el aumento de su resistencia a antimicrobianos. Especialmente preocupante es la resistencia a vancomicina. La resistencia se produce cuando las cepas de enterococo producen ligasas relacionadas estructuralmente que sintetizan precursores alterados que se unían a glicopéptidos con baja afinidad, permitiendo la síntesis de la pared celular en presencia de antibiótico. Si esto se asocia a resistencia a beta-lactámicos y resistencia de alto nivel a gentamicina, se llegan a identificar *E. faecium* resistentes a todos los antimicrobianos disponibles (15).

HONGOS

Así como la morbi-mortalidad de las infecciones bacterianas y de virus herpes se ha reducido debido a la disponibilidad de técnicas de diagnóstico precoz y de antibióticos o antivirales cada vez más efectivos, la incidencia y mortalidad de las infecciones fúngicas invasivas ha seguido aumentando (16). Las infecciones fúngicas más frecuentes en el paciente ID están causadas por *Candida spp.* y *Aspergillus spp.*, seguidas a distancia por las causadas por otros hongos hialinos (*Fusarium*, *Scedosporium*, *Paecilomyces*), dematiáceos (*Exophiala*, *Alternaria*, *Bipolaris*), mucorales y levaduriformes (*Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Malasseria* y *Rhodotorula*). En las situaciones de neutropenia prolongada, el tipo de hongo más frecuente es *Candida* o *Aspergillus*, mientras que en situaciones de inmunodeficiencia celular, pueden aparecer otros como *C. neoformans*, *C. immitis* o *H.capsulatum*.

Candida spp. colonizan de forma habitual la piel y mucosas, por lo que suelen producir infecciones de origen endógeno. Prolifera y provoca invasión de tejidos favorecido por diversos factores como la utilización de antibióticos de amplio espectro, disrupción anatómica de mucosa intestinal por invasión tumoral, cirugía o mucositis postquimioterapia. En general, la colonización por *C. tropicalis* tiene mayor correlación con el desarrollo eventual de infección. La colonización extensa (en 3 o más áreas del organismo) por *Candida albicans* se correlaciona con desarrollo de enfermedad diseminada. En cuanto a *Aspergillus* no forma parte de la flora normal y, generalmente, se adquiere de forma exógena mediante alimentos y, sobre todo, por inhalación vía aérea desde sistemas de ventilación contaminados, áreas en construcción, plantas, vegetales, frutos secos, legumbres, cereales, mamíferos y pájaros. Generalmente, la colonización de vías aéreas superiores precede a la invasión de tejidos en paciente de riesgo, que puede estar incrementado en fumadores.

Las infecciones fúngicas son raramente la causa inicial de infección en el paciente neutropénico. Sin embargo, su incidencia aumenta de forma marcada con la duración de la neutropenia, sobre todo a partir de la segunda o tercera semana, facilitada por tratamientos antibióticos de amplio espectro y/o tratamiento esteroi-

deo. Por este motivo la infección fúngica se comporta como una sobreinfección.

VIRUS

Las infecciones virales más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos son las producidas por virus del grupo herpes, que incluye herpes simple, varicela-zoster, virus de Epstein-Barr (VEB), el herpes humano tipo 6 (HHV-6) y citomegalovirus. Otros virus que pueden afectar al paciente ID son el virus influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus y parvovirus. De todos ellos, la infección por herpes simple es la más frecuente, aunque generalmente de escasa mortalidad. El citomegalovirus (CMV) es el virus que causa mayor morbilidad y mortalidad en el paciente inmunodeprimido, especialmente en relación con el TPH alogénico (17). La infección por CMV se puede producir por reactivación de infección latente o por infección primaria. Aunque en la mayor parte de los casos de pacientes seropositivos se asume que la infección se produce por reactivación, existen datos que demuestran que es posible la reinfección por diferentes cepas. Entre los pacientes tratados con TPH, la infección por CMV grave es más frecuente en aquellos en los que el paciente o su donante son seropositivos respecto a los que son negativos, con un 69% frente al 36, respectivamente en el estudio de Meyers y colaboradores (18). Por tanto, en países como España en donde la prevalencia de la infección CMV en la población general adulta es mayor del 90%, en prácticamente el 100% de los casos existe positividad CMV en el donante o en el receptor. Antes del desarrollo de los fármacos antivirales como el ganciclovir, un 10-20% de los pacientes sometidos a TPH-Alo desarrollaban neumonía por CMV con una mortalidad superior al 90%. En estos momentos, con la pauta de tratamiento antiviral anticipado guiado por las técnicas de detección precoz de la infección, la incidencia de enfermedad ha descendido de forma notable (5%) aunque cuando aparece, su mortalidad sigue siendo elevada (alrededor del 40%). La edad avanzada, la disparidad HLA y la presencia de enfermedad injerto contra huésped son factores que aumentan la probabilidad de reactivación de CMV.

PROTOZOOS

Entre los parásitos con capacidad de provocar enfermedad en el ID se incluyen *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y *Estrongiloides stercoralis*, aunque son relativamente infrecuentes. En base a estudios moleculares el *P. Carinii* ha sido reclasificado como un hongo y se le denomina *Pneumocystis jiroveci*. Las infecciones por estos agentes ocurren en relación con trastornos de la inmunidad celular y representan generalmente la reactivación de quistes en estado de latencia adquiridos previamente y es, en cambio, muy improbable la transmisión persona-persona por personal sanitario o familiares.

ORIGEN DE LA INFECCIÓN Y FORMA DE ADQUISICIÓN

En cuanto al origen, las infecciones se clasifican en endógenas, subsidiarias de prevención mediante medidas higiénicas y de aislamiento, y exógenas, prevenibles mediante quimioprofilaxis en algunos casos. Las vías de adquisición de los patógenos son inhalación, ingesta y bebida y contacto (objetos o personas). La epidemiología de la mayoría de los patógenos está bien establecida, sin embargo, generalmente es difícil determinar el origen endógeno o exógeno de un germen aislado en un episodio infeccioso. Los estudios con cultivos de vigilancia microbiológica periódicos en pacientes con leucemia aguda sometidos a periodos prolongados de hospitalización, demostraron que más del 80% de las infecciones que desarrollan estos pacientes están causadas por agentes presentes en el lugar o en las proximidades del punto de infección. Asimismo se demostró que aproximadamente el 50% de las infecciones son debidas a los gérmenes que forman parte de la flora microbiana endógena, fundamentalmente el tracto gastrointestinal (TGI), y otro 50% por gérmenes adquiridos del exterior (infección nosocomial). En general, se considera que un germen es de origen nosocomial cuando no existe en los cultivos de vigilancia en el momento del ingreso y se aísla por primera vez tras los tres primeros días de estancia hospitalaria.

La adquisición de microorganismos en pacientes hospitalizados se realiza a través de diferentes vías: manos (contacto personal sanitario-paciente, contacto paciente-paciente), alimentos, aire, catéteres IV y fomites. La ingesta de alimentos constituye la principal vía de adquisición de microorganismos. El grado de contaminación es variable entre los distintos alimentos. Destacan los vegetales no cocinados en donde se suele detectar una amplia variedad de microorganismos entre los que predominan los BGN, fundamentalmente *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Serratia*.

El ritmo de adquisición de patógenos durante la hospitalización sin medios de aislamiento, es relativamente constante y formada por BGN, estafilococos coagulasa positivos o negativos y hongos, generalmente *candida* y con menor frecuencia *aspergillus*. La hospitalización por sí sola no induce necesariamente la adquisición y cambio de flora microbiana en los pacientes. En la colonización del tracto digestivo por microorganismos potencialmente patógenos intervienen otros factores entre los que se incluyen el tipo de enfermedad y el mantenimiento de la denominada resistencia a la colonización (RC). Este concepto se basa en estudios en animales de experimentación y humanos en donde se demostró que los individuos que mantienen su flora intestinal aerobia y anaerobia, resisten la colonización por BGN administrados por vía oral en dosis altas (aproximadamente 10^6). En cambio, los animales estériles o con flora reducida mediante antibióticos de amplio espectro pueden ser colonizados con un número escaso de gérmenes (10-100 microorganismos). Si estos animales estériles eran

colonizados previamente con flora anaerobia normal, de nuevo, presentaban una RC similar a los animales con la flora normal intacta (19). Es decir, la RC depende fundamentalmente de la presencia de la flora anaerobia intestinal. Otros factores que modifican la composición de la flora bacteriana intestinal y, por tanto, afectan a la RC son el grado de peristaltismo, la formación de ácidos grasos volátiles, el daño de la mucosa intestinal y el funcionalismo del tejido linfoide asociado al intestino y su respuesta, en forma de secreción de IgA, ante microorganismos exógenos y la tolerancia ante la flora propia (20).

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Teniendo en cuenta los factores que facilitan el desarrollo de la infección en el paciente ID, la prevención debe ir dirigida a minimizar en lo posible estos factores, mejorar el estado inmunitario del paciente, reducir las técnicas invasivas, reducir la adquisición de patógenos nosocomiales mediante medidas de aislamiento infeccioso más o menos intensas y, en ciertas ocasiones, reducir el volumen de la flora endógena mediante quimioprofilaxis (21).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS

Es necesaria una aproximación multidisciplinaria, a pesar de la cual en algunas situaciones existe una gran dificultad para su control. En la tabla IV, se resumen las medidas utilizadas a nivel local y/o sistémico (22,23). La evaluación de estas intervenciones terapéuticas es difícil por la heterogeneidad de la población de pacientes y el relativo pequeño número de estudios comparativos, doble ciego y controlados con placebo, realizados hasta ahora.

MÉTODOS PARA IMPEDIR LA ADQUISICIÓN DE PATÓGENOS EXÓGENOS

La mayor parte de estas medidas tienen utilidad exclusivamente en pacientes con mayor riesgo de infección bacteriana o fúngica como son aquellos con neutropenia profunda ($< 0,5 \times 10^9/L$) y de larga duración (> 10 días), generalmente pacientes con leucemia aguda en tratamiento de inducción o consolidación y pacientes con trasplante hematopoyético. Sin embargo, la utilidad de las medidas de prevención, basadas en el empleo de entorno protegido, deriva de estudios realizados en la década de 1970-80. Las medidas de control del entorno se han ido simplificando y han quedado las que tienen un mayor sustento científico, a pesar de lo cual en muchos casos se basan en la apreciación de riesgos en lugar de en la evidencia clínica de su eficacia obtenida en estudios comparativos (21,24,25).

TABLA IV
 MEDIDAS DE PROFILAXIS Y TRATAMIENTO
 DE LA MUCOSITIS ORAL INDUCIDA POR
 QUIMIO/RADIOTERAPIA

Medidas con eficacia establecida

1. *Medidas locales no farmacológicas*

Higiene oral: tratamiento de caries y prótesis, xerostomía
 Crioterapia

2. *Medidas locales farmacológicas*

Profilaxis con antibióticos, antifúngicos, antivirales
 Anestésicos locales

Medidas con eficacia no establecida

1. *Medidas locales no farmacológicas*

Agentes anti-inflamatorios y protectores de mucosa
 (ej: derivados de la camomila)
 Sucralfato
 Prostaglandina E2
 Retinoides
 Vitamina E
 Glutamina
 Alginato sódico
 Citocinas: factor de crecimiento de transformación
 beta 3 (TGF- β 3), G-CSF y GM-CSF.
 Agentes antisépticos: povidona yodada, capsicina

2. *Medidas farmacológicas sistémicas*

G-CSF y GM-CSF.
 Amifostina
 Beta carotenos
 Inmunoglobulinas

Medidas no eficaces

1. *Medidas locales farmacológicas*

Alopurinol y uridina como prevención de mucositis
 secundaria 5-FU
 Clorhexidina
 Peróxido de hidrógeno

2. *Medidas farmacológicas sistémicas*

Pentoxifilina

Prevención de infecciones transmitidas por vía aérea

La vía aérea es la vía de adquisición de algunas infecciones entre las que destaca la infección por *aspergillus*. Se considera que en casi el 100% de los casos es una infección adquirida. En el aire no filtrado existen entre 1-15 unidades formadoras (UFC)/mm³. No se ha establecido un umbral de riesgo para desarrollar la enfermedad, pero en general se considera deseable en ambiente protegido que exista una cuenta inferior a 0,1-1 UFC/mm³. Sin embargo, para el desarrollo de la aspergilosis invasiva parecen influir otros factores, entre los que se incluye el grado de inmunodepresión (máxima en el trasplante alogénico hematopoyético), latitud y estación del año, que parecen estar en relación

con el incremento de las esporas que ocurre al aumentar la temperatura. Sin embargo, su impacto en la supervivencia del TPH alogénico está discutido (26,27). Lo que claramente se desaconseja en la actualidad es la construcción y puesta en marcha de la forma más compleja de aislamiento inverso total, es decir, la utilización de habitaciones dotadas de flujo aéreo laminar, dado el coste económico que comporta su mantenimiento y la ausencia de evidencia de impacto en la supervivencia.

Cuando el paciente tiene que salir de la unidad de aislamiento para exploraciones durante el periodo de neutropenia, especialmente si existen áreas de construcción o renovación, debe utilizar mascarillas adecuadas (N95 o FFP3) que se deben adaptar adecuadamente para que sean eficaces. Estas mascarillas reducen la exposición del aerosol al 90-95%.

Higiene del paciente

De todas las medidas la de mayor impacto es el correcto lavado de manos y aplicación de solución alcohólica del paciente, familiares y personal sanitario. También se debe conseguir una situación periodontal lo mejor posible antes de tratamientos programados, eliminando los posibles focos de infección dental. Los pacientes en tratamiento con quimioterapia deben mantener higiene oral con lavados 4-6 veces al día con agua estéril, suero salino o solución de bicarbonato. Se deben cepillar los dientes con un cepillo ultra suave, esponjas o gasas estériles. Todos los pacientes deben bañarse o ducharse diariamente, usando un jabón suave, con especial cuidado del área perineal. Los pacientes neutropénicos con alto riesgo de aspergilosis deberían lavarse con esponja en lugar de ducharse, por el riesgo de aerosolización de hongos. La alternativa es la limpieza concienzuda del baño inmediatamente antes de la ducha utilizando detergente y desinfectante. Está contraindicado el uso de termómetros rectales, supositorios y exámenes rectales en pacientes neutropénicos por el riesgo de ruptura cutánea.

Dieta baja en gérmenes

Tanto la comida como la bebida pueden ser fuentes de infección por distintos gérmenes entre los que se incluye *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes* y *Candida spp*. Actualmente, en pacientes neutropénicos y receptores de TPH se utilizan dietas de baja carga en gérmenes hasta un tiempo después (3 meses). Esta dieta es a base de alimentos cocinados y frutas frescas y vegetales que puedan ser pelados. Los alimentos preparados no deben permanecer en la habitación durante más de 2 horas. Se debe evitar las especias, alimentos naturopáticos y quesos azules por la posibilidad de contaminación con hongos filamentosos. El aporte de agua estéril para beber y lavarse los dientes debería realizarse en pacientes neutropénicos y en todos los TPH, con el fin de evitar infecciones por *Legionella*, *Cryptosporidium* y bacterias gram-negativas. En cuanto a la prevención de la

legionelosis a partir del circuito de agua hospitalario, en el Real Decreto 865/2003, de 4 de julio, se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control [BOE 2003 (180): 171].

Cuidados del catéter venoso central

El acceso venoso es de gran importancia en este grupo de pacientes que precisan frecuente administración de hemoderivados, antibióticos y/o nutrición parenteral así como la obtención de numerosas muestras sanguíneas para analítica. Se realiza a través de catéteres venosos centrales que se pueden implantar con o sin tunelización subcutánea. Los microorganismos que producen infección por catéter con mayor frecuencia son los que habitualmente colonizan la superficie cutánea y mucosas (28). Gran número de estudios clínicos y el uso de técnicas de cultivo semicuantitativo de sangre extraída por el catéter han demostrado que el origen más frecuente de la infección asociada a catéter comienza con la colonización de la piel y sobrecrecimiento bacteriano local. Los microorganismos progresan de forma extraluminal hasta alcanzar la vía vascular y la punta del catéter. Sin embargo, esta no es la única vía de acceso de la infección relacionada con catéter, ya que se sabe que en un número importante de casos, la puerta de entrada puede ser las conexiones existentes entre el sistema de infusión y la cánula. Esto supone la colonización de las conexiones secundaria a la manipulación del personal sanitario. Otros estudios han demostrado que aproximadamente el 50% de las infecciones tiene su origen en la piel, el 25% en las conexiones y el número restante puede tener su origen en ambas (29).

Se recomienda las siguientes medidas para la prevención de las infecciones relacionadas con catéter en pacientes inmunodeprimidos, las cuales tienen en cuenta las recomendaciones realizadas por el *Centers for Diseases Control (CDC)* (30):

1. Utilización de catéteres de silicona polimerizada o poliuretano, por su menor tendencia a desarrollar fenómenos de coagulación, que a su vez facilitan la infección.
2. Colocación mediante técnica aséptica, preferiblemente en quirófano.
3. Técnica de inserción percutánea. Algunos estudios comparativos con venotomía han demostrado que se asocia con menor número de infecciones.
4. Acceso a través de vena yugular interna o subclavia.
5. Cura sistemática cada 48 horas con solución alcohol/acetona, seguido de povidona yodada, cubriéndose con un apósito adhesivo de tipo no plástico, que selle el área alrededor de la salida cutánea del catéter.
6. Antes y después de la extracción de sangre a través del catéter se debe realizar limpieza del área de extracción. Al finalizar, perfundir 3 ml de solución de heparina (100 U/ml de salino fisiológico). Si no es precisa la utilización del catéter, se puede realizar bloqueo con heparina o perfundir salino heparinizado cada 12 horas. El bloqueo con heparina se realiza inyectando a través del catéter 5 ml de salino heparinizado (100 U/ml). El

catéter se pinza mientras está en movimiento el émbolo, con el fin de asegurar una presión positiva en el interior del catéter que impide el reflujo de sangre.

7. Indicaciones para la retirada del catéter por sospecha de infección:

—Signos de infección local: a) catéter tipo Hickman: retirar si infección de tunelización subcutánea. En caso de infección de punto de salida cutáneo: iniciar tratamiento antibiótico y reevaluar en 48-72 horas; b) catéter de inserción percutánea en subclavia o yugular: retirar en caso de fiebre o bacteriemia y signos evidentes de infección.

—Persistencia de bacteriemia-fungemia en hemocultivos tras 48-72 horas de tratamiento antimicrobiano óptimo.

—Presencia de endocarditis o sospecha de embolismo pulmonar infeccioso.

MÉTODOS PARA REDUCIR O ELIMINAR LA FLORA MICROBIANA COLONIZADORA

Profilaxis de infecciones bacterianas

La administración de tratamiento antibiótico con actividad sobre la flora intestinal se basa en que en el 50% de los episodios febriles con bacteriemia durante neutropenia la infección es de origen endógeno y se produce por la traslocación de bacilos gram-negativos del tracto gastrointestinal (31). Para la profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos se considera fundamental la descontaminación intestinal selectiva.

Actualmente está en desuso la descontaminación intestinal mediante la administración de antibióticos orales no absorbibles, tal como la combinación GVN (gentamicina, vancomicina y nistatina), ya que su administración era mal tolerada y puede facilitar la selección de organismos resistentes a vancomicina.

A finales de los años 70 se extendió la utilización de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) tras la observación de reducción significativa de infecciones bacterianas en pacientes que lo recibían como profilaxis de *P. carinii*. Sin embargo, la aparición de resistencias, incremento de candidiasis oral, falta de actividad intrínseca frente a *P. aeruginosa* y la toxicidad medular motivó su abandono y sustitución por fluorquinolonas en los últimos 15 años. Las fluorquinolonas tienen características interesantes como tratamiento profiláctico: buena actividad bactericida frente a enterobacterias y *P. aeruginosa*, escasa actividad frente a anaerobios, resistencia bacteriana no mediada por plásmidos, vida media prolongada, escasa toxicidad y posibilidad de administración oral. Tienen capacidad de eliminar de forma rápida (3-5 días) los BGN de la flora intestinal (32). Un metanálisis de 1.155 pacientes incluidos en 13 estudios que comparaban las quinolonas con un grupo control (placebo, TMP-SMX, antibióticos orales no absorbibles), ha demostrado que la incidencia de bacteriemia gram-negativa fue significativamente menor en los pacientes que recibieron profilaxis con quinolonas (2% frente a 16%, $p < 0,001$) (33) (Tabla V). Sin embargo,

TABLA V
 PROFILAXIS CON QUINOLONAS EN PACIENTES
 NEUTROPÉNICOS CON NEOPLASIAS
 Metanálisis de 13 estudios comparativos
 (n = 1.155 pacientes) (33)

	Quinolonas (%)	Controles (%)	P
Fiebre	69	72	0,09
Bacteriemia			
Gram-negativa	2	16	< 0,001
Gram-positiva	19	17	0,7
Mortalidad infecciosa	5	5	0,4

no se apreciaron diferencias significativas en los porcentajes de pacientes que desarrollaron fiebre durante el periodo de neutropenia, bacteriemia por gram-positivos ni en la mortalidad de causa infecciosa. Algunos estudios han señalado que cuando existe mucositis grave, la profilaxis con fluorquinolonas constituye un factor de riesgo de bacteriemia gram-positiva, especialmente por estreptococos del grupo viridans al no alcanzar en estas localizaciones concentraciones adecuadas y no secretarse por saliva (34). La infección por este germen condiciona complicaciones graves en el 10% de los casos, por lo se han estudiado combinaciones con agentes activos frente a gram-positivos o la utilización de las nuevas quinolonas con actividad frente a estos gérmenes. Los antibióticos que con mayor frecuencia se han asociado a las quinolonas para la profilaxis frente a gram-positivos son la amoxicilina, la rifampicina y los macrólidos. Sin embargo, una limitación importante que no aconseja el uso rutinario de estas asociaciones es que en la actualidad los estreptococos del grupo *viridans* son con relativa frecuencia resistentes a la penicilina, otros betalactámicos y a macrólidos (14).

En los últimos años, la frecuente aparición de infecciones por cepas de *E. coli* resistente a quinolonas, se ha convertido en el principal inconveniente del uso profiláctico de tales agentes. Esta resistencia se debe al uso extenso de quinolonas en la comunidad y en veterinaria. Esto motiva que en las unidades en donde se utiliza profilaxis con quinolonas se seleccionen cepas de *E. coli* resistentes preexistentes en el tracto digestivo. En una serie de 230 casos de bacteriemia en pacientes neutropénicos con cáncer, se identificaron 35 episodios producidos por *E. coli*, de los que 13 fueron cepas resistentes a las quinolonas. La profilaxis con quinolona (norfloxacino) fue el único factor de riesgo asociado con la bacteriemia por *E. coli* resistente, 100 vs. 5% ($p < 0,001$).

Los problemas derivados del uso de quinolonas (incremento de infecciones por bacilos gram-negativos resistentes, predisposición a la infección de gram-positivos) junto con la falta de impacto sobre la mortalidad infecciosa ha motivado que muchos centros hayan abandonado su empleo sin que haya observado incremento en la incidencia de fiebre, bacteriemia en conjunto (en algunos estudios tampoco de bacteriemia por

gram-negativos) ni mortalidad infecciosa (35,36). Por todo ello, en general no se recomienda la profilaxis en todos los pacientes neutropénicos. En casos específicos en que se desea realizar, es recomendable realizar un cultivo de heces antes de iniciar y en los casos en que se documente la colonización por *E. coli* resistente no estaría justificada la profilaxis. En el resto, limitar la administración lo más posible, es decir, iniciar 5 días antes del probable inicio de la neutropenia y suspenderla al recuperar la cifra de 0,5 neutrófilos/mm³ o iniciar un tratamiento empírico por un episodio febril.

PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS ENDÓGENAS

Para profilaxis de la infección por hongos filamentosos que se transmiten por inhalación de esporas como es el *Aspergillus*, la única medida de utilidad demostrada es la utilización de aislamiento y filtración del aire con filtros HEPA. Esta medida no tiene utilidad para la prevención de levaduras ya que forman parte de la flora endógena del paciente. Para la prevención de la infección por *Candida* se han evaluado varios agentes. El grupo de los polienos orales que incluye nistatina y anfotericina-B, se ha utilizado de forma amplia. Las dosis óptimas no están claramente definidas, aunque parecen necesarias dosis altas para alcanzar una disminución significativa de la colonización. La nistatina oral (4 millones U/día) causa con frecuencia toxicidad GI y es mal tolerada por los pacientes. Por otra parte, su eficacia no se ha demostrado de forma uniforme ni siquiera cuando se administra en combinación con anfotericina-B (dosis de 2 g/día). Adicionalmente, se ha descrito en unidades en donde es frecuente el uso de polienos, el desarrollo de hongos con un aumento significativo de resistencia a anfotericina-B.

Entre los antifúngicos absorbibles, el más ampliamente utilizado en los últimos años es el fluconazol por presentar una absorción intestinal excelente, escasa unión a proteínas séricas, vida media en sangre prolongada, buena penetración en SNC y una escasa toxicidad. Fluconazol en dosis de 400 mg/día ha demostrado en diversos ensayos que es bien tolerado y posee una importante actividad frente a *Candida* y *Cryptococcus*, reduciendo la incidencia de candidiasis superficiales y sistémicas, llevando a una reducción de la mortalidad relacionada con infección fúngica invasiva en algunos subgrupos de pacientes (37). Hasta la actualidad se han realizado más de veinte estudios aleatorizados que comparan la eficacia de este agente con placebo, no tratamiento o polienos orales en pacientes neutropénicos (38). En resumen, se puede decir que: 1) el empleo de fluconazol en estos pacientes reduce la incidencia de infecciones fúngicas superficiales y probablemente aumenta la incidencia de colonización por *C. glabrata* y *C. krusei*, sin aumentar la incidencia de infecciones por estas especies o por *Aspergillus spp.*; 2) en el subgrupo de pacientes de alto riesgo (incidencia probable de infección fúngica sistémica sin profilaxis superior al 15%), reduce la incidencia de infecciones profundas, el empleo empírico de anfotericina-B y la mortalidad atri-

buble a infección fúngica. En pacientes receptores de TPH autólogo o alogénico, el empleo de fluconazol en dosis de 400 mg/día hasta el día +75 postrasplante reduce la incidencia de infecciones por *Candida spp.* Y además parece reducir la mortalidad por esta causa a corto y largo plazo y la incidencia de enfermedad injerto contra huésped intestinal grave, aumentando la supervivencia de los pacientes que recibieron la profilaxis. Algunos estudios han demostrado una actividad similar utilizando dosis bajas (50-200 mg/día) (39), aunque existe menos experiencia por lo que no se recomienda en pacientes de alto riesgo. La toxicidad de fluconazol es escasa y básicamente hepática. Presenta interacción con ciclosporina A (elevando sus niveles séricos) y rifampicina, y antagoniza la actividad de la anfotericina-B intravenosa. Por tanto, el uso profiláctico de fluconazol está indicado en pacientes sometidos a TPH alogénico o autólogo en el que sea previsible neutropenia prolongada o una mucositis intensa o que hayan recibido recientemente fludarabina o 2-CdA y en pacientes con leucemia aguda mielode en tratamiento de inducción a la remisión.

El itraconazol tiene la ventaja potencial de su actividad demostrada *in vitro* frente a *Candida* y *Aspergillus*. Se han realizado diversos estudios para valorar su eficacia frente a placebo, anfotericina-B oral o fluconazol (40-42). De estos estudios se puede concluir que itraconazol puede reducir la incidencia de infecciones fúngicas, si bien no está claro que tenga impacto en la supervivencia. Su eficacia se relaciona con las concentraciones plasmáticas, es necesario administrarlo en la formulación de solución oral (2,5 mg/kg cada 8-12h) y es recomendable una dosis de carga para alcanzar concentraciones óptimas. El uso de itraconazol intravenoso no parece haber mejorado los resultados anteriores (43).

La anfotericina-B se utilizó en dosis inferiores a las utilizadas en tratamiento (0,1-0,5 mg/kg/día) como intento de profilaxis. Algunos estudios comparativos demostraron menor incidencia de infecciones fúngicas profundas comparado con placebo pero no frente a fluconazol, y se asoció con una significativa mayor toxicidad (44,45). Por ello la profilaxis con anfotericina-B liposómica, en dosis terapéuticas, se recomienda únicamente en pacientes con antecedente de micosis profunda durante neutropenia, durante un nuevo episodio de neutropenia.

La utilización de anfotericina-B inhalada en aerosol para descontaminar el tracto respiratorio no ha demostrado su utilidad para prevenir la aspergilosis pulmonar en pacientes con neoplasias hematológicas (46).

La utilización de los nuevos antifúngicos en la profilaxis es muy preliminar (47,48), pero es previsible su eficacia dada su actividad con tratamiento.

PROFILAXIS DE INFECCIONES VÍRICAS

La infección viral se asocia fundamentalmente con inmunodepresión de tipo celular, en relación con la propia enfermedad o con el tratamiento. Sin embargo, los

estudios de reactivación de virus DNA latentes, en trasplante de médula ósea, demuestran que se producen por la pérdida secuencial de las funciones inmunes de control, en donde intervienen mecanismos celulares y humorales (49).

Prevención de virus Herpes Simplex (HS)

El virus HS es una causa frecuente de morbilidad en pacientes inmunodeprimidos, especialmente después de TPH, trasplante renal o quimioterapia intensiva para el tratamiento de leucemia aguda. En estas situaciones la incidencia de reactivación en pacientes seropositivos que no reciben profilaxis es del 80%. Distintos estudios han demostrado que el aciclovir en administración oral o intravenoso, previene su reactivación en casi el 100% de los casos (50). Las dosis utilizadas son muy diversas (400 mg/m²/8 h; 400 mg, 5 veces/día; 200 mg/m²/6 h; 250 mg/m²/12 h) y no se han observado diferente eficacia ni toxicidad significativa. Impide la reactivación de HS, y de forma secundaria disminuye la frecuencia de infección por *Streptococcus viridans* y otros GGP que tienen como puerta de entrada las lesiones de mucosa oral. Se inicia una semana antes del trasplante y se prolonga durante 4-6 semanas después para impedir la reactivación tardía. En los estudios de profilaxis de CMV con dosis altas de aciclovir hasta el injerto hematológico, seguido de ganciclovir, no se han observado reactivaciones de HS. Sin embargo, cuando se utiliza únicamente ganciclovir, se puede observar un 5% de reactivación de HS, frente al 29% en el grupo control (51). Dada su eficacia y ausencia de toxicidad, se debe utilizar en pacientes seropositivos con diagnóstico de leucemia aguda o que reciben TPH.

Virus varicela-zoster (VHZ)

El método más simple e importante de prevención de la infección por el VHZ es el aislamiento de los individuos con infección o potencialmente infeccioso por exposición previa a individuo con infección (generalmente niños con varicela, pero también otros pacientes con herpes zóster), de otros pacientes susceptibles. La principal vía de contagio es la respiratoria y la varicela es mucho más infecciosa que el herpes zoster. El periodo de incubación de la varicela es de 10-21 días, y se está en periodo contagioso desde dos días antes de aparecer las lesiones cutáneas típicas hasta que se inicia la formación de escaras. Por tanto, un individuo que no ha tenido previamente varicela y que se ha expuesto, no se le debe permitir el contacto con pacientes inmunosuprimidos desde 1 semana después de la exposición hasta 3 semanas después o hasta la completa costrificación de las lesiones cutáneas. Una vez expuesto está indicada la inmunización pasiva con inmunoglobulina hiperinmune (1 vial/10 kg) en pacientes con inmunodepresión T, ya que reduce la incidencia de neumonitis y encefalitis, con reducción de la mortalidad desde el 7 al 0,5%. Se debe adminis-

trar lo antes posible, dentro de los 3-4 primeros días después del contacto.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin y TPH desarrollan reactivación viral. A pesar de que son necesarias dosis más altas de aciclovir que las utilizadas en la profilaxis de HS, se ha demostrado la eficacia de tratamiento oral y durante tiempo prolongado (6 meses). Sin embargo, la evidencia de que aparece la infección al suspender la medicación, y la buena respuesta al tratamiento precoz con aciclovir para impedir la diseminación, ha hecho que la profilaxis se utilizó sólo en casos de infección previa grave o recurrente.

Citomegalovirus

La infección por CMV causa una importante morbilidad y mortalidad en algunos subgrupos de pacientes inmunodeprimidos, especialmente en pacientes tratados con TPH y de órganos sólidos. Dada la alta seroprevalencia de CMV, existe un gran número de pacientes en riesgo de desarrollar manifestaciones de infección por CMV, la gran mayoría por reactivación endógena de virus latentes. La infección por CMV post-TPH se produce con una frecuencia similar en el autólogo que en el alogénico, sin embargo, la incidencia de enfermedad es radicalmente diferente ya que está limitada casi exclusivamente al alogénico y, por tanto, la mayor parte de las medidas de profilaxis está dirigida a este subgrupo de pacientes.

Para la prevención de la infección y enfermedad por CMV se han utilizado tres estrategias: a) utilización de productos hemoterápicos seronegativos; b) inmunización pasiva con inmunoglobulinas intravenosas; y c) quimioprofilaxis con aciclovir, ganciclovir y foscarnet.

La utilización de productos hemoterápicos seronegativos para CMV después de trasplante hemopoyético y de órganos sólidos en pacientes seronegativos produce una marcada reducción de la incidencia de infección CMV. Este beneficio, en cambio, no se observa en pacientes que son seropositivos o reciben un órgano sólido o producto hemoterápico de donante seropositivo. Dada la alta prevalencia de seropositividad para CMV en donante y receptor, este tipo de profilaxis no tiene utilidad práctica en España. Dado que el CMV queda latente en los leucocitos de sangre periférica, se ha demostrado que una forma de reducir la incidencia de transmisión de CMV mediante productos hemoterápicos es el filtrado mediante filtros que eliminan el 99,9% de los leucocitos presentes en un concentrado de hematíes o plaquetas. Dado que se ha demostrado infección primaria por cepas diferentes en pacientes seropositivos, el filtrado de productos hemoterápicos estaría indicada en todos los pacientes.

Aunque algunos estudios sugirieron la eficacia de la administración profiláctica de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) para la reducción de la incidencia de infección y/o enfermedad por CMV post-TPH alogénico, estudios posteriores no lo confirmaron (52). Actualmente se utiliza únicamente en pacientes con hipogammaglobuli-

nemia (400 mg/kg/3-4 semanas) o en pacientes tratados con trasplante alogénico de donante no emparentado o HLA incompatible con una finalidad más de inmunomodulación que de profilaxis antiinfecciosa (53).

La profilaxis con ganciclovir ha demostrado su eficacia para reducir la incidencia de neumonía por CMV, sin embargo, su toxicidad, fundamentalmente hematológica, limita su utilidad. La demostración de que la detección de antígeno CMV en sangre, orina, exudado faríngeo y lavado broncoalveolar (LBA), mediante métodos sensibles, precede en una gran mayoría de casos al desarrollo de enfermedad y ha permitido desarrollar la estrategia de tratamiento precoz guiado por estas técnicas (denominado tratamiento "pre-emptive" o anticipado), iniciando el tratamiento con ganciclovir en pacientes en los que se detecta infección viral precoz. Este tipo de estrategia ha permitido la reducción de la incidencia de enfermedad por CMV desde un 43% hasta un 3% (54). La detección de la antigenemia pp65 del CMV en leucocitos es la técnica utilizada de forma casi general. Cuando se detecta la positividad, generalmente se inicia tratamiento con ganciclovir en dosis de 5 mg/kg/12 h, durante 14 días, seguido de 5 mg/kg/día, 7 días a la semana o 6 mg/kg/día, 5 días a la semana, hasta la negativización de la detección viral, al menos durante 14 días. La utilización de técnicas de PCR para la detección de ADN-CMV en plasma es muy sensible, pero puede tener poco valor predictivo de infección y enfermedad, a no ser que se realice estudio cuantitativo ya que existe menor correlación con el desarrollo de enfermedad (55). El foscarnet ha demostrado un nivel de eficacia similar a ganciclovir en tratamiento anticipado preventivo de la infección por CMV post-TPH alogénico (56).

Los estudios previos con aciclovir sugerían su escasa eficacia en la prevención. Sin embargo, un estudio del grupo de Seattle en pacientes seropositivos para CMV y HS, con dosis altas de aciclovir intravenoso profiláctico (500 mg/m²/8 horas), demostró una menor incidencia de reactivación (87 vs. 70%), infección (38 vs. 22%) y neumonías por CMV y disminución de la mortalidad, en comparación con un grupo tratado con placebo (57). Sin embargo, cuando se utiliza el esquema de tratamiento preventivo guiado por antigenemia pp65 o PCR post-TPH, el aciclovir en dosis altas no aporta beneficio adicional (58).

MÉTODOS DESTINADOS A MEJORAR EL ESTADO INMUNITARIO DEL PACIENTE

Dentro de este apartado el aspecto de mayor importancia es la inmunización activa. El número de pacientes inmunodeprimidos que pueden beneficiarse de la inmunización con diversas vacunas es muy amplio. Entre estos pacientes se incluyen pacientes que han sido esplenectomizados, pacientes con infección por VIH, pacientes en tratamiento quimioterápico, con enfermedad de Hodgkin, pacientes con síndromes linfoproliferativos que han recibido tratamiento con agentes inmunosupresores potentes como análogos de las purinas o

TABLA VI
RECOMENDACIONES DE INMUNIZACIÓN POST-TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y PREVIO A
ESPLECTOMÍA/ASPLENIA FUNCIONAL

<i>Vacuna</i>	<i>Serología previa a vacunación</i>	<i>TPH alogénico</i>	<i>Si EICH ¿vacunación?</i>	<i>TPH autólogo</i>	<i>Momento</i>	<i>Revacu- nación</i>	<i>Esplenectomía/ Asplenia funcional</i>
Tétanos* x 3	No	Sí	Sí	Sí	12 m 13 m 18 m	Sí: cada 10 años	
Difteria* x 3	No	Sí	Sí	Sí	12 m 13 m 18 m	Sí: cada 10 años	
Poliomielitis ** (tipo Salk) x 3	No	Sí	Sí	Sí	12 m 13 m 18 m	No	
Gripe	No	Sí	Sí	Sí	6 m	Sí: cada año	
Sarampión Rimevax®, SKF Anti-sarampión Lorente®	Sí	Sí	No	No	> 24 m	No	
Neumococo Pneumovax 23®, MSD (medicación extranjera)	No	Sí	Sí	Solo si MM, EH, asplenia	7 m	No	Sí 1 dosis (1 semana antes)
Haemophilus Act-HIB®, Pasteur	No	Sí	Sí	Sí	6 m 7 m	No	Sí 1 dosis (1 semana antes)
Virus Hepatitis B*** x 3	Sí	Sí	Sí	No	1 m 2 m 6 m	No	
Rubeola		No		No			
Parotiditis		No		No			

* La vacunación simultánea de difteria y tétanos se realiza mediante la vacuna combinada Ditanrix adulto® de Lab. SKF

** La vacuna de poliomiélitis con virus inactivado tipo Salk Prohibido usar la de virus vivos tipo Sabin

*** La vacunación de hepatitis B incluye la vacunación pre-trasplante del donante de CGH

TPH: trasplante de progenitores hematopoyético; EICH: enfermedad injerto contra huésped; MM: Mieloma múltiple; EH: enfermedad de Hodgkin.

anticuerpos monoclonales (campath-1H, rituximab) y pacientes que han sido trasplantados o que reciben tratamiento inmunosupresor por enfermedad injerto contra huésped. En todas estas situaciones se produce en mayor o menor grado una disfunción de linfocitos B, linfocitos T, granulocitos, células del sistema monocito-macrófago. La disfunción inmune puede persistir durante meses o años después de finalizar los tratamientos y llevan a reducción de anticuerpos hasta niveles no protectores. Aunque estos pacientes responden de forma menos efectiva en la inmunización activa, existe evidencia definitiva de su utilidad (59,60) y distintos grupos de trabajo han establecido una serie de recomendaciones que se resumen en la tabla VI.

En cuanto a la vacunación de la gripe, se recomienda a partir de los 6 meses post-TPH alogénico o autólogo. Las personas que convivan con el paciente, incluido niños, se deberían vacunar para evitar el contagio a sus familiares de riesgo.

CORRESPONDENCIA:
Carlos Solano Vercet
Servicio de Hematología y Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario
Avda. Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia
e-mail: Carlos.Solano@uv.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Rogers TR. Prevention of infection during neutropenia. *Br J Haematol*, 1991. p. 544-9.
2. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis*, 2001. p. 947-53.
3. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2004 Jan-Feb; Sect. 21-32; discussion 35-6.
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 730-51.
5. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. The Intercontinental Antimicrobial Study Group 1994 May 15.
6. Bryan CS, Reynolds KL, Brenner ER. Analysis of 1,186 episodes of gram-negative bacteremia in non-university hospitals: the effects of antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis* 1983; 629-38.
7. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik PH. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972; 707-14.
8. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, 1995.
9. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program, 1996.
10. Burden AD, Oppenheim BA, Crowther D, Howell A, Morgens-tern GR, Scarffe JH, et al. Viridans streptococcal bacteraemia in patients with haematological and solid malignancies. *Eur J Cancer* 1991; 27 (4): 409-11.
11. Rolston KV, Elting LS, Bodey GP. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients. *Am J Med* 1995; 99 (4): 450.
12. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (6): 1201-7.
13. Marrón A, Carratala J, González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Serious complications of bacteremia caused by Viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 1126-30.
14. Marron A, Carratala J, Alcaide F, Fernandez-Sevilla A, Gudiol F. High rates of resistance to cephalosporins among viridans-group streptococci causing bacteraemia in neutropenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (1): 87-91.
15. Moellering RC, Jr. Problems with antimicrobial resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 1998; 1177-8.
16. Viscoli C. Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer* 2002; S82-7.
17. Hebart H, Einsele H. Specific infectious complications after stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2004; 80-5.
18. Meyers JD. Prevention of cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *Rev Infect Dis* 1989; S1691-705.
19. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 409-14.
20. van der Waaij D. Selective decontamination for prevention of infection in ICU patients. *J Hosp Infect* 1988; 303-8.
21. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000; 1-125, CE1-7.
22. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001; 290-315.
23. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000978.
24. Sehulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003; 1-42.
25. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002; 1-45, quiz CE1-4.
26. Storb R, Prentice RL, Buckner CD, Clift RA, Appelbaum F, Deeg J, et al. Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N Engl J Med*, 1983. p. 302-7.
27. Russell JA, Chaudhry A, Booth K, Brown C, Woodman RC, Valentine K, et al. Early outcomes after allogeneic stem cell transplantation for leukemia and myelodysplasia without protective isolation: a 10-year experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 109-14.
28. Greene JN. Catheter-related complications of cancer therapy. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 255-95.
29. Parras F, Ena J, Bouza E, Guerrero MC, Moreno S, Gálvez T, et al. Impact of an educational program for the prevention of colonization of intravascular catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 239-42.
30. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 1-29.
31. Carratala J, Gudiol F. Changing epidemiology of bacterial infection in neutropenic patients with cancer. *Antibiot Chemother* 2000; 1-9.
32. Hooper DC. New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clin Infect Dis* 2000; 243-54.
33. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, et al. Prophylaxis with fluorquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 795-805.
34. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 1201-7.
35. Martino R, Subira M, Altes A, López R, Sureda A, Domingo-Albos A, et al. Effect of discontinuing prophylaxis with norfloxacin in patients with hematologic malignancies and severe neutropenia. A matched case-control study of the effect on infectious morbidity. *Acta Haematol* 1998; 206-11.
36. Gómez L, Garau J, Estrada C, Márquez M, Dalmau D, Xercavins M, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Cancer* 2003; 419-24.
37. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 845-51.
38. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002; 3230-46.
39. MacMillan ML, Goodman JL, DeFor TE, Weisdorf DJ. Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: a randomized trial of high versus reduced dose,

- and determination of the value of maintenance therapy. *Am J Med* 2002: 369-79.
40. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Girmenia C, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. *Clin Infect Dis* 1999: 250-5.
 41. Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, Fassas A, Linkesch W, Gouveia J, et al. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000: 1887-93.
 42. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol* 1999: 901-11.
 43. Mattiuzzi GN, Kantarjian H, O'Brien S, Kontoyiannis DP, Giles F, Zhou X, et al. Intravenous itraconazole for prophylaxis of systemic fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. *Cancer* 2004: 568-73.
 44. Karthaus M, Doellmann T, Klimasch T, Elser C, Rosenthal C, Ganser A, et al. Intensive intravenous amphotericin B for prophylaxis of systemic fungal infections. Results of a prospective controlled pilot study in acute leukemia patients. *Chemotherapy* 2000: 293-302.
 45. Koh LP, Kurup A, Goh YT, Fook-Chong SM, Tan PH. Randomized trial of fluconazole versus low-dose amphotericin B in prophylaxis against fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2002: 260-7.
 46. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 1999: 3654-61.
 47. Wingard JR. Design issues in a prospective randomized double-blinded trial of prophylaxis with fluconazole versus voriconazole after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004: S176-80.
 48. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, Sein T, Piscitelli S, Candelario M, et al. Antifungal activity and pharmacokinetics of posaconazole (SCH 56592) in treatment and prevention of experimental invasive pulmonary aspergillosis: correlation with galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001: 857-69.
 49. Ljungman P. Immune reconstitution and viral infections after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998: S72-4.
 50. Wade JC, Newton B, Flournoy N, Meyers JD. Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1984: 823-8.
 51. Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, Du Mond C, Ebeling DF, Buhles WC, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1993: 179-84.
 52. Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, Rafi H, Dhedin N, Lehmann B, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med* 2003: 8-18.
 53. Sullivan KM. Immunomodulation in allogeneic marrow transplantation: use of intravenous immune globulin to suppress acute graft-versus-host disease. *Clin Exp Immunol* 1996: 43-8.
 54. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med* 1993: 173-8.
 55. Solano C, Muñoz I, Gutiérrez A, Farga A, Prosper F, García-Conde J, et al. Qualitative plasma PCR assay (AMPLICOR CMV test) versus pp65 antigenemia assay for monitoring cytomegalovirus viremia and guiding preemptive ganciclovir therapy in allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2001: 3938-41.
 56. Ljungman P. Prophylaxis against herpesvirus infections in transplant recipients. *Drugs* 2001: 187-96.
 57. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, Thornquist M, Dandliker PS, Vicary CA, et al. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988: 70-5.
 58. Boeckh M, Gooley TA, Bowden RA. Effect of high-dose acyclovir on survival in allogeneic marrow transplant recipients who received ganciclovir at engraftment or for cytomegalovirus pp65 antigenemia. *J Infect Dis* 1998: 1153-7.
 59. van den Brink MR, Alpdogan O, Boyd RL. Strategies to enhance T-cell reconstitution in immunocompromised patients. *Nat Rev Immunol* 2004: 856-67.
 60. De la Camara R, Bischofberger C, Campins M, Carreras E. [Immunization after hematopoietic stem cell transplantation: review and recommendations. Subcommittee of the Spanish Group on Infectious Complications in Hematopoietic Transplantation (GETH) and the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Hygiene]. *Med Clin (Barc)* 1998: 146-55.

Cuidados básicos en el paciente inmunocomprometido

J. DÍAZ MEDIAVILLA, P. J. GARCÍA SÁNCHEZ

Sección Hematología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Se considera PIC a un grupo heterogéneo de enfermos afectos de tumores sólidos, hemopatías malignas, enfermedades del colágeno, vasculitis, sida o aquellos sometidos a trasplante de médula ósea, riñón, corazón, etc. En tales enfermos, el compromiso inmunológico suele ser un problema crónico que les acompaña, incluso cuando la enfermedad de base está bien controlada, durante semanas, meses o años. Cualitativa y cuantitativamente, el trastorno inmunológico es muy variable, dependiendo de la enfermedad de base, de la respuesta al tratamiento y de los medicamentos que se hayan administrado. Determinadas circunstancias desequilibran su situación estable y les hace entrar en un periodo crítico que exige una atención muy intensiva. Es imprescindible conocer el diagnóstico concreto y la "situación actual" de su enfermedad, de las potenciales iatrogenias a que ha sido sometido y del tipo de compromiso inmunológico que padece. Conocer en cada caso concreto esas circunstancias, permite restringir las posibilidades diagnósticas de las distintas complicaciones y aplicar medidas terapéuticas más específicas en este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cuidados. Inmunocomprometido. Manejo.

ABSTRACT

ICP refers to a heterogeneous group of patients with malignant hemopathies, collagen diseases, vasculitis, or AIDS, or undergoing a bone marrow, kidney, heart, etc., transplantation. In such patients immune compromise is usually a chronic difficulty that accompanies them for weeks, months or years even when the underlying condition is under proper control. Both qualitatively and quantitatively this immune disorder is variable and depends upon the underlying disease, response to therapy, and drugs having been administered. Selected circumstances unbalance their stable status and drive them into a critical period demanding intensive attention. Knowing the specific diagnosis and "actual situation" of their underlying disease, potential iatrogenic conditions, and type of immune compromise is essential. Knowing such circumstances for each specific patient allows a limitation of diagnostic possibilities regarding various complications, and the administration of more specific therapeutic measures in this group of patients.

KEY WORDS: Care. Immunocompromised. Management.

INTRODUCCIÓN

En el manejo de los pacientes inmunocomprometidos (PIC), los capítulos fundamentales que se suelen considerar son la profilaxis y tratamiento de las infecciones y el soporte hemoterápico. Tales capítulos son desarrollados en esta monografía por ilustres colegas con amplia experiencia en cada uno esos temas.

Cubiertos estos aspectos, podría pensarse que el resto debería ser la simple extrapolación de la práctica clínica general a cada problema concreto que presenten eventualmente los PIC. Sin embargo, por su incidencia, por su forma de presentación, por su diferente gravedad y evolución clínica, algunas complicaciones generales de estos pacientes tienen con frecuencia personalidad propia, que justifican este capítulo.

Se considera PIC a un grupo heterogéneo de enfermos afectados de tumores sólidos, hemopatías malignas, enfermedades del colágeno, vasculitis, sida o aquellos sometidos a trasplante de médula ósea, riñón, corazón, etc. En el contexto de una publicación de oncología, como esta, parece razonable centrarse exclusivamente en los PIC con neoplasias y los sometidos a trasplante de médula ósea (1).

En tales enfermos, el compromiso inmunológico suele ser un problema crónico que les acompaña, incluso cuando la enfermedad de base está bien controlada, durante semanas, meses o años. Cualitativa y cuantitativamente, el trastorno inmunológico es muy variable, dependiendo de la enfermedad de base, de la respuesta al tratamiento y de los medicamentos que se hayan administrado. Determinadas circunstancias desequilibran su situación estable y les hace entrar en un periodo crítico que exige una atención muy intensiva (2).

Esas complicaciones pueden afectar a cualquier órgano y, con mucha frecuencia, por la precariedad general de estos enfermos, se ven implicados otros órganos o sistemas previamente debilitados. En el sistema cardiovascular, respiratorio, riñón, equilibrio hidrosalino, sistema endocrino y hemostasia se concentra la mayoría de las complicaciones.

Además, con relativa frecuencia se presenta la necesidad de practicar intervenciones quirúrgicas, diagnósticas o terapéuticas, en cuya indicación los cirujanos deben contar con la colaboración del oncólogo o del hematólogo clínico.

De aspectos puntuales de toda esta amplia gama de asuntos nos ocuparemos a continuación, pero antes es conveniente comentar las directrices generales del cuidado de PIC.

DIRECTRICES GENERALES

En todo enfermo inmunocomprometido es imprescindible conocer el diagnóstico concreto y la "situación actual" de su enfermedad de base, de las potenciales iatrogenias a que ha sido sometido y del tipo de compromiso inmunológico que padece. Conocer en cada caso concreto esas circunstancias, permite restringir las posibilidades diagnósticas de las distintas complicaciones (Tabla I).

Cada tumor tiene sus complicaciones peculiares y cada una de ellas, su momento de aparición más probable. Así por ejemplo, el síndrome de lisis tumoral aguda típico del linfoma de Burkitt puede aparecer en los primeros días de tratamiento, pero nunca cuando la masa tumoral está en vías de extinción. La nefropatía pierde potasio de la leucemia monoblástica, no suele aparecer en otras formas de leucemia y menos cuando el paciente se encuentra en remisión parcial o completa.

Los distintos quimioterápicos producen más o menos mielosupresión y esta depende en buena parte de la dosis y de la fecha en que fue administrada. Pero además, algunos tienen efectos tóxicos específicos, cuya aparición depende de la dosis, del tiempo de administración y de la susceptibilidad de los enfermos.

TABLA I

CLAVES PARA LA ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS COMPLICACIONES DE LOS PIC

Enfermedad de base	Activa	En remisión	Resistente a tratamiento	Recaída
Quimioterapia	Drogas	Fecha	Dosis	-
Radioterapia	Fecha	Extensión	Dosis	-
Esteroides	Fecha	Tipo	Dosis	-
Déficit inmunológico	Granulocitopenia	Déficit I. celular	Déficit I. humoral	Mixto
TMO	Alogénico autólogo	Fecha TMO	Fecha injerto	Acondicionamiento

La radioterapia también puede ocasionar diferentes complicaciones, dependiendo de tipo de irradiación, órganos afectados, dosis y cronología.

Conviene conocer el tipo de inmunodeficiencia que padece el enfermo, (neutropenia grave, déficit de inmunidad celular o humoral), ya que cada una de ellas conduce a un grado diferente de riesgo de infección y a distintos tipos de infección.

En los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO) es obligado conocer si el trasplante fue alogénico o autólogo, tipo de acondicionamiento administrado, fecha de realización, fecha del injerto y complicaciones previas. Sin tales datos es muy difícil orientar el diagnóstico de complicaciones tan frecuentes como "enfermedad veno-oclusiva hepática", "enfermedad injerto contra huésped" (aguda o crónica), "neumonitis intersticial", etc.

Muchas de las complicaciones que eventualmente se presentan en los PIC comprometen seriamente su vida y obligan a su hospitalización. El primer objetivo del médico es tratar de determinar si se trata de una complicación reversible, con la enfermedad de base curada o controlada, o si, en el otro extremo, se asiste a la situación terminal del paciente. Ello será determinante para adecuar la "intensidad" del tratamiento y de las exploraciones a practicar.

En pacientes críticamente enfermos pero con complicaciones reversibles es obligado obtener anamnesis y examen físico muy minuciosos, tratando de obtener el máximo de los datos señalados más arriba. A continuación se indicarán las exploraciones diagnósticas precisas, con prudencia pero sin "timidez", valorando muy cuidadosamente la información que se va a obtener de la exploración indicada.

El acceso venoso es una faceta de vital importancia para los pacientes que vayan a recibir tratamientos complejos, siendo con frecuencia aconsejable la instauración de un catéter venoso central, que facilitará la vigilancia de presión venosa central, la toma de muestras para análisis y la administración de tratamiento. Existen múltiples tipos de CVC (de una a tres luces, tunelizados o no, etc.) por lo que se puede adecuar la elección según el tratamiento a administrar, el tiempo esperable de utilización y las necesidades individuales del paciente. Tal acceso debe ser realizado por cirujano o radiólogo experto.

Diariamente deben vigilarse las constantes habituales (peso, presión arterial, venosa central, temperatura, diuresis, etc.).

Analíticamente deben controlarse cuidadosamente los parámetros hematológicos básicos, función renal, metabolismo de la glucosa y equilibrio hidrosalino, cuyas alteraciones deben ser corregidas precozmente, ya que de no hacerlo así se acumulan las complicaciones que generan un fracaso funcional multiorgánico imposible de revertir.

Atender el estado nutricional del paciente puede ser vital, por lo que con frecuencia se requiere acudir a la nutrición parenteral, que precisa si es posible, el manejo diario por parte del especialista de líquidos y electrolitos atendiendo a la situación clínica y analítica del paciente (3), ya que la vía nutricional normal puede estar dificultada por vómitos, mucositis, etc.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Cualquier complicación cardiovascular puede presentarse en esta población de enfermos. Sin embargo, existen tres que por su incidencia, merecen especial atención en este capítulo: shock, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad pericárdica.

SHOCK

En los PIC es importante porque es una complicación frecuente de la infección, aunque también puede deberse a hemorragia, miocardiopatía, embolismo pulmonar masivo o enfermedad pericárdica. El médico ha de estar alerta ante su eventual presentación porque el diagnóstico precoz facilita el tratamiento y evita que se llegue a situaciones irreversibles. Son indicios precoces de su aparición el aletargamiento, confusión, taquipnea, hipoxia, alteración de la coagulación o ansiedad inexplicable. Con frecuencia estas alteraciones preceden a la hipotensión, oliguria y déficit de perfusión periférica. Si no se trata precozmente, se produce disminución grave de la resistencia vascular sistémica, disfunción multiorgánica y depresión de la función miocárdica con disminución del gasto cardiaco.

Para su manejo es imprescindible monitorizar la presión venosa central y si es posible colocar una cánula arterial para determinar presiones, mejor que medir tensión arterial con manguito. El control de la frecuencia cardiaca y diuresis horaria con sonda vesical son también importantes.

Habrà que corregir la hipoxemia, acidosis e *imbalance* electrolítico.

Se instaurará antibioterapia empírica ante la menor sospecha de etiología infecciosa, cuya composición dependerá de la situación concreta de cada paciente y del tipo de déficit inmunológico que padezca. En el paciente séptico crítico (APACHE II > 25) la utilización de proteína C activada ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia (4).

Como expansores del plasma se emplearán cristaloides (suero salino) o albúmina al 5%. Es preferible no usar coloides sintéticos, especialmente de alto peso molecular, por inducir trastornos de la coagulación.

Existen diversos medicamentos vasopresores, la dopamina a dosis de 5-10 microgramos/kg/min, que aumenta la frecuencia y la fuerza contráctil o a dosis de más de 10 microgramos/kg/min, por su efecto vasoconstrictor, suele ser eficaz, aunque a veces es necesaria la utilización de noradrenalina u otras drogas vasoactivas.

La administración de corticosteroides a dosis altas se ha utilizado con frecuencia en el shock séptico, pero su utilidad no está probada (5,6).

INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA (ICC)

La aparición de disnea, ortopnea, galope, crepitantes pulmonares, distensión de venas yugulares y alteraciones en la RX de tórax ponen en la pista del diagnóstico, que en ocasiones es necesario confirmar con ecocardiografía y con medida de la presión capilar pulmonar.

En estos pacientes el diagnóstico tiene especial dificultad por la frecuencia de infecciones pulmonares y de infiltrados pulmonares infecciosos o no, cuya apariencia puede ser indistinguible de la que aparece en la insuficiencia cardiaca. La medición precoz de péptido natriurético tipo-B puede ser de utilidad para establecer o excluir el diagnóstico de ICC en pacientes con disnea aguda (7).

La ICC puede ser consecuencia, no solo de las causas habituales en otros enfermos (cardiopatía hipertensiva, lesiones valvulares, enfermedad coronaria, etc.) sino también de cardiopatía por antraciclina u otros citostáticos que se revela irreversible y la reciente descripción de cardiopatía reversible asociada a trastuzumab (8) y es probable que se relacione con la aparición de nuevos fármacos con distinto mecanismo de acción, radiación o infiltración tumoral. La detección de valvulopatías tiene interés porque en estos enfermos, bien sobre válvulas previamente anormales o sanas, es fácil que asienten microorganismos que produzcan endocarditis graves.

Su manejo exige la monitorización de presión venosa central o mejor presión capilar pulmonar, frecuencia cardiaca y presión arterial. La administración de oxígeno, diuréticos, pequeñas dosis de morfina, vasodilatadores y transfusión si el hematocrito es inferior a 30%, suelen hacer regresar el cuadro.

ENFERMEDAD PERICÁRDICA

No es una complicación frecuente, pero debe tenerse presente. En estos enfermos, además de la etiología infecciosa, hay que considerar la infiltración tumoral del pericardio, la pericarditis postirradiación y la urémica, cuyo diagnóstico diferencial debe plantearse para instaurar el tratamiento adecuado (9). La pericardiocentesis suele tener interés diagnóstico, para lo que es preciso un análisis muy cuidadoso de la bioquímica y de la

citología, que con frecuencia permite aclarar la etiología de esta complicación. Además, a veces es obligada, cuando provoca compromiso hemodinámico por taponamiento cardiaco.

Con frecuencia los pacientes tienen trombopenia u otros trastornos de coagulación que dificultan la realización de pericardiocentesis. Sin embargo la información que se deriva de ella es habitualmente tan importante que tras la corrección de los déficits de hemostasia presentes, debe hacerse a pesar del riesgo.

ENFERMEDAD HEPÁTICA Y TUBO DIGESTIVO

La afectación hepática es frecuente en el PIC, ya sea debida a toxicidad por fármacos, infección o alteraciones inmunológicas secundarias al trasplante. Es característico el síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad veno-oclusiva hepática) que aparece tras quimioterapia de acondicionamiento y trasplante hematopoyético u otros fármacos, uno muy característico es el gentuzumab (anti CD33), que cursa con clínica de hipertensión portal, ictericia cutáneo mucosa, retención hídrica y hepatomegalia dolorosa. Tras la introducción en el tratamiento de defibrotide 10 mg/kg/6 h durante 14 días ha mejorado de forma importante el pronóstico con resolución completa del cuadro en aproximadamente el 40-50% de los casos (10-12).

El aparato gastrointestinal es más susceptible a las complicaciones en el PIC debido a la afectación mucosa, cuyo daño en algunos casos conlleva la pérdida de dicha barrera con dificultades asociadas en estos pacientes para su regeneración, a la misma inmunosupresión que conlleva cambios en la flora comensal, a la disminución de secreción de ácido gástrico y a la gran cantidad de tejido linfoide presente en el tracto G-I. Todo esto resulta en un aumento de infecciones por diferentes microorganismos, susceptibilidad a toxicidad por fármacos aumentada, diferentes cuadros de diarrea, dolor abdominal, malabsorción, sangrado, perforación u obstrucción. Este tipo de complicaciones precisa de algunas medidas profilácticas y terapéuticas como son mantener una buena higiene oral, que incluye utilización de antiséptico, profilaxis infecciosa en mucositis intensas, mantener una buena hidratación, a veces el uso de nutrición parenteral, analgésicos potentes, antidiarreicos, administración de hemoderivados en caso de hemorragia digestiva e incluso cirugía en casos de perforación o infecciones graves (13).

ENFERMEDAD PULMONAR

La enfermedad pulmonar en el PIC puede ser de naturaleza muy diversa: trastornos mecánicos de la respiración (enfermedad neuromuscular), estatus asmático, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad parenquimatosa pulmonar. Ocasionalmente, debido a las situaciones de ansiedad que con frecuencia padecen estos pacientes, se pueden observar episodios de disnea

y taquipnea con hipoxemia importante, resultante de una respiración muy superficial.

De todas ellas, la enfermedad parenquimatosa es la más frecuente y la que plantea más problemas diagnósticos y terapéuticos, por lo que le dedicaremos algunos comentarios. Se caracteriza por cursar con shunt intrapulmonar y su naturaleza puede ser tan diversa como el edema pulmonar (cardiogénico o no), neumonía, embolismo pulmonar, metástasis nodulares o más o menos difusas, neumonitis por radiación o drogas, hemorragia alveolar y reacción a leucoaglutininas (14).

Estas situaciones cursan con pO₂ disminuida, pCO₂ usualmente normal y gradiente alvéolo arterial habitualmente aumentado. Con frecuencia se complica con anomalía de la difusión alvéolo capilar.

El diagnóstico diferencial entre todas las etiologías citadas es un problema difícil que se resuelve parcialmente con un adecuado conocimiento de la historia previa del paciente (uso de radiación o medicamentos potencialmente tóxicos para el pulmón), de la situación de la enfermedad de base del paciente (hay muchos momentos en la historia de los pacientes tumorales en que la neoplasia está en clara remisión y, por tanto, muy improbable que la lesión pulmonar sea metastásica), de su estado hemostático (si es normal, es poco probable que presente hemorragia alveolar), del conocimiento de la presencia o no de factores predisponentes a embolismo (varices, trombosis venosa profunda, encamamiento prolongado, obesidad, etc.), de los datos de exploración cardiaca, para pensar en insuficiencia de este órgano, del antecedente trasfusional inmediato que sugiera reacción de leucoaglutininas, etc. A todo ello hay que añadir un uso juicioso pero decidido de las exploraciones complementarias, desde la simple radiografía de tórax, TAC helicoidal y alta resolución, hasta la biopsia pulmonar abierta, sin olvidar que el análisis estadístico de la experiencia previa demuestra que la infección supone la primera causa (por encima del 60-80%) de enfermedad pulmonar de estos pacientes, repartiéndose el resto de forma diversa dependiendo de la enfermedad de base entre insuficiencia cardiaca, metástasis, embolismo pulmonar y otras.

Hacer el diagnóstico etiológico de la infección pulmonar es un problema difícil que queda fuera del ámbito de este capítulo, pero en todo caso hay que recordar que casi siempre cursa con fiebre y que es importante valorar el tipo de inmunodeficiencia que en ese momento afecta al paciente (neutropenia, déficit de inmunidad celular o humoral). Los aspectos puntuales del tratamiento antiinfeccioso son expuestos en otro capítulo de esta monografía.

Un aspecto fundamental en el manejo de estos enfermos es la administración de oxígeno suplementario en caso de hipoxia. Inicialmente se puede intentar corregir la hipoxia con cánulas nasales o mascarillas tipo vénturi con o sin reservorio y en algunas situaciones concretas la aplicación de ventilación no invasiva. Sin embargo, cuando la hipoxemia es muy grave, se debe tomar la decisión de intubar al paciente y aplicarle ventilación mecánica. Tal decisión no es siempre fácil si se tiene en cuenta que muchos enfermos tienen intensa neutrope-

nia, trombopenia asociada o no a otros trastornos de la coagulación, así como intensa mucositis, edema y fragilidad de la mucosa traqueo-bronquial. Por ello se debe hacer por personal muy experto y cubriendo de la mejor manera posible todas esas eventualidades. En todo caso, un paciente de estas características no debe ser intubado si no tiene una expectativa de vida razonable, que permita esperar la superación de la situación aguda que le ha llevado a la insuficiencia respiratoria (15).

Tras la intubación y previa sedación del paciente, se puede conseguir una adecuada oxigenación, sin embargo en algunos no es suficiente, especialmente si padece neumonitis difusa, edema pulmonar clásico o distrés respiratorio del adulto. En estos casos suele ser necesario aplicar presión positiva continua (PEEP) que permite aumentar la capacidad funcional residual y reducir el flujo de sangre pulmonar que escapa a la oxigenación como consecuencia del efecto shunt. Conviene recordar que la PEEP produce con frecuencia reducción del gasto cardiaco por aumento de la presión intratorácica, con hipotensión secundaria (hipoperfusión tisular) y ocasionalmente importante destrucción alveolar (barotrauma). Por otro lado, la fracción de oxígeno suministrada (FiO₂), si es muy elevada y mantenida largo tiempo, es tóxica para el pulmón por la liberación de radicales libres y puede producir lesiones irreversibles, lo que obliga a que el manejo de ambos parámetros (FiO₂ y PEA) se tenga que hacer con sumo cuidado.

RIÑÓN Y ELECTROLITOS

FRACASO RENAL AGUDO

En los PIC, en situación de enfermedad grave, bien sea por infección, por "actividad del tumor", o como consecuencia de terapias muy agresivas, es muy frecuente la aparición de fracaso renal agudo o de diversos trastornos electrolíticos.

El fracaso renal (FR) puede ser secundario a muy diversas circunstancias, como infección, shock, insuficiencia cardiaca, síndrome de lisis tumoral aguda, etc. (16,17). Algunas de estas situaciones exigen el uso de medidas profilácticas como puede ser la hiperhidratación, alcalinización de la orina y el uso de rasburicasa en pacientes con hemopatías que desencadenen lisis tumoral importante al recibir tratamiento quimioterápico (18).

El diagnóstico de FR debe hacerse antes de que el paciente presente síntomas clínicos, como edema, hipertensión, náusea, vómitos, hemorragia, serositis y cambios del estado mental, porque de la precocidad de su detección depende en buena parte el resultado del tratamiento (19).

Por ello es necesario, en estas situaciones críticas, controlar estrechamente creatinina, Na, Cl, K, Ca y Mg en sangre, así como balance de líquidos y Na en orina.

Tratar de exponer en este capítulo el diagnóstico etiológico de todas las posibilidades de FR sería imposible, pero sí tiene interés el señalar el procedimiento seguido para el diagnóstico sindrómico.

El tratamiento del FR, si se diagnostica a tiempo, puede ser sencillo y con frecuencia la corrección de la causa que lo desencadenó resuelve el problema. Sin embargo, ante un FR agudo que no responda adecuadamente a tratamiento médico, puede ser necesario recurrir a la diálisis, la cual debe afrontarse con decisión si el paciente tiene unas expectativas razonables de vida.

ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS

Pueden ser muy variadas pero por su frecuencia y gravedad, comentaremos las de más interés (20).

La hipopotasemia es muy frecuente y su diagnóstico antes de que dé síntomas permite la corrección por la simple adición de K i.v. en los sueros que recibe el enfermo. A veces son necesarias dosis diarias de ClK de hasta 200 o más mEq/día. No hacerlo puede suponer la muerte repentina del paciente por alteración de la conducción cardiaca (21).

La hipercalcemia, especialmente en tumores, puede ser un problema grave y por su sintomatología inespecífica puede pasar desapercibida para el clínico. Suele tener sencilla corrección con una buena hidratación, diuréticos, esteroides a dosis baja y calcitonina. Aunque tras la incorporación al arsenal terapéutico de los difosfonatos (pamidronato y zoledronato) que por su eficacia para corregir la hipercalcemia y su escasa toxicidad, han desplazado a las medidas citadas anteriormente.

Menos frecuentes son la hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia, pero también deben ser vigiladas, al menos semanalmente para su eventual corrección.

ALTERACIONES ENDOCRINAS

Pueden ser muy variadas. La insuficiencia adrenal se puede presentar como consecuencia de diversos mecanismos, como la trombosis o hemorragia de las glándulas suprarrenales que puede acompañar a infecciones graves o la insuficiencia suprarrenal secundaria a la supresión brusca de esteroides en pacientes que los han recibido durante largo tiempo. Su detección por las manifestaciones clínicas, en enfermos con un contexto clínico abigarrado, es a veces difícil, por lo que es importante estar alertado sobre esta complicación.

La hiperglucemia en los PIC es frecuente y en ocasiones grave. Son factores condicionantes de esta complicación las infecciones, tratamientos esteroideos, nutrición parenteral, estrés, etc. Su detección se debe realizar mediante la vigilancia estrecha de las cifras de glucemia. Su manejo depende de la situación en que se presente. Los dos cuadros clásicos de hiperglucemia son la cetoacidosis diabética y el síndrome hiperosmolar no cetósico. Con frecuencia se ven estados de hiperglucemia severa que no se ajustan a esos dos síndromes clásicos en los que no es fácil ajustar las dosis de insulina. Debe tenerse en cuenta que en estos enfermos la hiperglucemia es un estado transitorio desencadenado por la situación concreta que en un momento dado está pasando el paciente y que su tratamiento depende en buena

parte de la eliminación, si se puede, del factor desencadenante y de la administración de insulina a dosis adecuada para mantener las cifras de glucosa en límites tolerables (entre 150 y 200 mg por dL). Para ello, a veces, se precisa utilizar infusiones continuas de insulina cristalina de una a cinco o más unidades por hora, por vía i.v., que se ajustan a intervalos cortos mediante la determinación frecuente de glucemia, procurando no ser demasiado rígidos en alcanzar la normoglucemia, porque son frecuentes los estados iatrogénicos de hipoglucemia que pueden ser fatales.

TENDENCIA HEMORRÁGICA Y TROMBÓTICA

La trombopenia, la coagulación intravascular diseminada (CID), el déficit de factores de coagulación vitamina K dependientes y la insuficiencia hepática son las causas más frecuentes de diátesis hemorrágica en estos enfermos. El diagnóstico de cada una de ellas es imprescindible y es sencillo si se dispone de un adecuado laboratorio de hemostasia.

La trombopenia suele ser secundaria a quimioterapia, invasión tumoral de la médula ósea o a infecciones graves. Los pacientes con cifras de plaquetas inferiores a 10.000 por mmc, requieren transfusión de plaquetas cada día. Si el enfermo está gravemente infectado, la transfusión puede necesitarse incluso con trombopenias menos intensas. En estos casos y en pacientes politransfundidos, los requerimientos de transfusión de plaquetas pueden incrementarse hasta una transfusión cada 12 o menos horas, y si presentan refractariedad inmunológica a la administración de plaquetas, se puede corregir con la adición de ganmaglobulina i.v. a dosis alta.

La CID producida por infecciones, lisis celular masiva, vasculitis, etc., debe tratarse con terapia de soporte (fibrinógeno, plasma fresco o concentrado protrombínico y plaquetas), además de tratar de eliminar la causa desencadenante. El uso de heparina está muy discutido y hoy no es heterodoxo abstenerse de ella en algunos casos muy concretos.

El déficit de vitamina K es frecuente en estos enfermos mal nutridos que además reciben antibióticos y tienen disbacteriosis intestinal. Su detección mediante la determinación periódica del tiempo de protrombina y dosificación de factor V, permite el tratamiento (muy eficaz) con vitamina K intravenosa.

El tratamiento de la coagulopatía de la insuficiencia hepática se realiza con el aporte de los factores que precise el paciente (I, II, V, VII, IX y X), mediante plasma o concentrados de esos factores. Carece de sentido su uso si la insuficiencia hepática se supone que es irreversible.

La hemorragia digestiva supone a veces un desafío difícil de superar. Es bueno conocer el estado de la hemostasia del paciente para intentar aclarar si se trata de una causa local o sistémica. Con frecuencia se da la circunstancia de que en un enfermo con causa sistémica queda la duda de si además existe lesión sangrante focal. Ello ocurre en casos de hemorragia digestiva alta. La práctica de una gastroscopia de rutina ante toda

hemorragia digestiva alta en estos enfermos, tiene riesgo, por lo que inicialmente se debe aplicar tratamiento médico, y recurrir a la endoscopia ante el fracaso de este, si la hemorragia es masiva y si la alternativa terapéutica prevista es la intervención quirúrgica (22).

Actualmente, la utilización factor VIIa recombinante en hemorragias severas que comprometen la vida del paciente y que no responden a reposición de hemoderivados ha demostrado su eficacia en numerosas series de pocos casos, por lo que hay que tenerlo en cuenta en estos pacientes aunque no esté exento de efectos secundarios como fenómenos trombóticos asociados en pacientes de alto riesgo, por lo que se están realizando estudios randomizados para determinar la seguridad y eficacia de este fármaco (23).

En los pacientes inmunocomprometidos coinciden con frecuencia factores predisponentes a la trombosis que pueden requerir el uso de terapia anticoagulante, bien como tratamiento o para evitar la recaída. En pacientes estables, sin trombopenia, se pueden usar las pautas habituales. En pacientes sometidos a quimioterapia, en los que con frecuencia se reduce de manera importante la cifra de plaquetas, es conveniente manejar un fármaco de acción rápida cuyo efecto anticoagulante pueda neutralizarse con rapidez, como ocurre con la heparina sódica, de manera que cuando la cifra de plaquetas sea inferior a 50.000 por mmc, se pueda en pocas horas anular su efecto. Ello no puede hacerse con la misma facilidad si se emplea anticoagulación oral. Las heparinas de bajo peso molecular tienen la ventaja de que no precisan controles y se administran una sola vez al día, por lo que casi siempre serán una buena alternativa a la heparina sódica.

CIRUGÍA EN LOS PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS (24,25)

La respuesta del PIC al estrés y a las posibles complicaciones infecciosas derivadas de la cirugía está disminuida. Al mismo tiempo los síntomas de enfermedad susceptible de cirugía suelen estar atenuados o enmascarados, por lo que se precisa un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico y una actuación rápida y contundente con la mayor certeza posible.

Tres tipos de indicaciones quirúrgicas suelen plantearse:

1. Cirugía diagnóstica para tratar de evidenciar recidiva tumoral o para aclarar alguna complicación puntual, como infiltrado pulmonar de etiología incierta o hepatopatía que requiera confirmación histológica.
2. Cirugía terapéutica ante complicaciones frecuentes como perforación, obstrucción o hemorragia digestiva, drenaje de abscesos, apendicitis, colecistitis o diverticulitis.
3. Cirugía de "soporte" para mantener funciones vitales, como traqueotomía, sonda para nutrición, acceso vascular o peritoneal, etc.

Ante tales situaciones se debe considerar si existen técnicas alternativas a la cirugía convencional, ya que a veces se pueden lograr drenajes de abscesos, vía biliar o

urinaria con catéteres instaurados con control radiológico, o cohibir hemorragias con radiología intravascular intervencionista, o tomar muestras para diagnóstico con agujas percutáneas.

Si ello no es posible, se debe plantear si la complicación quirúrgica es la responsable del deterioro del paciente y en ese caso no demorar una intervención que si se practica más tarde, las posibilidades de éxito disminuyen extraordinariamente. Por ejemplo, se sabe que la apendicectomía es peligrosa en enfermos severamente neutropénicos con una mortalidad del 50%, pero si no se hace la mortalidad alcanza al 100%. Similar experiencia existe con las perforaciones, colecistitis, etc.

Un problema relativamente frecuente en enfermos tratados crónicamente con esteroides a dosis alta es la perforación del tubo digestivo, que a veces produce pocos síntomas y que requiere la rápida intervención del cirujano.

Las nuevas técnicas de cirugía endoscópica se caracterizan por ser menos traumáticas y por tener gran aplicabilidad en estos pacientes. Sin embargo, es conve-

niente tener en cuenta que la reducción de agresividad, a veces se acompaña de una reducción del campo de visión controlado por el cirujano y pasarle desapercibidas algunas complicaciones que podrían haber sido detectadas con cirugía convencional.

En todo caso y aunque no se ha insistido suficientemente en ello, es importante que las intervenciones quirúrgicas sean practicadas por cirujanos familiarizados con las complicaciones de los PIC, ya que cuando así se hace mejoran notablemente los resultados.

CORRESPONDENCIA:

J. Díaz Mediavilla
Sección Hematología Clínica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Parrillo JE, Masur H. Preface. En Parrillo JE, Masur H, eds. *The Critically Ill Immunosuppressed Patient. Diagnosis and Management*. Aspen Publisher inc Rockville, 1987. p. XV-XVII.
- Wade JC, Schimpff SC. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. En Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. N. York: Secon ed. Plenum Medical Book Co, 1988. p. 5-40.
- Rollins CJ. Role of clinical pharmacy specialist in nutrition management of bone marrow transplant patient. *Nutrition* 1993; 9 (4): 313-22.
- Angus DC, Laterre PF, et al. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32 (11): 2199-206.
- The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Eng J of Med* 1987; 317: 659-65.
- Annane D. Resurrection of steroids for sepsis resuscitation. *Minerva Anestesiol* 2002; 68 (4): 127-31.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347 (14): 1126.
- Ewer MS, Lippman SM. Type II Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: Time to recognize a new entity. *Jour Clin Onc* 2005; 23 (13): 2900-2.
- Posner MR, Cohen GI, Skarin AT. Pericardial disease in patients with cancer: the differentiation of malignant from idiopathic and radiation-induced pericarditis. *Am J Med* 1981; 71: 407-13.
- Richardson PG, Murakame C, Jin Z, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organfailure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blod* 2002; 100: 4337-43.
- Carreras E. Venocclusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 2000; 64: 281-91.
- Baumgarten R, Roschlau G. Liver parenchyma damage in immunosuppressed patients: diagnostic differentiation. *Gastroenterol J* 1990; 50 (1): 24-7.
- Gastrointestinal problems in the immunosuppressed patient. *Arch Dis Child* 1998; 78: 5-8.
- Rubin RH, Green R. Etiology and management of the compromised patient with fever and pulmonary infiltrates. En: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*. N. York: Second ed. Plenum Medical Book Co., 1988. p. 131-64.
- Dichter JR, Levine SJ, Shelhamer JH. Approach to the immunocompromised host with pulmonary symptoms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 887-912.
- Fer MF, McKinney TD, Richardson RL, et al. Cancer and the kidney: renal complications of neoplasms. *Am J Med* 1981; 71: 704-18.
- Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 206-12.
- Pui CH, Mahmoud, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 697-704.
- Espinel SH, Gregory AW. Differential diagnosis of acute renal failure. *Clin Nephrol* 1980; 13: 73-7.
- Marazuela M, Díaz Mediavilla JD, García G, et al. Importancia de las alteraciones metabólicas en el manejo de enfermos con leucemia aguda no linfoblástica. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 750-7.
- Marazuela M, Díaz Mediavilla JD, Martínez R, et al. Importancia de las alteraciones del potasio en el manejo de enfermos con leucemia aguda no linfoblástica. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 843-5.
- Miskowitz P, Gordon B, Yurt R, et al. Gastrointestinal bleeding in the critically ill immunosuppressed patient. En: Parrillo JE, Masur H, eds. *The Critically Ill Immunosuppressed Patient*. Rockville: Aspen Publication, 1987. p. 189-213.
- Ghorashian S, Hunt BJ. "Off-license" use of recombinant activated factor VII. *Blood Reviews* 2004; 18: 245-59.
- Cosimi AB. Surgical Aspects of infection in the compromised host. En: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*. N. York: Second ed. Plenum Medical Book Co., 1988. p. 649-67.
- Lang H, Schlitt HJ, et al. Surgery in immunosuppressed patients with emergency or elective indications. *Chirurg* 1997; 68 (7): 675-80.

Soporte hemoterápico en el paciente inmunodeprimido

A. MORA CASADO, L. LLORENTE PÉREZ, A. VILLEGAS MARTÍNEZ

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

El paciente tumoral es uno de los receptores habituales de hemoderivados de un banco de sangre. Esto es debido a múltiples causas, entre las que destacan la patología de base, la infiltración medular, los fenómenos hemorrágicos y, sobre todo, el tratamiento citostático empleado. Dicho tratamiento, que suele ser en la mayoría de los casos mielosupresor, puede llegar a ser mieloablativo, como sucede en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, y sin el soporte de los diferentes componentes sanguíneos no sería factible la recuperación medular. En este capítulo veremos como el estado de inmunosupresión que presentan estos pacientes les hace especialmente vulnerables a los efectos secundarios de la transfusión sanguínea, así como se detallarán los medios empleados por la moderna medicina transfusional para reducir al máximo su incidencia.

PALABRAS CLAVE: Hemoterapia. Inmunosupresión. Transfusión. Concentrado de hematíes. Concentrado de plaquetas. Plasma fresco congelado. Crioprecipitado. Refractoriedad de plaquetaria. Leucorreducción. Irradiación de hemoderivados. Efectos adversos transfusionales. Eritropoyetina. Trombopoyetina.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la medicina transfusional ha contribuido en gran medida al desarrollo de estrategias terapéuticas nuevas para el tratamiento de los pacientes onco-hematológicos. Los grandes avances que se están consiguiendo en el tratamiento de los procesos tumorales se apoyan de manera muy directa en el soporte transfusional que requieren estos pacientes (1). Dicho soporte se basa tanto en los componentes sanguíneos tradicionales, (como hematíes, plaque-

ABSTRACT

Cancer patients are common users of blood products from a blood bank. This is because of multiple causes, with those particularly relevant including underlying condition, marrow infiltration, bleeding episodes, and above all cytostatic therapy regimen. Such therapy, which is myelosuppressing in nature in most cases, may become even myeloablative, as is the case with hematopoietic stem cell transplantations, and marrow recovery would not be feasible in the absence of hemotherapeutic support. In this chapter we shall see how the immunosuppressed status of these patients renders them particularly vulnerable to side effects associated with blood transfusion, and the means used by today's transfusional medicine to maximally reduce their incidence will be covered in detail.

KEY WORDS: Hemotherapy. Immunosuppression. Transfusion. Red blood cell concentrate. Platelet concentrate. Fresh frozen plasma. Cryoprecipitate. Platelet refractoriness. Leukoreduction. Blood product irradiation. Transfusion-related adverse effects. Erythropoietin. Thrombopoietin.

tas, plasma fresco congelado, fibrinógeno, etc.), así como en la posibilidad de criopreservar progenitores hematopoyéticos de sangre periférica para rescatar la producción medular adecuada tras una quimioterapia mieloablativa que sin dicho soporte sería prácticamente letal.

El paciente onco-hematológico es especialmente susceptible a los efectos adversos transfusionales debido a que presenta una inmunodepresión causada tanto por su enfermedad de base como por la toxicidad de los antineoplásicos administrados (2).

Por otro lado, el soporte hemoterápico necesario puede ser prolongado en el tiempo produciendo en estos pacientes politransfundidos el desarrollo de aloinmunizaciones tanto eritrocitarias como plaquetarias que pueden dificultar la elección de hemoderivados en el banco de sangre, provocar reacciones febriles no hemolíticas que no son graves pero incomodan en gran medida al paciente, producir reacciones anafiláticas de mayor gravedad, sobrecarga férrica a largo plazo, etc. Estas complicaciones serán estudiadas con más detalle en este capítulo.

Por tanto, aún siendo imprescindible en el tratamiento de muchos procesos tumorales, la medicina transfusional es una práctica no exenta de riesgos que debe guiarse en todo momento según unas indicaciones precisas tanto en las situaciones clínicas diarias como en el manejo y gestión de los hemoderivados por parte del banco de sangre. En este capítulo se detallan los riesgos de la hemoterapia en los pacientes inmunocomprometidos, así como las estrategias a desarrollar en cada caso. Se contempla por separado cada componente sanguíneo a utilizar y los problemas que puede ocasionar en los pacientes onco-hematológicos.

También veremos que cada vez hay mayor consenso en emplear hemoderivados pobres en leucocitos para evitar algunos de los efectos secundarios indeseables de la transfusión. Asimismo se estudiarán los casos en que se aconseja la irradiación de hemocomponentes.

Por último se comentará el avance en el empleo de las alternativas y apoyos a la transfusión sanguínea que han producido una auténtica revolución en el manejo de las citopenias ocasionadas por los tratamientos antitumorales de estos pacientes, como son los factores de crecimiento hematopoyéticos, que ayudan a una recuperación medular más precoz acortando el tiempo de aislamiento y reduciendo, por tanto, los requerimientos transfusionales en el paciente inmunocomprometido.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS GENERALES

Debido al estado de inmunocompromiso que presentan los pacientes neoplásicos, los riesgos inherentes a la transfusión sanguínea son mayores y, por tanto, se deben seguir unos principios generales de administración de hemoderivados (3). Dichos principios se pueden resumir en los siguientes puntos:

—Toda transfusión conlleva un riesgo potencial en sí misma por lo que sólo debe indicarse cuando sea estrictamente necesaria y no existan alternativas o estas no consigan el efecto deseado. Por tanto, *toda transfusión que no está indicada está contraindicada*.

—Se considerará siempre en primer lugar la alternativa a la transfusión sanguínea en caso de que sea posible (tratamiento de los déficits de ácido fólico, vitamina B12, hierro, eritropoyetina, etc.).

—Se debe evitar seguir reglas rígidas en cuanto a cifras de sangre periférica para transfundir de forma automática. Siempre debe primar la situación clínica del paciente.

—Se empleará el componente sanguíneo necesario en cada caso y a la dosis precisa según la sintomatología o el riesgo clínico.

—El banco de sangre adoptará las medidas oportunas para evitar la exposición a un gran número de donantes considerando los productos de donante único (por ej.: plaquetoféresis programadas).

—Se dispondrá de una normativa escrita acerca de las indicaciones transfusionales de estos pacientes que será revisada periódicamente.

—El banco de sangre dispondrá de registros en los que conste la historia transfusional de los pacientes y deberá existir una normativa escrita acerca de los casos en los que es necesario un fenotipaje de hematíes del receptor con el fin de elegir el hemoderivado de mayor compatibilidad.

TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES

CAUSAS DE ANEMIA EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

A pesar de que la anemia del paciente oncológico suele ser de origen multifactorial (déficits vitamínicos, hemorragia, anemia inflamatoria de proceso crónico, infiltración medular por el tumor, etc.), la causa principal más habitual es el *tratamiento citostático*. El efecto anemizante de los citostáticos es muy variable y puede aparecer al cabo de un periodo de pocos días a varios meses y su acción puede ser progresiva a medida que aumenta el número de ciclos.

Aunque descrita con el empleo de prácticamente todos los antineoplásicos, los que producen anemia con mayor frecuencia son los derivados del platino (4), a causa de diferentes mecanismos (nefrotoxicidad con disminución de la secreción de eritropoyetina, anemia hemolítica, toxicidad medular directa).

La *radioterapia* puede producir mielosupresión cuando se aplica principalmente en áreas hematopoyéticas como el esqueleto axial y se considera más lesiva cuanto mayor es el campo de aplicación. Igualmente puede producir descenso en la producción de eritropoyetina por lesión renal cuando se aplica en la zona abdominal. Algunos autores (5) afirman que la hipoxia podría aumentar la radiorresistencia de los tumores y que el tratamiento previo de la anemia pudiera mejorar la respuesta terapéutica.

En el paciente tumoral pueden aparecer situaciones llamadas "*de consumo*" que contribuyen al estado anémico. Se trata de determinados procesos concomitantes como hemorragias (por cistitis hemorrágica, mucositis del tubo digestivo, por trombopenia central o periférica debida a refractariedad a la transfusión plaquetaria, como se verá más adelante, etc). Entre otras causas de consumo destacan el estado séptico, la coagulación intravascular diseminada, la hepatoesplenomegalia, situaciones de microangiopatía, etc., que pueden complicar la situación clínica del paciente e incrementar los requerimientos transfusionales.

INDICACIONES PARA LA TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES

Los síntomas debidos a la anemia por falta de hemoglobina (Hb) son diversos y dependen de deter-

minados factores implicados en el transporte de oxígeno (O_2) y la oxigenación tisular. Estos factores son principalmente la cifra de Hb, saturación de O_2 y distribución del flujo sanguíneo de cada órgano según sus necesidades. Cuando desciende la cifra de Hb, el organismo pone en marcha unos mecanismos compensatorios para mantener la oxigenación tisular (aumento del gasto cardíaco y del flujo coronario, incremento de la extracción de O_2 tisular, etc.). Esta respuesta depende en gran medida del ritmo de instauración de la anemia, por lo que para establecer las indicaciones de la transfusión de hematíes (6) debemos considerar dos situaciones:

—*Anemia aguda sintomática*, debida principalmente a dos causas:

- Por pérdida hemorrágica, en la que habrá que considerar la velocidad de instauración y el volumen perdido.
- Por proceso hemolítico agudo, que requiere diagnóstico y tratamiento del proceso de base.

—*Anemia crónica*, que generalmente en estos pacientes es multifactorial (por la neoplasia, el tratamiento, déficits vitamínicos y de absorción, etc.) y que requiere una cuidadosa valoración individual para decidir el momento de emplear el soporte con hemoderivados.

RENDIMIENTO Y DOSIS DE CH

El hemoderivado empleado para la corrección de la anemia es el concentrado de hematíes (CH). El CH estándar es la suspensión de hematíes obtenida tras la centrifugación y retirada del plasma de una unidad de 450 ml de sangre total. Se conserva a 4 °C durante 35 ó 42 días según la sustancia conservante empleada. Debe contener una cantidad de hemoglobina (Hb) de 45 g/unidad en un volumen de 250-350 ml, con hematocrito de 60-80%.

La dosis adecuada de CH para un determinado paciente es aquella que corrige los síntomas de la hipoxia. Se calcula que la administración de un CH en un adulto eleva la cifra de Hb en 1-1,5 g/l y el Htc 2-3%. Si el rendimiento es menor se debe descartar hemólisis (mecánica, inmune, química), pérdidas hemorrágicas, hipersplenismo u otros factores de consumo.

Actualmente, la indicación de CH no se debe hacer de forma rutinaria (p. ej.: 2 CH siempre para un adulto, cantidad fija para cada intervención, etc.), sino que se valorará cada unidad, los datos del paciente (edad, neoplasia, tratamiento), situación clínica, y *se utilizará la cantidad mínima para la corrección de los síntomas*. Incluso algunos autores hablan de dosis en ml/kg de peso (3).

Por todo lo dicho anteriormente, aunque no se deben dar cifras concretas, en general se recomienda mantener la Hb por encima de 9-10 g/dl para lograr un buen estado general, sobre todo en pacientes agudos (leucemia aguda, trasplante de progenitores hematopoyéticos, etc.). En caso de pacientes crónicos con politransfusión y buena tolerancia a la anemia (síndromes mielodisplásicos, mieloproliferativos, etc.) se puede mantener la Hb en torno a 7-9 g/dl.

TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Gracias a la posibilidad de administrar concentrados de plaquetas, el pronóstico de los pacientes oncológicos ha mejorado considerablemente en los últimos años. Tanto es así que los concentrados de plaquetas son el principal componente hemoterápico utilizado en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos debido al acondicionamiento mieloablatoivo.

INDICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

La transfusión de plaquetas tiene dos indicaciones diferentes según el caso: la de razón profiláctica y la de causa terapéutica (7).

—*Profiláctica*: el uso profiláctico de las transfusiones de plaquetas se reserva para toda aquella trombopenia de causa medular (central) de la que no se prevé recuperación a corto plazo de modo espontáneo o por otros medios terapéuticos. No está establecida totalmente la cifra inferior límite para la transfusión de plaquetas profiláctica. En muchos centros se emplea la cifra de $20 \times 10^9/l$, aunque en diversos trabajos se tiende a reducir esta cifra sin por ello haber constatado una mayor incidencia de diátesis hemorrágica (8). Ya desde 1998, en un estudio del *Transfusión Practice Committee de la American Association of Blood Banks* (9), se observó una gran heterogeneidad en la práctica transfusional de plaquetas: del 70% que realizaban transfusión profiláctica, un 60 empleaba la cifra de $20 \times 10^9/l$ para decidir la transfusión, el 20% consideraban una cifra mayor, y el 20 una cifra menor.

En la práctica clínica diaria, viene siendo cada vez más frecuente considerar otros factores asociados a la hora de decidir la transfusión de plaquetas, como son el tipo de neoplasia (en la leucemia aguda promielocítica, por ejemplo, los diferentes protocolos de tratamiento establecen la cifra de $50 \times 10^9/l$ para mantener un adecuado nivel hemostático), la coexistencia de situaciones como infección, hemorragia, coagulopatías asociadas, o tratamiento con fármacos que interfieran con la actividad plaquetaria. Todo ello puede hacer necesaria la transfusión de plaquetas a pesar de una cifra mayor de $20 \times 10^9/l$.

Por otro lado, múltiples estudios refuerzan la idea de que en ausencia de tales factores agravantes no existe especial incremento de eventos hemorrágicos mientras la cifra plaquetaria no descienda por debajo de $10 \times 10^9/l$ e incluso 5×10^9 (10,11). No obstante esta cifra resulta más difícil de considerar dado el margen de fiabilidad tan estrecho para los aparatos contadores actuales.

En general se podrían considerar los siguientes niveles para indicar la transfusión profiláctica de plaquetas:

—*Trombopenia grave menor de $10 \times 10^9/l$* : transfundir profilácticamente independientemente de que existan factores de consumo asociados.

—*Trombopenia moderada menor de $20 \times 10^9/l$* : transfundir profilácticamente sólo si existen factores asociados de hiperconsumo o ineficacia transfusional previa.

—*Trombopenia leve menor de 50 x 10⁹/l*: sólo transfundir profilácticamente si se va a realizar un procedimiento quirúrgico o maniobra invasiva (biopsia, broncoscopia, catéter central, etc.).

—*Terapéutica*: en caso de hemorragia mayor (SNC, gastrointestinal, genitourinaria, pulmonar, etc.) debida a trombopenia menor de 50 x 10⁹/l. En general, no se consideran clínicamente significativas las manifestaciones hemorrágicas cutáneomucosas (equimosis, petequias, etc.), salvo las asociadas a situaciones de hemorragia mayor o cuando sean manifestaciones de procesos de hiperconsumo que requieran transfusión profiláctica, como los referidos en el apartado anterior.

TIPOS DE PREPARACIONES DE PLAQUETAS

La cantidad de concentrados de plaquetas (CP) a transfundir depende de la fuente de obtención de los mismos:

—*CP obtenidos de aféresis*: es el producto obtenido de un solo donante durante el procedimiento de plaquetoféresis por medio de separadores celulares. El volumen suele ser de unos 300 ml. La cifra de plaquetas que contiene suele figurar en cada bolsa y está en torno a 3-5 x 10¹¹. Se transfunde un concentrado de aféresis en cada acto transfusional. Equivale a una mezcla de 6 a 9 unidades de plaquetas estándar.

El número de leucocitos y hematíes en el producto suele ser muy escaso, y su empleo se indica, como se detallará más adelante, en los casos de pacientes con refractariedad por aloinmunización a anticuerpos HLA y cuando se desea evitar la exposición del receptor a múltiples donantes.

—*CP obtenidos de unidades de sangre total estándar*: es el concentrado de plaquetas obtenido de una bolsa de sangre de donante. El volumen suele oscilar de 50 a 70 ml. Cada unidad contiene 0,5-0,6 x 10¹¹ plaquetas, por lo que en cada transfusión se emplean de 5 a 7 unidades. Se suele indicar como dosis 1 unidad por cada 10 kg de peso del receptor.

RENDIMIENTO DE LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

La frecuencia de la administración está de acuerdo con la indicación clínica. El rendimiento del CP, además del cese de la hemorragia en caso de que exista, se mide por el incremento de la cifra de plaquetas posttransfusión, que depende del recuento previo, unidades transfundidas, superficie corporal del receptor. Existen diversas fórmulas (12) pero una de las más utilizadas es el incremento de conteo corregido (CCI):

$$\text{CCI} = \frac{\text{N}^\circ \text{ plaq. pretransfusional} \times \text{N}^\circ \text{ plaq. posttransfusional} \times \text{sup. corporal (m}^2\text{)}}{\text{N}^\circ \text{ plaq. transfundidas} \times 10^{11}}$$

El incremento esperado en pacientes con transfusión profiláctica, con dosificación correcta de CP y ABO

compatible es de 10-20 x 10¹¹/l. Rendimientos menores pueden observarse en casos de hiperconsumo.

El incremento debe medirse a la hora y a las 24 horas posttransfusión. En casos de rendimiento menor de 7 x 10¹¹/l en más de dos transfusiones seguidas se considera que existe refractariedad.

En los casos de bajo rendimiento a la hora se sospechará destrucción inmune mientras que un rendimiento adecuado a la hora y no duradero a las 24 horas indica consumo, administración de antibióticos, esplenomegalia, etc.

REFRACTARIEDAD A LA TRANSFUSIÓN PLAQUETARIA

Como se ha dicho antes, la refractariedad se define como el fallo en el incremento del número de plaquetas después de dos transfusiones de plaquetas con CP de calidad comprobada y ABO compatibles.

La refractariedad a la transfusión de plaquetas puede ser de causa inmune o no inmune:

—*Refractariedad de causa inmune*: debida a la presencia de anticuerpos antiplaquetas en ausencia de factores de hiperconsumo. Las repetidas transfusiones de plaquetas pueden generar aloinmunización a antígenos del sistema HLA u otros antígenos específicos plaquetarios. Se observa en el 50-60% de los pacientes politransfundidos de plaquetas.

—*Refractariedad de causa no inmune*: sospechar cuando existe falta de rendimiento sin presencia de anticuerpos antiplaquetarios. Investigar otras causas como esplenomegalia, coagulación intravascular o microangiopatía trombótica, sangrado activo importante, mucositis (cavidad oral, microhemorragia intestinal o vesical), antibióticos (sobre todo anfotericina B), fiebre o infección activa y otros factores relacionados con trasplante de progenitores hematopoyéticos (EICH, enfermedad veno-oclusiva).

En ocasiones el mecanismo es mixto y a una aloinmunización se añaden factores clínicos de hiperconsumo.

En cuanto al manejo de la refractariedad de la transfusión plaquetaria, si se sospecha origen inmunológico (13), se pueden utilizar plaquetas de donante único, HLA compatible con el enfermo, generalmente familiar o bien de un panel de donantes tipados.

Cuando no haya evidencia de la causa de la refractariedad, o no haya facilidad para tipar HLA o localizar donantes tipificados, se pueden recomendar regímenes de hipertransfusión (aumentar el número de unidades de plaquetas transfundidas y hacerlo con mayor frecuencia, cada 6, 8 y 12 horas), sobre todo cuando exista sangrado activo.

TRANSFUSIÓN DE PLASMA FRESCO CONGELADO

A pesar de su amplia utilización, el plasma fresco congelado (PFC) es el hemoderivado que tiene menos indicaciones establecidas. Se obtiene a partir de la donación sanguínea una vez retirados los elementos formes.

Se congela a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un plazo inferior a las 6 horas tras la donación, de tal manera que garantice 0,7 UI/ml de factor VIII. Para transfundirlo se descongela en un baño a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Debe usarse tan pronto como sea posible pues va perdiendo eficacia de los factores lábiles de la coagulación.

Contiene fundamentalmente agua y proteínas plasmáticas en concentración similar a la del plasma humano: albúmina, inmunoglobulinas y factores de la coagulación. El volumen habitual es de 200-260 ml.

Desde 1998 es obligatorio en España emplear determinados métodos para reducir el riesgo de transmisión de infecciones virales a través del plasma, como son:

—*Plasma fresco cuarentenado*: plasma de la donación previa recuperado en la siguiente donación de un donante habitual seronegativo.

—*Plasma fresco inactivado*: con un método homologado, como el azul de metileno. Tiene una discreta pérdida de efectividad en la actividad de los factores de la coagulación.

INDICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN DE PFC

Existen numerosas guías de indicaciones de transfusión de PFC. En general se suele indicar según alteraciones analíticas de coagulación:

—Tiempo de protrombina con INR $> 1,5$.

—APTT: $> 1,5$ veces el control.

—Fibrinógeno: $< 100\text{ mg/dl}$ (aunque en este caso se aconseja la administración de este hemoderivado).

Las principales indicaciones para un paciente neoplásico serían:

—Hemorragia por déficit de factores de la coagulación:

- Coagulación intravascular diseminada.
- Hepatopatías graves.
- Transfusión masiva de CH con coagulopatía secundaria.

—Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).

El PFC nunca se debe usar como expansor del plasma ni como suplemento nutricional.

TRANSFUSIÓN DE CRIOPRECIPITADO

Es el producto que se obtiene a partir de la congelación del plasma a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y su descongelación lenta a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. De esta manera la mayor parte del plasma vuelve al estado líquido permaneciendo en estado sólido las proteínas precipitables por el frío en las siguientes cantidades:

—Factor VIII: 80-120 u.

—Factor XIII: 30% del original.

—Fibrinógeno: 100-300 mg.

Su principal indicación es el aporte de fibrinógeno en los casos de deficiencia de este factor (CID, tratamientos con L-asparaginasa), aunque se dispone de concentrados de fibrinógeno comerciales de mayor bioseguridad al estar pasteurizados. La dosis habitual de crioprecipitado es una unidad por cada 10 kg de peso.

TRANSFUSIÓN DE GRANULOCITOS

La disponibilidad de factores de crecimiento hemopoyéticos específicos para granulocitos (G-CSF) ha hecho retomar el interés que en la década de los 70 existió para el empleo de estos hemoderivados en pacientes neutropénicos. Por entonces, las transfusiones de granulocitos eran muy tóxicas y los niveles deseados para transfundir una cantidad válida eran muy difíciles de obtener.

Con el empleo de G-CSF solo o asociado a corticoides se pueden elevar los granulocitos en sangre periférica en los donantes sanos a cifras entre $30\text{-}40 \times 10^9/\text{l}$ (14).

Mediante el procedimiento de leucaféresis se pueden obtener de estos donantes unos concentrados con unas cifras medias de $4\text{ a }10^{11}$ polimorfonucleares por unidad (15). Deben ser transfundidos en las primeras 24 horas.

Para mantener una viabilidad adecuada su almacenamiento requiere además de anticoagulación (ACD o CPD), adición de albúmina al medio y conservación a temperatura ambiente y agitación.

Las indicaciones serían casos de pacientes neutropénicos severos con infección fúngica confirmada y sin respuesta al tratamiento adecuado (16). En la actualidad se están comenzando a conocer algunos resultados de los estudios clínicos aleatorizados que se están llevando a cabo con este tipo de soporte transfusional (17). Por otro lado, esta práctica tiene el inconveniente de que es necesario disponer de donantes familiares compatibles. Además, se está constatando una mayor efectividad y menor cantidad de efectos secundarios entre los nuevos antifúngicos.

RIESGOS DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Los riesgos asociados a la transfusión sanguínea vienen resumidos en la tabla I y se pueden/suelen presentar con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos que además se ven sometidos a amplio soporte transfusional.

Entre las reacciones adversas de mayor importancia destacan las que se describen a continuación:

—*Reacciones hemolíticas agudas*: suelen ocurrir en un escaso porcentaje de casos (0,016%), debido a un error en la compatibilidad ABO. Se produce una reacción entre el Ac del receptor (tipo IgM) y el Ag eritrocitario del donante, que provoca un cuadro muy grave de hemólisis intravascular. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, escalofríos, opresión retroesternal y dolor lumbar. En poco tiempo se puede instaurar una situación de shock con hipotensión, coagulación intravascular diseminada, hemoglobinuria y fracaso renal agudo.

El diagnóstico hematológico se basa en la presencia de datos de hemólisis. Ante la sospecha de este tipo de reacción se debe detener la transfusión inmediatamente y extraer muestras de sangre para determinar hemoglobina libre, test de Coombs y hemoglobinuria. Se envía-

TABLA I
REACCIONES ADVERSAS DE LA TRANSFUSIÓN

<i>Reacciones inmediatas (durante o en las siguientes 24 h postransfusión)</i>	
<i>Inmunes</i>	<i>No inmunes</i>
Reacción hemolítica aguda	Reacciones febriles
Reacciones relacionadas con plaquetas:	Sobrecarga circulatoria
Refractariedad	Hemólisis no inmune
Trombopenia aloinmune	Alteraciones metabólicas y térmicas
Reacciones alérgicas:	Reacciones hipotensivas
Urticaria	Reacciones retardadas
Anafilácticas	
Edema pulmonar no cardiogénico (TRALI)	
<i>Reacciones retardadas</i>	
Aloimmunización	Transmisión de enfermedades infecciosas:
Reacción hemolítica retardada	Virales (hepatitis B, C, HIV, CMV, parvovirus, etc.)
Púrpura postransfusional	Bacterianas, parasitarias, etc.
EICH asociada a transfusión	Hemosiderosis
	Immunomodulación

rán al banco de sangre junto con la bolsa implicada. Se monitorizará al paciente (TA, frecuencia cardiaca y diuresis horaria). Se evitará el fracaso renal asegurando una diuresis de al menos 100 ml/h, con sueroterapia, furosemida y, si fuera necesario, drogas vasoactivas y diálisis.

—*Reacciones hemolíticas retardadas*: la incompatibilidad debida a otros grupos sanguíneos no ABO son de tipo IgG y producen hemólisis de menor gravedad que no suele ser aguda y a veces pasa desapercibida hasta en un 35% de los casos. Se caracterizan por bajo rendimiento transfusional a los pocos días junto a fiebre y leve ictericia. Son grupos de riesgo los pacientes politransfundidos por exposición a múltiples antígenos eritrocitarios ajenos, lo que conlleva a presentar mayor riesgo de aloimmunización.

—*Reacciones febriles no hemolíticas*: ocurren hasta en un 7% de las transfusiones y se pueden deber a diferentes causas: Ac antiplaquetarios o antileucocitos y presencia de citoquinas (IL6, IL8, TNF, etc.) que son liberadas por los leucocitos presentes en los hemoderivados y acumulados durante su conservación (18). Se produce una elevación de la temperatura, a veces con malestar y tiritona. Se suspenderá la transfusión hasta descartar que no se trata de una reacción hemolítica y se administrarán antitérmicos. Una vez superado el cuadro, se puede reiniciar la transfusión de forma más lenta y con vigilancia periódica de las constantes. Estas reacciones son menos frecuentes en la actualidad gracias a la práctica de la desleucocitación universal de la sangre (19).

—*Reacciones alérgicas*: son frecuentes en pacientes politransfundidos, sobre todo con plaquetas y plasma. Se han implicado numerosas causas: hipersensibilidad inmediata con liberación de histamina, presencia de Ac anti IgA en casos de receptor con déficit de IgA que reacciona con la IgA del PFC del donante. Puede manifestarse clínicamente de las siguientes formas:

- Reacción urticariforme: prurito, habones, etc.

- Reacción anafiláctica grave: con producción de broncoespasmo, edema de laringe, shock.

En general, se debe detener la transfusión y administrar las medidas adecuadas según la gravedad del cuadro (oxígeno, antihistamínicos, broncodilatadores, adrenalina, etc.). En caso de reacción anafiláctica grave, como sucede en receptores con déficit de IgA, no se continuará con la transfusión del hemoderivado implicado.

—*Sobrecarga circulatoria*: la hipervolemia por transfusión puede producir insuficiencia cardiaca congestiva, sobre todo, en pacientes con función cardiaca reducida. La transfusión rápida de CH (más de 200 ml/hora) no permite la acomodación del estado cardiovascular del paciente. En caso de sospecha se debe detener la transfusión, administrar oxígeno y diuréticos, controlando frecuentemente tensión arterial, frecuencia cardiaca, diuresis y presión venosa central.

—*Coagulopatía*: en casos de transfusión masiva se puede observar coagulopatía por dilución de los factores de la coagulación y plaquetas, por lo que se debe prestar especial atención en estos casos a los síntomas hemorrágicos y a las pruebas de coagulación, e infundir PFC y/o CP según vayan siendo necesarios (las reglas fijas de transfusión de 10-20 ml de PFC por cada dos CH o transfusión de un CP por cada 3-4 CH deben ser abandonadas).

—*Hipotermia*: la infusión rápida de hemoderivados a baja temperatura puede producir hipotermia severa (32-35 °C). Aparecen arritmias, acidosis metabólica, alteraciones de la coagulación, vasoconstricción periférica y defectos de perfusión tisular. Para su tratamiento, se calentarán todos los fluidos intravenosos que reciba el paciente con aparatos adecuados, así como se mantendrá una temperatura ambiente cálida.

—*Alteraciones metabólicas*: se producen por alteraciones celulares y de los medios de conservación debido al almacenamiento de los hemoderivados. Los efectos

metabólicos observados con mayor frecuencia son:

- *Hiperpotasemia*: la concentración de K⁺ en la sangre conservada va aumentando a lo largo del tiempo y puede llegar a 75 mEq en una unidad próxima a caducar. Tiene especial repercusión en pacientes con insuficiencia renal y puede ser necesario administrar suero glucosado al 10%, insulina, administración de resinas o hemodiálisis en los casos más graves.

- *Hipocalcemia*: debida a la acción del citrato infundido con los CH que produce quelación del calcio y puede desencadenar arritmias y tetania. En transfusiones a ritmo normal el citrato es metabolizado por vía hepática y se contrarresta por la liberación de calcio endógeno por la paratohormona. Pero en caso de transfusiones rápidas o en insuficiencia hepática no puede actuar este mecanismo compensador. En estos casos, se debe considerar la administración de gluconato cálcico al 10% intravenoso.

—*Edema pulmonar no cardiogénico (TRALI)*: se trata de un cuadro grave de insuficiencia respiratoria aguda que se suele producir bruscamente tras el inicio de la transfusión (20). No está aclarada totalmente su etiología, aunque se supone debido a la presencia de Ac antileucocitarios aglutinantes en el plasma del donante contra Ag del receptor, con capacidad de activar el complemento. Se produce secuestro de los neutrófilos del paciente en el lecho pulmonar y liberación de citoquinas que provocan edema pulmonar y daño tisular.

Se debe detener inmediatamente la transfusión, descartar causas cardiogénicas de edema y realizar un tratamiento de soporte con monitorización del paciente.

Se estudiará la presencia de Ac antileucocitarios en el donante frente a Ag leucocitarios del receptor. Estos Ac son frecuentes en mujeres multíparas, por lo que se ha llegado a plantear su exclusión como donantes de PFC o CP. En cualquier caso, un donante involucrado en un cuadro de edema pulmonar no cardiogénico debe ser eliminado como donante en el futuro (21).

—*Púrpura posttransfusional*: se trata de un efecto adverso poco frecuente en el que aparece una trombopenia de 7 a 10 días después de una transfusión de cualquier hemoderivado. Se debe a destrucción plaquetaria por mecanismo inmunoperiférico todavía no bien aclarado. Se ha observado que son pacientes negativos para el Ag plaquetar HPA-1^a que presentan el aloanticuerpo frente a esta Ag. Suelen ser pacientes politransfundidos así como mujeres multíparas. Se considerará tratamiento con esteroides, gammaglobulina intravenosa a alta dosis y transfusión de componentes carentes del Ag.

—*Enfermedad injerto contra huésped posttransfusional*: se trata de una reacción de los linfocitos T del donante que injertan en el receptor y producen citoquinas capaces de lesionar diferentes órganos como la piel, hígado, intestino y células hematopoyéticas (22). Es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos y puede aparecer de 2 a 30 días después de la transfusión. El cuadro comienza con fiebre elevada, rash máculo-papular que puede evolucionar a ampolloso, diarrea sanguinolenta, vómitos y alteraciones hepáticas.

Se hará diagnóstico diferencial con reacciones alérgicas, medicamentosas o complicaciones de la neoplasia

de base. No existe tratamiento específico y se han administrado inmunosupresores, corticoides, gammaglobulina antitumoral, etc. La profilaxis consiste en el empleo de hemoderivados irradiados en los casos en que están indicados, que se detallarán más adelante.

—*Sobrecarga férrica*: cada ml de CH contiene 1 mg de hierro, por lo que un CH estándar contiene unos 200 mg. Los pacientes con enfermedades oncohematológicas que precisan soporte transfusional frecuente sufren una sobrecarga de hierro que se acumula primero en el sistema retículo-endotelial y posteriormente en las células parenquimatosas, llegando a producir a largo plazo un cuadro de hemosiderosis.

Se aconseja realizar en estos pacientes un seguimiento del índice de saturación de la transferrina y de la ferritina para adoptar las medidas adecuadas según la gravedad del caso (administración de quelantes del hierro como desferroxamina (23), sangrías periódicas en pacientes adecuados y con la neoplasia en remisión, etc.).

—*Transmisión de enfermedades infecciosas*: a pesar de los continuos avances en los métodos de detección de patógenos vehiculados por la sangre, siempre existe un riesgo mínimo de transmisión de agentes infecciosos. Los esfuerzos actuales se encaminan a acortar el “periodo ventana” con nuevos tests (como las técnicas de biología molecular o test de ácidos nucleicos para los virus de la hepatitis C y HIV) y nuevas legislaciones que abarcan todo el proceso de donación, estudio y procesamiento de los hemoderivados, incluidas técnicas de inactivación viral.

Asimismo, el temor a nuevos patógenos emergentes (enfermedad de Chagas, virus del Nilo occidental, etc.) debido a los cada vez más frecuentes movimientos migratorios, contribuyen a una mayor complejidad en relación a la seguridad transfusional.

En cuanto a los patógenos virales de mayor morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos destaca el citomegalovirus (CMV) por su prevalencia en donantes (de un 50 a 80% según población y edad) (24). Se aconseja selección de donantes seronegativos para CMV, empleo de filtros con alta capacidad de leucorreducción o la irradiación gamma de los hemoderivados.

En la tabla II se refleja el índice de riesgo actual para la transmisión de infecciones y demás efectos adversos transfusionales.

—*Efecto inmunomodulador de la transfusión sanguínea*: actualmente se está investigando acerca de la posibilidad de que la transfusión sanguínea pueda inducir un efecto inmunosupresor en el receptor con inducción de tolerancia para antígenos propios y extraños (25). Este efecto que parece beneficioso en algunos procesos (enfermedad de Crohn, trasplantados renales, etc.) es nocivo en el caso de enfermos tumorales pues parece que produce mayor tasa de recaídas observadas en cánceres de mama, pulmón, hipernefoma, útero, próstata, colon y otros, aunque los resultados de los estudios actuales no son todavía concluyentes.

También se ha intentado comprobar una mayor frecuencia de infecciones bacterianas postoperatorias en pacientes transfundidos y una diseminación viral rápida en los pacientes con infecciones virales previas, pero los

TABLA II
ÍNDICES DE RIESGO DE EFECTOS ADVERSOS
TRANSFUSIONALES

<i>Efecto adverso</i>	<i>Índice de riesgo</i>
Reacción hemolítica mortal	1/600.000
Distrés respiratorio del adulto	1/500.000
Shock anafiláctico	1/500.000
VIH	1/500.000
VHC	1/300.000
HTLV-I y II	1/200.000
Anafilaxia por anti-IgA	1/100.000
VHB	1/63.000
Error técnico	1/12.000
Reacción hemolítica	1/5.000
Infección bacteriana	1/2.500
Reacción alérgica menor	1/100
EICH	Raro
Inmunosupresión	Desconocido
Priones	Desconocido

resultados no son reproducibles entre los diferentes estudios (26).

LEUCORREDUCCIÓN DE HEMODERIVADOS

Los leucocitos residuales presentes en los componentes sanguíneos oscilan entre un 5×10^7 de una unidad de plaquetas aleatoria hasta un 10^9 en un concentrado de hematies. Su presencia está implicada en numerosos efectos adversos de la transfusión, como son los siguientes:

—La mayoría de las reacciones febriles no hemolíticas, producidas por la presencia de leucocitos del donante o por citoquinas liberadas por ellos durante la conservación de la sangre.

—La aloinmunización frente a antígenos HLA que podría ser responsable de refractariedad a transfusiones de plaquetas y rechazo de órganos y tejidos trasplantados.

—Transmisión de enfermedades infecciosas por ciertos virus, como el CMV, causa de gran morbimortalidad en inmunodeprimidos, VEB, HTLV-I/II, HHV-6, HHV-8, que son intraleucocitarios. Los leucocitos también pueden contener bacterias y liberarlas durante la conservación, causando contaminación bacteriana, así como posibilidad de transmisión de priones (Creutzfeld-Jakob).

—Otro posible efecto, no totalmente demostrado, es la inmunomodulación del sistema inmune del receptor, disminuyendo su capacidad de respuesta en el control de la recidiva tumoral.

—Producción de la EICH.

La cifra de leucocitos mínima para evitar estos efectos adversos no está claramente demostrada (27). En la actualidad la leucorreducción universal es obligatoria en España para todos los componentes celulares, y se realiza en todos los centros de transfusión inmediatamente tras haberse obtenido la sangre del donante.

IRRADIACIÓN DE HEMODERIVADOS

La irradiación de hemoderivados se emplea para prevenir la enfermedad injerto contra huésped asociada a la transfusión (EICH-AT) con el fin de inactivar los linfocitos T del donante que prenden y proliferan en el receptor, provocando lesión celular mediada por células NK (28). Esta alteración es frecuente en pacientes inmunodeprimidos.

Se ha establecido la dosis de 25 Gy como irradiación óptima para conseguir inactivar los linfocitos del donante con capacidad mitótica. Los métodos de desleucocitación universales incluyendo los filtros de última generación, no evitan completamente esta complicación.

Entre los efectos adversos de la irradiación se encuentran la disminución del rendimiento transfusional, por lo que se les da una caducidad de 28 días, y el incremento de K+ que tiene repercusión en pacientes con insuficiencia renal. En la tabla III se muestran las indicaciones de los hemoderivados radiados, según la Asociación Americana de Bancos de Sangre. Los nuevos estándares de esta asociación indican que todos los componentes procedentes de familiares del receptor han de ser irradiados.

ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

Debido al riesgo residual de efectos adversos, siempre presente en toda transfusión sanguínea, se han emprendido diferentes líneas de estudio para reducir al mínimo la transfusión de hemoderivados, que se describen a continuación.

TABLA III
INDICACIÓN DE HEMODERIVADOS RADIADOS

<i>Indicación absoluta (riesgo de EICH-AT bien definido)</i>	<i>Indicación relativa (riesgo de EICH-AT no definido o en revisión)</i>
Receptores de TMO alogénico y autólogo	Recién nacidos prematuros
Síndromes de inmunodeficiencias congénitas	Procesos oncohematológicos (excepto enfermedad de Hodgkin)
Receptores de trasplantes de órganos sólidos	Transfusión intrauterina
Enfermedad de Hodgkin	Infección VIH
Transfusión de familiares	Tratamientos con fludarabina

ERITROPOYETINA (EPO)

La EPO es esencial para la maduración de la serie eritroide. Se produce en las células peritubulares renales a través del estímulo de la hipoxia. La hiperoxia y la viscosidad inhiben su producción.

La eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) se ha empleado sobre todo para el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal, pero también se está utilizando con buenos resultados en el tratamiento de la anemia asociada a diversas neoplasias, como linfomas, mielomas y síndromes mielodisplásicos (29). Se ha observado un mayor efecto en pacientes con bajos niveles basales de EPO (por debajo de 200-500 mU/ml según estudios) y hemoglobina menor de 11 g/dl.

El signo más precoz de respuesta es un incremento en la cifra de reticulocitos observable a partir del tercer día.

Diversos estudios aleatorizados han mostrado su eficacia clínica comparado con placebo en el incremento de la cifra de hemoglobina, la reducción de los requerimientos transfusionales y la mejoría en la calidad de vida.

También se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la anemia asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos y en programas de autodonación y corrección de la anemia perioperatoria.

En la actualidad existen diversos protocolos y ensayos clínicos para el uso de la EPO en los pacientes onco-hematológicos. En general, la EPO alfa se emplea vía subcutánea a dosis de 10-20.000 U/día 3 veces por semana y se puede ir incrementando su dosis si no hay respuesta. Recientemente se está disponiendo de formulaciones con mayor vida media (Darbepoetin alfa) lo que posibilita su empleo semanal o cada más tiempo (30).

En general se realiza un periodo de prueba de cuatro semanas con reevaluaciones cada dos semanas.

Sólo se aconseja administrar suplementos orales de hierro en caso de ferritina < 40 mcg/l o índice de saturación de la transferrina < 20%, y a veces se debe asociar G-CSF (factor de crecimiento granulocítico).

En cuanto a los efectos secundarios, el más frecuente es la hipertensión, a veces con cefaleas y síndrome pseudogripal.

TROMBOPOYETINA (TPO)

Desde hace una década, la posibilidad de sintetizar el factor de crecimiento estimulador de la trombopoyesis, ha suscitado gran interés por su potencial efecto de reducir las transfusiones de plaquetas en pacientes onco-hematológicos. En la actualidad, se están ensayando dos moléculas recombinantes:

—*rHuTPO*, molécula completa, de secuencia idéntica a la nativa, con vida media de 20-40 horas. En un estudio se ha observado que produce un aumento de la cifra de plaquetas a partir del quinto día con pico en el día 12.

—*PEG-rHuMGDF* (factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos), molécula formada por los primeros 163 aminoácidos, y conjugada con polietilenglicol. Su desarrollo se está retrasando debido a la observación de formación de anticuerpos que provocan trombopenia hasta en un 8% de los pacientes.

En general, se está estudiando su eficacia en dos situaciones (31): para acortar el periodo de trombopenia en pacientes sometidos a quimioterapia o bien para incrementar la cifra de plaquetas en donantes sanos. En el primer caso se ha mostrado eficaz en pacientes con tumores sólidos, con trombopenias leves, no así en caso de neoplasias hematológicas en tratamiento con trasplante de progenitores hematopoyéticos, por una probable alteración de los receptores. En los donantes sanos de plaquetoféresis se han documentado buenas respuestas pero se ha observado en algunos casos la formación de anticuerpos antiplaquetarios antes mencionada.

Otros efectos secundarios observados en experimentos animales han sido una mayor incidencia de efectos trombóticos, estimulación del crecimiento tumoral e inducción a la mielofibrosis.

FÁRMACOS ÚTILES EN LA REDUCCIÓN DE PÉRDIDAS SANGUÍNEAS

Se han empleado algunos fármacos para reducir los requerimientos transfusionales, en los que destacan:

—*Desmopresina (DDAVP)*: es un derivado de la hormona antidiurética, que activa la hemostasia por los siguientes mecanismos:

- Induce la liberación de factor Von Willebrand del endotelio.
- Incrementa la adhesión plaquetaria al endotelio
- Aumenta los niveles de factor VIII.
- Aumenta los niveles plasmáticos de activador tisular del plasminógeno.

Se ha empleado, sobre todo, para reducir los requerimientos plaquetarios en pacientes hepatópatas y con insuficiencia renal. Como efectos secundarios produce hipertensión arterial, cefalea, náuseas. Desarrolla taquifilaxia con tratamientos repetidos.

—*Antifibrinolíticos (aprotinina, ácido tranexámico, ácido épsilon amino caproico)*: inhiben la fibrinólisis permitiendo que el coágulo permanezca más tiempo en el lugar de sangrado. Se han empleado también para reducir las transfusiones en las cirugías mayores. Los dos últimos se pueden emplear tópicamente con aplicaciones locales (gingivorragias, epistaxis).

SUSTITUTOS DE LOS HEMATÍES

Se han realizado estudios todavía en fase muy experimental acerca de soluciones artificiales portadoras de oxígeno. Los perfluorocarbonos y las soluciones artificiales de hemoglobina son compuestos en investigación que carecen por el momento de aplicación en onco-hematología.

CONCLUSIONES

Hemos visto que el soporte transfusional es un pilar fundamental en el manejo del paciente onco-hematológico. Tanto es así que su desarrollo ha ido parejo a las

mejores expectativas de supervivencia y calidad de vida de estos pacientes. Así pues, resulta imprescindible el papel de los bancos de sangre en el ejercicio de una hemoterapia de alta calidad. Y aunque no se ha conseguido eliminar por completo los riesgos derivados de la transfusión sanguínea, hoy en día podemos afirmar que nunca en la historia de la medicina se ha contado con un soporte transfusional tan eficaz y seguro como el que se realiza en la actualidad.

CORRESPONDENCIA:

A. Mora Casado
Servicio de Hematología
Hospital Clínico Universitario San Carlos
C/ Dr. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Santiago A, Villegas A, González FA. Soporte hemoterápico en el enfermo inmunodeprimido. *Revisiones en cáncer* 1999; 13 (6): 281-8.
- Alegre A, et al. Transfusión sanguínea en el paciente neoplásico y en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: Fernández Rañada JM, Alegre A, eds. *Terapia en oncohematología*. 3ª ed. 2004. p. 459-78.
- Barbolla L, Contreras E, Pujol MM. *Manual práctico de medicina transfusional*. Madrid: Acción médica eds, 2002.
- Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95: 1650.
- Dische S. Radiotherapy and anemia- the clinical experience. *Radiother Oncol* 1991; (Supl. 20): 35-40.
- British Committee for standards in Hematology. Blood transfusion task force. Guidelines for the clinical use of red cells transfusions. *Br J Hematol* 2001; 113: 24-31.
- Pisciotta PT, Benson K, Hume H, et al. Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practice in hematology and/or oncology patients. *Transfusion* 1995; 35: 498-502.
- Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cells recipients: 10.000 versus 20.000/mcl trigger. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8 (10): 569-76.
- Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 14ª ed. Arlington: American Association of Blood Banks, 1998.
- Strauss RG. Low dose prophylactic platelet transfusions : time for further study, but too early for routine clinical practice. *Transfusion* 2004; 44: 1680.
- Callow CR, Swindell R, Randall V, et al. The frequency of bleeding complications in patients with hematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Hematol* 2002; 118:677.
- AuBuchon JP, Herschel L, Roger J, et al. Preliminary validation of a new standard of efficacy for stored platelets. *Transfusion* 2004; 44: 36.
- Petz LD, Garraty G, Calhoun L, et al. Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion* 2000; 40: 1446.
- Stronceck Df, Yau YY, Oblitas J, et al. Administration of G-CSF plus dexamethasone produces greater granulocyte concentrate yields while causing no more donor toxicity than G-CSF alone. *Transfusion* 2001; 41: 1037.
- Joos K, Herzog R, Einsele H, et al. Characterization and functional analysis of granulocyte concentrates collected from donors after repeated G-CSF stimulation. *Transfusion* 2002; 42: 597.
- Bristol M, Chopra R. The role of granulocyte transfusions in neutropenic patients. *Br J Hematol* 2004; 127: 501.
- Safdar A, Hanna HA, Boktour M, et al. Impact of high dose of granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia: retrospective case-control analysis of 491 episodes of Candida species bloodstream infections. *Cancer* 2004; 101: 2859.
- Heddle NM, Klama L, Singer J, et al. The role of plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *N Eng J Med* 1994; 331: 625.
- King KE, Shirey RS, Thoman SK, et al. Universal leucoreduction decreases the incidence of febrile non hemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* 2004; 44: 25.
- Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 2004; 126: 249.
- Palfi M, Berg S, Ernerudh J, et al. A randomized controlled trial of transfusion related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001; 41: 317.
- Schoreder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Hematol* 2002; 117: 275.
- Jandl JH. *Transfusional iron overloading and chelation therapy*. Blood text book of Hematology, 2nd ed. Boston, 1996.
- Boeckh M, Leiserning W, Ridell SR, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cells transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 2003; 101 (2); 407-14.
- Klein HG. Immunologic aspects of blood transfusion. *Semin Oncol* 1994; 21 (Supl. 3): 16-20.
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001; 97: 1180.
- Dzick VH, Anderson JK, O Neil EM, et al. A prospective randomized clinical trial of universal WBC reduction. *Transfusion* 2002; 42: 1114.
- Moroff G, Luban NL. The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines. *Transfus Med Rev* 1997; 11 (1): 15-26.
- Alaez C, Alegre A, Blázquez C, et al. Recomendaciones para el uso de eritropoyetina recombinante humana en pacientes con neoplasias, basadas en un estudio de revisión sistemática de ensayos aleatorizados. *PDF. Prescripción de fármacos* 2002; 8: 58-62.
- Hedenus M, Adriansson M, San MJ, et al. Efficacy and safety of darbopietin alfa in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Hematol* 2003; 122: 394-403.
- Somlo G, Sniecinski I, der Veer, et al. Recombinant human thrombopoietin in combination With granulocyte colony stimulating factor enhances mobilization of peripheral blood progenitor cells, increased peripheral blood platelets concentration, and accelerates hematopoietic recovery following high-dose chemotherapy. *Blood* 1999; 93: 2798.

Infecciones virales en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

R. DE LA CÁMARA

Servicio de Hematología. Hospital de La Princesa. Madrid

RESUMEN

Las infecciones en general, y las víricas en particular, son las complicaciones más frecuentes del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La mejora en los resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de los últimos 20 años se ha debido fundamentalmente a las mejoras en la prevención de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y en el tratamiento de soporte. De entre las diversas infecciones víricas destacan las producidas por herpesvirus y por los virus respiratorios. El citomegalovirus (CMV) ha servido como modelo para desarrollar nuevas estrategias de prevención basadas en el tratamiento anticipado de la infección. Un aspecto de gran interés actualmente de las infecciones víricas es el desarrollo de los denominados efectos indirectos, muy claro para el caso del CMV y muy probable para las infecciones por virus respiratorios. Estos "efectos indirectos" consisten en la asociación de diversos eventos, incluidos la mortalidad, con la seropositividad y/o desarrollo de infección por el virus, pero no con el desarrollo de enfermedad por este virus. El impacto de estos efectos indirectos en cuanto a morbi-mortalidad puede ser claramente superior a la mortalidad ocasionada por el virus de forma directa. Esto plantea la necesidad de desarrollar nuevas estrategias de prevención. El desarrollo de nuevos antivirales es otro de los asuntos pendientes en relación a muchas de las infecciones víricas que afectan al receptor de TPH, pero particularmente para las producidas por adenovirus, virus respiratorio sincitial, parainfluenza y citomegalovirus.

PALABRAS CLAVE: Trasplante progenitores hematopoyético. Infección vírica. Herpesvirus. Virus respiratorios. Virus hepatotropos.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones en general, y las víricas en particular, son las complicaciones más frecuentes del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Probablemente no exista paciente que no sufra al menos una infección vírica en su curso postrasplante. Los herpesvirus siguen

ABSTRACT

Infection, particularly viral infection, is a common complication of hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). Improved results in hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) during the last 20 years have primarily resulted from improved prevention of graft-versus-host disease (GVHD) and improved support therapy. Herpesvirus and respiratory viruses stand out among the various viral infections in this setting. Cytomegalovirus (CMV) has served as a model in the development of new prevention strategies based on the early management of infection. A most interesting issue nowadays regarding viral infection is the development of the so-called indirect effects, pretty obvious for CMV and most likely for respiratory viral infection. Such "indirect effects" are an association of various events – including mortality – with seropositivity and/or the development of viral infection, but not with the development of viral disease. The impact of these indirect effects on morbidity and mortality may be clearly superior to mortality as directly resulting from the virus. This brings forward a need for the development of additional prevention strategies. Another pending issue is the development of new antiviral agents for a number of viral infections involving HPCT recipients, particularly those induced by adenoviruses, respiratory syncytial virus, parainfluenza, and cytomegalovirus.

KEY WORDS: Hematopoietic progenitor cell transplant. Viral infection. Herpesvirus. Respiratory viruses. Hepatotropic viruses.

causando la mayoría de las infecciones de importancia clínica en el TPH. Sin embargo, las infecciones por virus distintos a los herpesvirus están adquiriendo mayor importancia.

Conviene destacar que la mejora en los resultados del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de los últimos 20 años, se ha debido fundamentalmente a

las mejoras en el tratamiento de soporte y prevención de la enfermedad injerto contra huésped (EICH). La aparición de nuevas fuentes de progenitores y la modificación de los protocolos de acondicionamiento han sido avances con menor impacto en la supervivencia aunque indudablemente han ampliado la población de pacientes subsidiarias, de recibir estos tratamientos. De las medidas de soporte destacan las dirigidas a la prevención y manejo de las infecciones. Sin la llegada de nuevos métodos diagnósticos, mejores estrategias de prevención y antimicrobianos más efectivos, los avances en el campo del trasplante de las dos últimas décadas no hubieran sido posibles (1). Por ello, la correcta prevención y manejo de las complicaciones infecciosas constituyen uno de los pilares del tratamiento de soporte en los pacientes receptores de TPH.

Otro aspecto que ha adquirido gran relevancia en los últimos 5 años son los denominados efectos indirectos de las infecciones víricas, muy claro para el caso del CMV y muy probable para las infecciones por virus respiratorios. El impacto de infecciones víricas en el desarrollo de complicaciones como la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y en la mortalidad no relacionada directamente con el virus, son hechos turbadores que resaltan las complicadas relaciones entre inmunidad-infección-actividad antitumoral-supervivencia y la importancia de estas infecciones más allá de la producción de enfermedad por el propio virus (2,3).

La epidemiología e impacto clínico de las infecciones virales en los pacientes hematológicos ha cambiado sustancialmente con el paso del tiempo, en particular en los últimos 10 años. Entre estos cambios cabe destacar el aumento en frecuencia y espectro de las infecciones virales severas en poblaciones de pacientes en las que no eran habituales. Esto se debe fundamentalmente a la aparición de nuevos fármacos con importante poder inmunosupresor, como la fludarabina, el rituximab y el alemtuzumab (Campath-1H) (4,5), que han producido un importante aumento en la frecuencia y gravedad de las infecciones virales en diversas poblaciones de pacientes hematológicos, en particular en los afectos por síndromes linfoproliferativos (6,7). Estos y otros datos indican que la neumonía por CMV puede considerarse una infección emergente en pacientes no trasplantados. La mortalidad asociada a la neumonía (57%) es similar a la encontrada en los pacientes receptores de TPH. Por ello hay que incorporar al CMV dentro del diagnóstico diferencial de neumonía en estos pacientes. Complicaciones severas por este virus pueden verse en pacientes con leucemia aguda y crónica (en particular leucemia linfática crónica). El CMV ya no es sólo un virus de "los trasplantólogos" sino que tiene interés para todos los hematólogos clínicos.

En el presente trabajo se revisarán brevemente las principales infecciones víricas en los pacientes receptores de TPH (Tabla I), fundamentalmente las ocasionadas por herpesvirus y en especial el CMV. En algunas de ellas se remitirá a la revisión previamente publicada en esta revista para los aspectos que no han variado sustancialmente (8).

TABLA I

PRINCIPALES INFECCIONES VÍRICAS EN EL TPH

Virus Herpes

Patología bien establecida: HS tipo 1 y tipo 2, varicela-zoster, VEB, CMV

Patología poco conocida: herpes virus tipo 6,

Patología por establecer: herpes virus tipo 7, herpes virus tipo 8

Virus respiratorios

Virus respiratorio sincitial, influenza, parainfluenza, adenovirus

Virus hepatitis

Virus hepatitis B

Virus hepatitis C

Poliomavirus

BK

JC

CONCEPTOS GENERALES DE LAS INFECCIONES VÍRICAS EN EL TPH

Hay que destacar cuatro conceptos básicos:

En primer lugar hay que diferenciar la infección vírica activa de la enfermedad. El hallazgo de un virus (con poder patógeno reconocido) de la sangre o incluso del pulmón no implica que estemos ante una enfermedad producida por dicho virus sino que puede tratarse tan sólo de una infección sin daño tisular alguno. Este hecho, por extraño que pueda parecer, es muy frecuente ocurriendo en el TPH alogénico en un 30-60% de los pacientes para el caso del CMV. La diferenciación entre infección y enfermedad no siempre es fácil y ocasiona importantes problemas al analizar el papel de un virus en el TPH. Es conveniente recalcar que el diagnóstico de enfermedad es un ejercicio clínico que lo realiza el médico en base a unos datos de laboratorio y hallazgos clínicos. El laboratorio diagnostica la presencia o ausencia de infección pero no la presencia de enfermedad. Incluso el hallazgo de células con inclusiones virales típicas no es diagnóstico "per se" de enfermedad.

En segundo lugar no hay que extrapolar sin más los hallazgos obtenidos con una infección viral determinada en un tipo de paciente inmunocomprometido al TPH. Esto es así incluso cuando la experiencia obtenida provenga del trasplante de órganos sólidos. Existe una especificidad de la patología viral dependiente del tipo de huésped inmunocomprometido, y dentro de los pacientes trasplantados del tipo de trasplante en concreto (órgano sólido *versus* TPH; TPH alogénico *versus* TPH autólogo). Posiblemente existen diversas razones para estas diferencias, pero la fundamental estriba en la diferente inmunosupresión que padecen los pacientes con sida, TPH autólogo y alogénico.

Una característica de las infecciones en el TPH es la marcada patocronia con que aparecen. Existe un patrón clásico de presentación de las distintas infecciones en el TPH en periodos bien definidos postrasplante. En rela-

ción a los virus, son los herpesvirus los que más claramente muestran una presentación temporal predecible. Algunas de las intervenciones que se realizan actualmente para su prevención están cambiando la patocronia de algunas infecciones, como el CMV por ejemplo.

Por último, es importante conocer qué técnicas virales disponemos en nuestro medio, qué resultados nos suministran y cuál es la incidencia de las principales infecciones víricas en nuestros pacientes.

INFECCIONES HERPÉTICAS

En la actualidad se conocen 8 tipos de herpesvirus humanos (Tabla I), estando bien establecida la patogenicidad para cinco de ellos en el TPH: el herpes simple (HS) tipo 1, HS tipo 2, varicela-zoster (VZ), virus de Epstein-Barr (VEB) y CMV. Se conoce peor el papel de los herpesvirus tipo 6 (HHV-6) y sabemos muy poco de los herpesvirus tipo 7 (HHV-7) y tipo 8 (HHV-8) en el TPH. Estas infecciones son extraordinariamente prevalentes, tanto que pocas personas, si es que alguna, queda libre de algún tipo de infección herpética, aunque esto varía según el tipo de virus (del 80-100% de seropositividad para el HS tipo 1, VZ, CMV, VEB, HHV-6, HHV-7 y menor frecuencia, del 5-25%, para el HS tipo 2 y HHV-8). Las infecciones por herpesvirus son con mucho las infecciones más características del TPH (9), y a las que más esfuerzo se las ha dedicado, destacando sobre todas el CMV por lo que se hará más hincapié en él.

Todos los herpesvirus tienen la característica de establecer un estado de infección latente de por vida tras producirse una infección aguda. Por tanto, "una vez infectado, siempre infectado". De esto se deriva una característica fundamental de las infecciones por herpesvirus: la seropositividad frente a los distintos herpesvirus en el TPH no se debe interpretar como situación de protección frente a dichos virus, a diferencia de lo que ocurre con otras infecciones. Esto es así porque en el caso de los herpesvirus la presencia de anticuerpos séricos indica que el paciente ha tenido contacto con el virus y por tanto tiene el virus en su organismo. Es más, la seropositividad se debe considerar como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de infección post-TPH. En el TPH la reactivación del virus que porta el paciente tiene la misma gravedad que las primoinfecciones. Esto es otra diferencia con respecto a lo que ocurre en individuos sanos y en los pacientes con trasplante de órgano sólido, en los que la primoinfección suele tener mayor gravedad que la reactivación. La latencia clínica depende, entre otros factores, de un delicado equilibrio entre la respuesta inmune y virus. Para las infecciones por virus del grupo herpes, el control de la infección para evitar la enfermedad se ejerce a través de la inmunidad de tipo celular, en concreto la respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos (CTL) desarrollada tras una infección o reactivación que en muchos casos es totalmente subclínica. Las importantes alteraciones en el sistema inmune son la base de la frecuencia y gravedad de estas infecciones en el post-TPH y de nuevas formas de prevención basadas en la inmunoterapia celular (10,11).

Todos los tratamientos antivirales disponibles en la clínica actualmente para las infecciones herpéticas son viroestáticos, y actúan interfiriendo a distintos niveles en el proceso de replicación viral. No eliminan al virus en situación de infección latente, y tampoco evitan que tengan lugar ciertas síntesis de proteínas virales pese a estar inhibida su replicación. Esto tiene implicaciones en la patogenia y en la respuesta a antivirales.

CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Tres son los aspectos de mayor interés actualmente en relación con el CMV: el aumento de incidencia de la enfermedad tardía por CMV; los efectos indirectos asociados al virus; y el incremento de infecciones y enfermedad en poblaciones de pacientes oncohematológicos no trasplantados. Aquí nos centraremos en los dos primeros. En relación con el CMV en no trasplantados sólo comentar que en las guías de manejo del alemtuzumab (Campath-1H) se dan recomendaciones específicas para el CMV (12).

El avance más importante de la última década en el campo de las infecciones víricas ha sido la gran mejora en la prevención del desarrollo de enfermedad por CMV y en consecuencia de la mortalidad directamente atribuible al virus (13). Conviene recordar que durante muchos años el CMV fue la primera causa de mortalidad infecciosa del TPH y una de las principales causas de mortalidad relacionada con el procedimiento (MRT). EL CMV es un modelo de infección sin tratamiento satisfactorio una vez está establecida la enfermedad, pero frente al que se han desarrollado estrategias exitosas de prevención de la enfermedad. Actualmente la mortalidad directa atribuida al CMV está en torno al 2% del total de pacientes (14) lo que contrasta con el 15-20% de hace unos años. Estos logros se han conseguido fundamentalmente mediante la aplicación de distintas estrategias en los diferentes grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto riesgo) para el desarrollo de enfermedad por CMV (Tabla II), y no por las mejoras en el tratamiento de la enfermedad establecida.

Como punto de partida es fundamental disponer de criterios de infección y enfermedad comunes para poder comparar los resultados de distintos estudios. Hay que emplear criterios válidos, adaptados para pacientes trasplantados, para establecer el diagnóstico de enfermedad (15) (Tabla III). La aplicación al TPH de otros criterios provenientes puede resultar en unas incidencias falsamente elevadas de enfermedad (16). El uso de la serología, mediante la detección de seroconversión o de IgM anti-CMV, se ha excluido de los criterios diagnósticos actuales.

En cuanto a la clínica, la enfermedad más frecuente producida por el CMV en el TPH es la neumonitis (NI-CMV), seguida en orden de frecuencia por la afectación del tracto gastrointestinal tanto alto (esofagitis) como bajo (colitis). Es importante recalcar que la esofagitis vírica (tanto por CMV como por herpes simple) suele presentarse con náuseas, vómitos, malestar y fiebre, sin disfgia. Otras manifestaciones producidas por el CMV

TABLA II

CITOMEGALOVIRUS (CMV): PREVENCIÓN EN EL TPH

Estrategias de prevención según el grupo de riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV

Bajo riesgo (*Autólogo**; *singénico*; *alógeno cuando donante y receptor son CMV negativos*)

- Incidencia enfermedad: muy baja
- No aplicar medidas específicas
- Hemoterapia CMV negativa o filtrada no testada

Intermedio/alto riesgo

- Profilaxis antiviral:
 - Antivirales baja potencia (aciclovir/valaciclovir)
 - Antivirales alta potencia (ganciclovir)
- Tratamiento precoz infección: ganciclovir o foscarnet

*Se ha descrito un aumento de complicaciones por CMV en los trasplantes autólogos con manipulación del injerto (selección CD34) y en aquellos pacientes que reciben análogos de las purinas próximos al trasplante. En estos casos es prudente aplicar las mismas medidas de prevención que las aplicadas a los alógenos seropositivos.

son: la mielosupresión en relación con viremia/antigenemia por CMV con fiebre (lo que se ha denominado "síndrome por CMV") o sin ella; la hepatitis; la retinitis; y con mucha menor frecuencia encefalitis, artritis, nefritis y lesiones orales entre otras. La mortalidad producida por el CMV deriva del desarrollo de neumonitis, que

sin tratamiento específico, tiene una mortalidad a corto plazo del 85%.

La epidemiología del CMV en el TPH está muy bien descrita desde principios de la década de los 80. Sin usar medidas de prevención específicas, el periodo de máximo riesgo de aparición de la enfermedad está comprendido entre el día +30 y +100 postrasplante, con una mediana de 55 días. Es muy poco frecuente antes de que ocurra el injerto (17) y su frecuencia disminuye marcadamente a partir del día +100 (la denominada enfermedad tardía por CMV). Actualmente, las estrategias de prevención utilizadas han cambiado la patocronia del desarrollo de la enfermedad por CMV (13,18). La enfermedad tardía por CMV es ahora la forma de presentación más frecuente (19-21). Este cambio hacia el predominio de la enfermedad tardía se inició en los primeros años de la década de los 90.

El tratamiento actual de la enfermedad por CMV en el TPH es claramente insatisfactorio, tanto en el caso de la NI-CMV como de la enfermedad gastrointestinal, habiéndose progresado poco en los últimos 15 años. La mortalidad de la neumonitis continúa estando en torno al 50%. Las drogas más empleadas en el tratamiento de la enfermedad por CMV, ganciclovir y foscarnet, datan de hace más de una década. En concreto, el ganciclovir está disponible desde 1989 y el foscarnet desde 1991. El cidofovir, la última incorporación en el armamento anti-CMV está disponible en nuestro país desde 1997. Actualmente el tratamiento recomendado para la NI-CMV,

TABLA III

DEFINICIONES DE INFECCIÓN Y ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS (15)

A. "Infección activa" como el aislamiento del virus o la detección de proteínas virales o DNA/mRNA del CMV en cualquier líquido o tejido del cuerpo

- La infección es "primaria" cuando el CMV se detecta en un individuo que previamente era CMV seronegativo
- "Infección recurrente" es la nueva detección de CMV (al menos cuatro semanas después de controlar la primera infección) en un paciente que previamente ha tenido una infección documentada. La infección recurrente puede resultar de la reactivación de un virus latente (endógeno) o por reinfección (exógeno)
- La "reactivación" se define por la detección de una cepa de CMV igual que la que causó la infección original
- La "reinfección" por la detección de una cepa distinta

—La "viremia" es definida como el aislamiento de CMV por cultivo de la sangre del paciente

—La "antigenemia" consiste en la detección directa del antígeno pp65 de CMV en leucocitos

—La "DNAemia" y "RNAemia" se definen como la detección de DNA y RNA, respectivamente, en muestras de plasma, sangre completa o leucocitos

B. Se considera que existe "enfermedad por CMV" cuando el paciente infectado presenta síntomas o signos (síndrome viral o afectación de órgano)

—El diagnóstico de certeza se hace por la presencia de un cuadro clínico-analítico compatible y la demostración de lesiones histológicas en una biopsia y/o cultivo positivo para CMV (la detección de CMV por PCR en una muestra de tejido no es diagnóstica)

—En la neumonía se acepta la detección de CMV en el lavado broncoalveolar (LBA)

—Para diagnosticar la enfermedad neurológica se acepta la detección de CMV por cultivo o PCR en muestras de líquido cefalorraquídeo

—El diagnóstico de retinitis se basa en la presencia de lesiones típicas en el fondo de ojo

—La presencia de CMV en la orina de pacientes con disfunción renal o síndrome miccional es insuficiente para diagnosticar la enfermedad de órgano

—En el TPH se debe evitar emplear el término síndrome por CMV, empleado no obstante en el trasplante de órgano sólido

basado en estudios no controlados, es la combinación de ganciclovir intravenoso y gammaglobulina (22). En el TPH autólogo y en pacientes oncohematológicos tratados con quimioterapia la evidencia de la utilidad de la gammaglobulina es menor. No hay evidencia para afirmar que la gammaglobulina a emplear tenga que ser específica anti-CMV (22). En el caso de la enfermedad del tracto gastrointestinal por CMV los resultados del tratamiento han sido más desalentadores (23). La adicción de gammaglobulina al ganciclovir en estos casos no parece aportar beneficios (24). El cidofovir produce respuestas en un importante porcentaje de pacientes (50%) con neumonía por CMV que fracasan al ganciclovir o foscarnet (25). Sería la droga de elección para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad por CMV.

Existen múltiples factores de riesgo descritos para el desarrollo de enfermedad por CMV en el TPH pero tres son los fundamentales y más determinantes: la aparición de infección, la enfermedad injerto-contrahuésped (EICH) y su tratamiento, y el fallo en la reconstitución de la respuesta inmune celular específica frente al CMV. Conviene señalar que la neutropenia severa y prolongada, un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de infecciones bacterianas y fúngicas, no aumenta el riesgo de infección o enfermedad por CMV. El desarrollo de infección es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de enfermedad por CMV en el TPH. En los pacientes seropositivos la inmensa mayoría de las infecciones ocurren por reactivación del CMV endógeno. En los pacientes seronegativos la infección se puede transmitir con el inóculo del trasplante o por la hemoterapia de soporte utilizada (26). Se detecta CMV en el LBA en un 30 a un 50% de pacientes trasplantados asintomáticos y en sangre en el 30 al 75%.

Dado los pobres resultados del tratamiento de la enfermedad establecida y su elevada mortalidad, es fundamental prevenir su aparición. Para ello se han desarrollado diferentes estrategias de prevención (13,22). Estas se basan en el conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad por este virus en el TPH; la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV; y en la eficacia y toxicidad de las distintas medidas profilácticas/preventivas a emplear. Ocho trabajos son la base actual de las estrategias de prevención del CMV en el TPH (14,27-34). Está fuera del alcance de este trabajo la descripción de las distintas estrategias de prevención. Sólo comentar que los receptores de TPH se pueden clasificar en distintos grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto riesgo) para el desarrollo de enfermedad por CMV, aplicándose estrategias distintas en los diferentes grupos (Tabla II). Recientemente el EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) ha publicado unas recomendaciones (22) donde se resume el manejo actual de la infección y enfermedad por CMV en el TPH.

Cuando el paciente y el donante son CMV seronegativos, es obligado realizar una política transfusional con hemoderivados CMV-seronegativos o filtrados (con fil-

tros de tercera generación) (22), práctica que ha eliminado casi completamente la enfermedad por CMV en este grupo de pacientes. Esto supone un enorme avance si tenemos en cuenta que, sin estas medidas, la incidencia de infección y enfermedad en esta población eran del 50 y del 15-40% respectivamente.

Para los TPH alogénicos de riesgo intermedio o alto, se aplican 2 formas de prevención: las llamadas pautas profilácticas y las pautas de tratamiento precoz de la infección («*preemptive treatment*»). El objetivo clásico de estas estrategias es prevenir la enfermedad más que la infección por CMV. Hoy en día se prefieren las pautas de tratamiento precoz de la infección (combinadas o no con profilaxis con antivirales de baja potencia) a la profilaxis con ganciclovir para la mayoría de los pacientes. Esta estrategia de tratamiento precoz de la infección ha sido posible gracias fundamentalmente a la mejoras en el diagnóstico de la infección. Actualmente la instauración del tratamiento precoz se basa en la detección de la infección mediante de PCR para ADN o antigenemia en muestras de sangre periférica. Se prefieren las técnicas de PCR cuantitativas a las cualitativas. También la detección de RNA mensajero (mRNA) ha mostrado, en ensayos randomizados, ser una técnica rápida y sensible como guía del tratamiento precoz (35). Las técnicas de cultivo celular no se consideran adecuadas para la monitorización del CMV e instauración del tratamiento precoz de la infección. El foscarnet y ganciclovir son igualmente eficaces en el tratamiento precoz de la infección (36). El foscarnet sería de preferencia para los casos con neutropenia o para los pacientes que reciben ganciclovir profiláctico desarrollasen infección. El tratamiento combinado con dosis reducidas de ganciclovir y foscarnet no mejora la respuesta frente a la monoterapia y es más tóxico (37), si bien es cierto que el número de TPH incluido en el estudio fue muy escaso. El valganciclovir, una prodroga oral del ganciclovir, es uno de los avances en el terreno de la terapia anti-CMV (38). Su uso está autorizado para pacientes con sida y receptores de trasplante de órgano sólido, pero no para receptores de TPH. Recientemente se ha demostrado en receptores de TPH que el valganciclovir obtiene unos niveles séricos de ganciclovir igual o superiores a los obtenidos con su administración intravenosa (39). Están en curso estudios para confirmar su eficacia en la prevención del CMV en el TPH.

La mejor prevención de la enfermedad por CMV, al disminuir marcadamente la mortalidad directamente atribuible al virus, ha permitido recientemente (a partir del año 2000) poner de manifiesto los efectos indirectos asociados al CMV en el TPH (Tabla IV). Los efectos inmunomoduladores del CMV y otros herpesvirus es un tema de gran interés no sólo en el TPH sino también en los trasplantes de órgano sólido (2,3). Estos “efectos indirectos” consisten en la asociación de diversos eventos con la seropositividad al CMV y/o desarrollo de infección por CMV, pero no con el desarrollo de enfermedad por este virus. Entre estos efectos están el aumento de la EICH, MRT, peor supervivencia, y mayor mortalidad por bacteriemias e infecciones fúngicas tanto en el TPH de donante no relacionado como

TABLA IV
EFECTOS INDIRECTOS DEL CITOMEGALOVIRUS: IMPACTO DE LA SEROLOGÍA DEL PACIENTE

Autor (año)	Nº pac.	% TCD	% DNE	R+ vs. R/D CMV (-) Todos los resultados ($p < 0,05$)
Kroger (2001)	125	100	100	41% ↓ absoluta SG
Broers (2000)	115	95	0	24% ↓ absoluta SG
Craddock (2001)	106	100	100	22% ↓ absoluta SG
Kollman (2001)	6.978	25	100	7% ↓ absoluta SG
C-Malaspina (2002)	510	24	100	46% ↓ relativa SLE
Cornelissen (2001)	127	26	100	38% ↓ relativa SLE
MacGlave (2000)	1.423	23	100	20% ↓ relativa SLE
Nichols (2002)	1.750	0	57	26% ↓ relativa SG
Meijer (2002)	48	100	100	41% ↑ absoluta MRT
Doney (2003)	182	0	52	99% ↑ relativo MRT

SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TRM: mortalidad relacionada con el tratamiento. Modificado de Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood* 2004; 106 (6): 2003-8.

familiar, en este último caso realizado con depleción de células T del inóculo trasplantado. El uso del ganciclovir profiláctico o en forma de tratamiento precoz de la infección no disminuye este exceso de mortalidad en los pacientes CMV seropositivos. De esta forma, al sumar la mortalidad atribuida directamente a enfermedad por CMV a la producida por estos efectos indirectos, resulta que el CMV sigue siendo responsable de un elevado porcentaje de muertes no muy distinto del que teníamos hace 2 décadas. Estos datos aumentan el interés por la profilaxis del CMV con antivirales poco tóxicos (en particular no mielosupresores) como el aciclovir/valaciclovir (14,28). En este sentido tiene gran interés el empleo profiláctico del maribavir, un nuevo antiviral con enorme actividad frente al CMV y poco tóxico (40). Es probable que antivirales como el maribavir lleguen a demostrar y cuantificar claramente los efectos inmunosupresores del CMV y de otros herpesvirus del grupo beta. Todo esto impacta de lleno en el objetivo principal de las estrategias de prevención del CMV, que como se ha comentado previamente, se centraban en la prevención de la enfermedad más que la infección. Pasaríamos de esta forma de una estrategia que intentaba prevenir prioritariamente la enfermedad a otra en la que lo que interesa es prevenir la infección.

El otro gran problema actual del CMV en el TPH es el desarrollo de enfermedad tardía (aquella que aparece a partir del día +100 postrasplante), que es actualmente la forma predominante de presentación (19-21). Las estrategias de tratamiento precoz de la infección o el empleo profiláctico de antivirales, consiguen prevenir eficazmente la enfermedad en los 100 primeros días postrasplante. El problema es que no resulta fácil realizar una vigilancia semanal o bisemanal ni administrar ganciclovir por vía intravenosa de forma prolongada durante meses. La enfermedad tardía tiene una mediana de presentación de 160-180 días postrasplante (compa-

rada con 55 días de la presentación clásica), con una mortalidad elevada y similar a la enfermedad precoz. Los factores de riesgo para la enfermedad tardía son: la aparición de infección sistémica previa al día +100, la existencia de EICH, el tratamiento antiviral prolongado hasta el día +100, marcada linfopenia ($< 100/\text{mm}^3$ linfocitos totales, o $< 50/\text{mm}^3$ linocitos CD4+), y la ausencia de respuesta inmune celular CMV específica a los 3 meses (20,21). Una de las posibilidades sería la administración de un antiviral efectivo por vía oral iniciándolo en torno al día 80-100. Esto es justamente el estudio que se está llevando a cabo con el valganciclovir (fase III frente a placebo) en varios centros americanos.

HERPES SIMPLE (HS)

Las infecciones por herpes simple tipo 1 son muy frecuentes en el TPH. La mayoría de las infecciones post-TPH provienen de la reactivación del HS que porta el paciente. En los aspectos clínicos poco ha variado la situación respecto a la revisión anterior (8), por lo que solo se resumirá aquí lo esencial. Al igual que en otras infecciones por herpesvirus, la seropositividad pretrasplante se debe considerar el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad postrasplante. El 80% de los pacientes seropositivos sometidos a TPH que no reciban profilaxis antiviral tendrán reactivación clínica de su HS en los primeros 50 días, cifra que disminuyen drásticamente ($< 5\%$) si se utiliza profilaxis con aciclovir. Menos del 1% de los pacientes seronegativos tendrán excreción del HS postrasplante. La manifestación más frecuente en el TPH es la gingivostomatitis (el 85% de los casos de enfermedad por HS) sin asociarse a lesiones labiales sugestivas de herpes en gran número de casos. Las lesiones por HS se producen en fase muy precoz del TPH, normalmente en el primer mes, sobre todo durante

la fase postrasplante inmediata (2 primeras semanas) coincidente con la neutropenia. El HS es junto con el CMV la causa más frecuente de esofagitis viral postrasplante que suele presentarse con náuseas, vómitos, malestar y fiebre, pero frecuentemente sin disfagia. Más raras son la afectación del sistema nervioso central, neumonitis, hepatitis o enfermedad diseminada, actualmente poco frecuentes pero asociadas a una elevada mortalidad.

Dos son los aspectos nuevos en relación con el HS. En primer lugar el papel de la serología del donante en la reactivación postrasplante del HS. Tradicionalmente se creía que no ejercía ninguna influencia. Un reciente estudio demostró justo lo contrario. La serología del donante ejerce un papel determinante en la reactivación del virus, el desarrollo de enfermedad visceral y desarrollo de resistencia al aciclovir (41). Los pacientes seropositivos HS tipo-1 que tenían donantes seropositivos para HS tipo-1 tenían incidencias claramente menores de reactivación, enfermedad y resistencia antiviral comparado con los pacientes con donantes seronegativos. Se interpreta que esta protección se produce mediante una transferencia de inmunidad virus específica del donante al receptor. Un hecho similar se ha constatado para el caso del CMV (42).

El segundo aspecto de creciente interés es el incremento de la resistencia a antivirales de las infecciones víricas en general y en concreto del HS. El mecanismo de resistencia más frecuente consiste en alteración de la timidín kinasa viral lo que se traduce en resistencia al aciclovir, penciclovir y ganciclovir, conservando sensibilidad al foscarnet. En un reciente estudio se objetivó que los receptores de TPH son los pacientes con mayor incidencia de HS resistentes al aciclovir (10,9%), superando a pacientes considerados tradicionalmente como de mayor riesgo para el desarrollo de resistencias como son los afectados de sida (4,3%) (43). La mayoría de los HS resistentes en receptores de TPH se aislaron en pacientes con trasplante alogénico (18,4 vs. 1,2% en autólogo). Estas cifras de por sí preocupantes lo son más al conocer el hecho de que el 64% de los pacientes con HS resistentes al aciclovir que recibieron foscarnet (el agente teóricamente de elección en estos casos) desarrollaron posteriormente resistencia al foscarnet (43). El desarrollo de nuevos antivirales con mecanismos de acción distintos a la inhibición de la DNA polimerasa es por tanto una necesidad para un creciente número de pacientes (44). De los compuestos en investigación destaca el BAY 57-1253, un inhibidor del complejo helicasa-primera (45). Es el agente con mayor potencia *in vitro* frente a herpes simple que se conoce. Tiene un espectro de acción limitado que incluye HS tipo-1 y 2. En modelos animales ha mostrado buena absorción, escasa toxicidad y superior eficacia al aciclovir y valaciclovir. De momento no disponemos de datos en humanos.

VARICELA-ZOSTER (VZ)

El desarrollo de zoster postrasplante es muy frecuente en el TPH con una incidencia del 50% a los 5 años, siendo similar en el trasplante alogénico y autólogo. La

mediana de aparición de la infección es de 5 meses y el periodo de mayor riesgo es desde los 2 a los 6 meses postrasplante. Post-TPH la infección por VZ se manifiesta como zoster en el 85% de los casos y de forma varicelosa en el 15% restante. Estos últimos tienen una mayor incidencia de diseminación a órganos y mortalidad que las formas de presentación tipo zoster. Un 15% de los pacientes con presentación de zoster se diseminan. De un 30-40% desarrollan neuralgia post-zoster. Una forma peculiar de presentación del VZ que se debe tener en cuenta al manejar pacientes con TPH es la visceral (generalmente abdominal) sin lesión cutánea precedente (46,47). La mortalidad de esta presentación es elevada (50%), en parte por la dificultad de realizar un diagnóstico e instaurar precozmente un tratamiento antiviral. El uso de tratamiento empírico con aciclovir ante cuadros sospechosos o el uso de técnicas sensibles como la PCR pueden ayudar a disminuir la mortalidad de estos cuadros (46,47).

Los pacientes con TPH tienen gran riesgo de desarrollar infección clínica tras exposición a un caso de varicela o zoster. Si se produce un contacto con un enfermo con varicela o zoster, el paciente debe recibir gammaglobulina específica anti-VZ lo antes posible, y siempre dentro de las 96 horas siguientes a la exposición (48,49). Cuando no se pueda administrar gammaglobulina específica y esté indicado realizar una profilaxis post-exposición se podría administrar la denominada "profilaxis demorada" con aciclovir oral (dosis 800 mg/6 h x 7 días) o su equivalente en valaciclovir. Esta estrategia se ha ensayado con éxito en niños sanos, pero no en pacientes inmunodeprimidos. El aciclovir se debe de iniciar entre el séptimo y noveno día de la exposición, y no antes ya que pierde eficacia.

Antes de disponer de terapia anti-VZ eficaz, la mortalidad era del 10-30%, siendo en la actualidad del 1%. La mayoría de las muertes de pacientes con zoster/varicela ocurren en pacientes con afectación pulmonar. El objetivo principal del tratamiento del zoster en los pacientes oncohematológicos es la prevención de la diseminación cutánea y visceral. El tratamiento de los VZ complicados con afectación visceral o diseminados, o los que se presentan dentro de los 9 primeros meses y aquellas que ocurran en pacientes con EICH activo y/o en tratamiento inmunosupresor se aconseja realizarlo con aciclovir intravenoso a altas dosis (500 mg/m²/8 h). Los casos de zoster localizados se han tratado exitosamente con aciclovir oral (800 mg x 5 veces al día) (50) o con antivirales con mejor biodisponibilidad y posología más cómoda como el famciclovir (500 mg/8 h) (51) y el valaciclovir (1 g/8 h) aunque con este último no hay experiencia publicada en el TPH. No se aconseja emplear posologías con dosis menores a las indicadas o la administración en una única dosis diaria en el caso del famciclovir. Recientemente se ha autorizado en varios países europeos la brivudina, un análogo nucleósido de la pirimidina de administración oral, algo más activo que el aciclovir frente al HS tipo-1 pero mucho más activo (unas 4.000) frente al VZ (52). Tiene la gran ventaja de requerir una dosis única diaria (125 mg) y de no ser nefrotóxico a diferencia del aciclovir a altas dosis. En estudios randomizados en no inmunodeprimidos, com-

parado con aciclovir oral, ha mostrado una eficacia global similar con superioridad en la reducción de la neuralgia post-herpética y en el tiempo a cese de formación de nuevas vesículas (53,54). En inmunocomprometidos los estudios han incluido un menor número de pacientes y se ha comparado con aciclovir intravenoso (55,56). Una precaución muy importante que hay que tener en cuenta es la contraindicación absoluta del uso concomitante de 5-fluorouracilo y otras 5-fluoropirimidinas tales como tegafur, capecitabina y floxuridina, ya que puede producir una pancitopenia mortal.

No existe una prevención eficaz a largo plazo de la enfermedad por VZ. El uso del aciclovir profiláctico prolongado (hasta 6 o más meses) y a dosis altas, aunque sí disminuye la incidencia durante la administración del antiviral, no consigue disminuir la incidencia global de VZ. Se ha comentado una experiencia no publicada del grupo de Seattle según la cual no ocurría enfermedad por VZ si la profilaxis se prolongaba por 12 meses (9). No obstante una publicación reciente no apoya esta afirmación (57) pese a una mediana de administración de aciclovir de 14 meses. La vacuna disponible actualmente de VZ es de virus vivos por lo que se debe considerar contraindicada en el TPH exposición (48,58). No obstante la experiencia preliminar de pequeños ensayos, ha mostrado que la prevención del VZ con la vacuna es posible en el TPH (59,60). De hecho en un estudio randomizado realizado con vacuna inactivada se consiguió disminuir la incidencia de VZ en un 50%, hecho que se correlacionó con la reconstitución de inmunidad CD4 específica anti-VZ (61).

VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB)

El VEB es un virus muy prevalente en la población general (90-95%). En los individuos VEB seropositivos, tanto en sanos como inmunocomprometidos, se produce excreción intermitente del virus en faringe. En sujetos sanos ocurre en un 10-20%. La reactivación del VEB post-TPH es muy frecuente (30-60%), tanto o más que el CMV, y en general no se acompaña del cuadro de mononucleosis infecciosa descrito en pacientes no inmunodeprimidos. La infección puede cursar de forma asintomática (lo más frecuente), o dar lugar a una variedad de síndromes (mononucleosis infecciosa, meningoencefalitis, anemia, leucoplasia vellosa, o enfermedad linfoproliferativa).

Sin embargo, el interés del VEB en el TPH se debe fundamentalmente a una única complicación: el síndrome linfoproliferativo postrasplante asociado al VEB (SLPT-VEB) que se asocia con una elevada mortalidad (62). El cuadro se produce por una proliferación no controlada de los linfocitos B del donante latentemente infectados por el VEB al faltar el control que normalmente ejercen los linfocitos T. El SLPT-VEB se observa fundamentalmente en el TPH alogénico siendo muy raro en el autólogo. En el TPH los LTPD son lesiones más agresivas (63) que las observadas en el trasplante de órgano sólido. En contraste con los trasplantes de órganos sólidos, en el TPH los SLPT son oligoclonales

o monoclonales (64). Histológicamente se describen como linfomas polimorfos de células B y como linfomas inmunoblásticos. Clínicamente los pacientes presentan fiebre que no responde a los antibióticos, frecuentemente asociado con linfadenopatía y con menor frecuencia con rash, hepatoesplenomegalia o síntomas de afectación del sistema nervioso central. Los SLPT-VEB son procesos de aparición precoz (entre el 1-5 mes postrasplante), con un pico de incidencia en el segundo mes. Los SLPT de aparición tardía (≥ 1 año post-TPH) son menos frecuente, y muestran una asociación menos marcada con el VEB, presentando como único factor de riesgo la existencia de ECH-crónico extenso. Los principales factores de riesgo para los SLPT son: la depleción células T, donante no emparentado o donante familiar con 2 o más antígenos HLA distintos, profilaxis o tratamiento de la EICH-aguda con gammaglobulina antitumóctica, y el tratamiento de la EICH-aguda con anticuerpos monoclonales anti-CD3 (65).

En el TPH, dada la agresividad de las lesiones, la disminución de la inmunosupresión no produce respuesta en la mayoría de los casos a diferencia de lo que ocurre en una parte sustancial de casos en el trasplante de órgano sólido. El uso de antivirales o quimioterapia no ha sido de utilidad en el TPH. Ningún antiviral disponible consigue eliminar el VEB en estado latente, ni la producción de determinados antígenos producidos en este estado. Los antivirales como el ganciclovir, foscarnet y cidofovir dependen de la expresión de la DNA polimerasa para ejercer su función. Este enzima se expresa sólo en la infección lítica por VEB pero no durante la infección latente. El SLPT-VEB se considera que ocurre por infección latente de los linfocitos B, por lo que no cabe esperar un papel de estos antivirales en la prevención o el tratamiento. En un interesante trabajo se mostró que la hidroxiurea, un inhibidor de la ribonucleótido reductasa, consigue eliminar los episomas del VEB en líneas celulares linfoblastoides alterando su crecimiento (66). Este descubrimiento podría abrir una nueva forma de tratamiento a los síndromes linfoproliferativos asociados al VEB, como de hecho ya se ha comunicado recientemente (67,68).

La determinación de la carga viral del VEB mediante PCR en sangre es útil para predecir el riesgo de SLPT, para instaurar medidas de tratamiento precoz previniendo el desarrollo del SLPT y para el seguimiento de los casos tratados (62). El uso de PCR en plasma parece ofrecer mejores resultados que en leucocitos (62). Al igual que en el caso del CMV se produce un aumento de la carga viral del VEB en sangre tiempo antes de desarrollarse la enfermedad. Esto permite realizar un tratamiento anticipado ("preemptive") con rituximab evitando su desarrollo (69). Hay discrepancias sobre si realmente esta estrategia de tratamiento anticipado de la infección frente a otra de tratamiento precoz de la enfermedad es lo más adecuado (70).

El tratamiento para este proceso en el TPH puede hacerse mediante la infusión de linfocitos (específicos o inespecíficos) frente al VEB (71) o con anticuerpos monoclonales anti-linfocitos B como el rituximab (72,73). La terapia con anticuerpos monoclonales

simplifica el tratamiento y evita el desarrollo de EICH que puede aparecer tras la infusión de linfocitos. Por ello se considera ahora como el tratamiento de primera línea (62). El SLP-VEB en el sistema nervioso central no suele responder a los anticuerpos monoclonales debido a su falta de penetración. En estos casos la infusión de linfocitos y/o la administración de hidroxiurea puede ser útil (68).

NUEVOS HERPESVIRUS (TIPO 6, 7 Y 8)

En este grupo se incluyen dos beta herpesvirus, el herpesvirus tipo 6 (HHV-6) descubierto en 1986 y el herpesvirus tipo 7 (HHV-7) descubierto en 1990, y un gamma herpesvirus, el herpesvirus tipo 8 (HHV-8) descubierto en 1994. De todos ellos, es el HHV-6 el mejor conocido y el que más implicaciones clínicas tiene en el TPH.

Herpesvirus tipo 6 (HHV-6)

El HHV-6 es uno de los virus más ubicuos en humanos. Prácticamente el 100% de la población está infectada por ese virus a los 3 años de edad. Tiene dos variantes descritas (HHV-6A y HHV-6B). Tanto en niños sanos como en pacientes trasplantados la variedad HHV-6B es la predominante. Su receptor celular para su entrada es el CD46. Es el agente causante del exantema súbito (también llamada sexta enfermedad o roséola infantil), una enfermedad febril infantil. En el TPH, las reactivaciones en sangre de este virus son muy frecuentes, en torno al 70%, y suelen ocurrir de forma precoz postrasplante generalmente antes de que ocurran las reactivaciones por CMV, normalmente entre la segunda y cuarta semana (74-77). El diagnóstico de infección se realiza en la práctica mediante la detección del virus por PCR en la sangre, aunque también se ha informado el uso de la antigenemia (78). Se ha relacionado al HHV-6 con varias complicaciones, aunque tres son las mejor establecidas (74,75,79): rash cutáneo precoz (en el primer mes postrasplante) frecuentemente asociado a un cuadro febril que puede ser difícil de distinguir del EICH; mielosupresión o fallo de injerto; y encefalitis. Relación más dudosa muestra el HHV-6 con neumonitis y exacerbación de EICH-aguda. Al igual que el CMV, el HHV-6 tiene propiedades inmunomoduladoras (3,74). En el trasplante de órgano sólido se han relacionado las infecciones por HHV-6 con un incremento de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas (CMV). El HHV-6 puede suprimir el desarrollo de respuesta inmune CMV específica y por tanto predisponer al desarrollo de enfermedad (80). Recientemente se han informado por primera vez que la infección por HHV-6 en el TPH allogenico se asocia con un incremento de mortalidad precoz muy importante (HR 2,9) (81).

El HHV-6 muestra una sensibilidad antiviral similar al CMV, mostrando el ganciclovir, foscarnet y cidofovir actividad *in vitro*. No existen estudios controlados de la eficacia del tratamiento antiviral para el HHV-6. El papel del aciclovir en disminuir las infecciones por este

virus está discutido. El uso del aciclovir profiláctico a altas dosis de forma prolongada se asoció con menor incidencia de infecciones o sintomatología por HHV6 (82,79). De hecho se especula que este hallazgo puede explicar el aumento de la supervivencia de los pacientes que reciben aciclovir profiláctico a altas dosis (27).

Herpesvirus 7 (HHV-7)

Tras más de 15 años de su descubrimiento sigue siendo todavía un virus "huérfano", esto es, no tiene patología definida reconocida ni en personas sanas ni en inmunodeficientes. Se le ha implicado en algunos casos de exantema súbito infantil. Es un virus muy ubicuo en la población general: más del 90% de la población adulta es seropositiva, y más del 75% excretan el virus en la saliva. Su receptor celular es el CD4. *In vitro* reactiva al CMV y puede infectar a progenitores hematopoyéticos (83). En el postrasplante se detecta en sangre mediante PCR en al menos el 50% de los pacientes (82), al parecer con un patrón bimodal: presenta un pico en la 3ª-4ª semana y otro entre la 9ª-10ª semana postrasplante (84). La inmunosupresión no parece que aumente su replicación ya que los autólogos tienen incluso más carga que los TPH alogénicos, no se produce aumento de los títulos postrasplante y no hay diferencia con la carga viral que presentan donantes sanos (85). La infección por HHV-7 se ha relacionado con el injerto demorado de los neutrófilos y se ha sugerido que pudiera ser un cofactor para el desarrollo de enfermedad por CMV (84). Se ha informado de un caso de encefalitis fatal en TPH asociado con el HHV-7 (86).

Herpesvirus tipo 8 (HHV-8)

También se le conoce como herpesvirus asociado a sarcoma de Kaposi, ya que actualmente se considera el agente causal del sarcoma de Kaposi. La seroprevalencia en la población general oscila del 1-25% en adultos, con una distribución similar a la del herpes simple tipo-2. En donantes altruistas de sangre la seroprevalencia es del 3,5% (87). Su transmisión parece producirse por vía sexual, aunque la presencia de anticuerpos en niños hace pensar en la existencia de otras vías. En trasplante de órganos sólido se ha descrito la transmisión del virus por el órgano (88).

Este virus ha despertado gran interés en el campo de la oncohematología y en los trasplantes de órganos sólidos por estar relacionado con diversos tumores (89-91): sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman multicéntrica, y un tipo especial de linfoma (linfoma de células B de cavidades). Su papel en el mieloma múltiple es un tema debatido actualmente (92). En el TPH tiene un interés menor (93). No se han encontrado diferencias de seroprevalencia frente al HHV-8 entre donante y receptor (94). En el TPH se ha relacionado con algunos casos de neoplasias postrasplante, como carcinomas escamosos (95) y con sarcomas de Kaposi (93); hipoplasia/aplasia medular (96); fiebre, rash y hepatitis (97).

VIRUS RESPIRATORIOS

Estos virus se consideraron durante mucho tiempo como patógenos menores en el TPH ya que, aunque frecuentemente causaban infecciones, el número de fallecimientos atribuidos a ellos era bajo. La situación ha cambiado sustancialmente y actualmente están siendo foco de gran interés al constatarse que son causa de importante morbi-mortalidad (98). Un 1,1% de los pacientes receptores de un TPH mueren tras sufrir una infección por virus respiratorios (99). La apreciación del impacto de otros virus respiratorios, incluso en población sana, se está poniendo de relieve en recientes publicaciones (100). Si la prevención y tratamiento de las complicaciones por CMV es un aspecto básico en todos los programas de TPH, parece lógico que los virus respiratorios causantes en la actualidad de una mortalidad no muy distinta al CMV deban de recibir una mayor atención.

Los principales virus respiratorios aparecen en la tabla V. Entre ellos figura el metapneumovirus humano, un virus nuevo descrito en el año 2001 (ver más adelante). La incidencia de estas infecciones varía entre los distintos estudios, oscilando entre un 15-20%. Estas cifras probablemente infraestiman la incidencia por varios motivos, entre ellos por las técnicas diagnósticas empleadas. Generalmente el diagnóstico se basa en métodos de cultivo que tienen una baja sensibilidad para las infecciones por rinovirus (101) y enterovirus, y no detectan las infecciones por metapneumovirus humano y coronavirus. El uso de técnicas de PCR multiplica por 2 o por 3 la incidencia de infección por estos virus (102-104).

Las características de estas infecciones se comentaron en la revisión previa (8), por lo que sólo se resumirán los aspectos más importantes para comentar algunos aspectos más novedosos. Clínicamente producen un cuadro de infección de vías respiratorias altas con o sin fiebre, con tendencia variable a producir neumonía dependiendo del virus. De entre estos virus destaca el virus respiratorio sincitial (VRS) al ser el más frecuente

y el que mayor mortalidad causa. Otros virus importantes de este grupo son el influenza, el parainfluenza y el adenovirus. Existen otros (rinovirus, coronavirus, enterovirus no poliovirus) (101,105) que aunque son causa frecuente de infecciones del aparato respiratorio superior en población general, se han estudiado menos y se han aislado con menor frecuencia en el TPH. Son virus de aparición estacional, salvo el adenovirus y el parainfluenza que producen patología durante todo el año. Se adquieren por contacto con otros individuos infectados, no estableciendo ninguno de ellos (salvo el adenovirus) infección latente. La mortalidad en relación con estos virus deriva del desarrollo de neumonía y en el caso del adenovirus también por producir enfermedad diseminada. Las neumonías por VRS, parainfluenza y adenovirus y la enfermedad diseminada por adenovirus se asocian a una elevada mortalidad ($\geq 80\%$). La existencia de infección en vías respiratorias altas pretrasplante se asocia con un incremento de mortalidad elevado por lo que se aconseja en estos casos retrasar el trasplante (106).

El metapneumovirus humano es un virus descubierto en el año 2001, aunque se sabe que circula en humanos desde al menos 1950 (107). En no trasplantados produce una clínica similar al VRS, siendo factores de riesgo para enfermedad grave los extremos de edad, la comorbilidad y la inmunosupresión (108,109). Produce un 10%, variando de un 7-43%, de las infecciones del tracto respiratorio no filiadas (110). El diagnóstico requiere emplear técnicas de PCR. Su importancia en pacientes con TPH está por establecerse. No se conoce su incidencia y ni su impacto en esta población de pacientes. En 2003 se informó el primer caso de neumonitis fatal en un paciente receptor de TPH (111) describiéndose posteriormente más casos (112). Se desconoce cuál es su tratamiento, aunque *in vitro* muestra sensibilidad a la ribavirina y las inmunoglobulinas inespecíficas, aunque no las específicas frente a VRS (113).

Uno de los aspectos nuevos de interés es la constatación de que los virus respiratorios, al igual que el CMV, se asocia con la producción de efectos indirectos (114). Así las infecciones por virus respiratorios son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aspergilosis invasiva (115) y de mortalidad cuando afectan a vías respiratorias bajas (116,117). El parainfluenza, incluso con afectación de vías respiratorias superiores, supone un factor de riesgo independiente para la mortalidad (117). Estos datos dan más importancia a estas infecciones, ya que no sólo producen morbilidad y mortalidad de forma directa, sino lo que es más importante por sus efectos indirectos en infección fúngica invasiva y mortalidad global. Por ello las estrategias para su prevención cobran todavía mayor interés.

Desde el punto de vista terapéutico no se han producido avances en la práctica clínica para estas infecciones. No se han introducido nuevos agentes ni se han desarrollado estudios que demuestren el papel de las estrategias de tratamiento precoz. En el estudio más extenso de influenza en TPH, el uso de inhibidores de la neuraminidasa de los pacientes con infección por influenza se asoció con menor tasa de progresión a neu-

TABLA V

PRINCIPALES INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS EN EL TPH

Incidencia global: 20-40%

Paramixovirus

Virus respiratorio sincitial (VRS): el más frecuente de este grupo: 10-15%

Parainfluenza (7%)

Metapneumovirus (descrito en 2001)

Influenza

Adenovirus:

De especial interés en determinadas poblaciones (infantil, TPH de cordón, disparidad HLA), hasta 20%

Picornavirus: rinovirus (8%), enterovirus no poliovirus (raro)

Coronavirus (raro)

monía y con un aumento de la supervivencia a los 30 días (116), por lo que parece aconsejable su uso precoz en estos pacientes. Este estudio refuerza los resultados de otro previo con un número reducido de pacientes (118).

El adenovirus es un virus peculiar dentro de este grupo que produce infecciones con mayor frecuencia en población pediátrica (119,120). Es un virus que tras la primoinfección establece una infección latente de por vida, y es el único virus DNA de este grupo. Se transmite bien por vía respiratoria (como los demás virus respiratorios) y también por vía fecal-oral (a diferencia de los otros virus respiratorios). No aparece de forma estacional en el TPH (a diferencia de los otros virus respiratorios), y la mayoría de las infecciones se interpreta que se producen por reactivación. La enfermedad por este virus ocurre casi exclusivamente en TPH alogénico. En el TPH puede producir infecciones del tracto respiratorio, cistitis hemorrágicas, hepatitis, neumonías, infecciones del tracto gastrointestinal e infecciones diseminadas. Es un virus de aparición precoz, generalmente entre los 2-3 meses y se asocia con la EICH-aguda. Carecemos de prevención y tratamiento eficaces. El empleo de alemtuzumab en el acondicionamiento es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad por adenovirus. De hecho, en estos pacientes, el adenovirus se convierte en la primera causa de mortalidad infecciosa (121). El cidofovir es actualmente la única opción de tratamiento, aunque la experiencia es limitada (122). La ribavirina intravenosa se ha empleado con éxito en algunos casos de cistitis hemorrágicas, pero en cambio no parece ser un tratamiento eficaz en los pacientes con neumonía o enfermedad diseminada. Un reciente trabajo pone de manifiesto la ausencia de eficacia de la ribavirina en la reducción de la viremia por adenovirus en trasplantados (123). El desarrollo de antivirales efectivos para estas infecciones es una necesidad. En este sentido diversas formulaciones orales de cidofovir han mostrado tener *in vitro* una mayor actividad *in vitro* que el cidofovir (unas 200-400 veces) (124). Recientemente se ha informado que la positividad del PCR en sangre para el adenovirus precede al desarrollo de la enfermedad (125). Este hecho brindaría la oportunidad para realizar una terapia anticipada de la infección de forma similar a la que empleamos en el caso del CMV.

VIRUS DE HEPATITIS

De los 5 tipos de virus hepatotropos reconocidos (A-E), los que mayor importancia práctica tienen en el ámbito hematológico en general y en el TPH en concreto, son el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), por sus consecuencias clínicas y por ser de transmisión parenteral. La problemática de estos virus desborda el alcance de esta revisión, por lo que sólo se comentarán algunos aspectos concretos. En estas infecciones es básica la colaboración entre hematólogo y el hepatólogo para su correcto manejo.

En todos los pacientes que vayan a recibir quimioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se debe estudiar previamente la situación inmune frente al

VHB y VHC (48,126-128). En el caso del VHB hay que determinar HBsAg, anti-HBc y anti-HBs. En los pacientes que resulten HBsAg positivos hay que realizar determinación de HbeAg, anti-HBe y ADN-VHB. Se debe determinar el ADN-VHB incluso en los casos que tengan negatividad para el HbeAg, ya que puede tratarse de una mutante precore, que es particularmente prevalente en nuestro medio al igual que en el resto del sur de Europa (30-80%) (129). Además ahora sabemos que la carga viral pretrasplante es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hepatitis postrasplante en los pacientes HBsAg+ (130). Otros factores virales también influyen. La infección con la mutante precore del VHB se asocia a un mayor riesgo de complicaciones (131,132) incluyendo hepatitis fulminante. Para el VHC se debe realizar estudio de anticuerpos y ARN-VHC mediante PCR, ya que la serología infraestima al VHC en pacientes inmunocomprometidos (incluidos los oncohematológicos). La serología es un marcador de exposición al virus, mientras que la detección del ARN-VHC se ha convertido en el estándar del diagnóstico de la infección activa (133). El valor del antígeno del core del VHC en el manejo de los pacientes oncohematológicos está por determinar. En los pacientes con infección por VHB o VHC con alteración de la bioquímica hepática o con signos clínicos de enfermedad hepática crónica, se recomienda realizar una biopsia hepática pre-tratamiento para valorar la presencia de fibrosis y/o cirrosis (126-128).

Las infecciones por el virus de la hepatitis B y C en el TPH plantean una doble problemática: un problema médico asociado al manejo de las mismas y un problema médico-legal derivado de la posible transmisión mediante la infusión de progenitores, problemática recientemente revisada por el Subcomité de Complicaciones Infecciosas y No infecciosas del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH) (126). Estos virus plantean problemas médicos muy distintos en el TPH. El VHB supone un riesgo elevado de hepatitis fulminante y muerte con mínimo riesgo, si es que alguno, de desarrollo de hepatopatía severa crónica (cirrosis). En cambio el VHC produce lo contrario: en general poco riesgo en el postrasplante inmediato y en cambio una marcada tendencia a desarrollar cirrosis con rapidez. Los objetivos del tratamiento frente a dichos virus son bien distintos. Para el VHC el objetivo es evitar la evolución de la infección crónica a cirrosis. En el VHB el objetivo es disminuir la tasa de hepatitis fulminante precoz. Conviene recordar que las complicaciones producidas por el VHB y VHC en los pacientes receptores de poliquimioterapia con o sin trasplante son similares (127,128,134). Los pacientes portadores de VHB con linfoma que reciben poliquimioterapia estándar, desarrollan hepatitis en el 50% de los casos y un 5-25% mueren por fallo hepático fulminante como resultado de la reactivación del VHB. La hepatitis post-TPH en pacientes HBsAg+ es frecuente (aproximadamente 40%), aunque su incidencia varía considerablemente de unas series a otras (5-52%), produciéndose un fallo hepático fulminante en el 12% de los casos (17) (variando de 0-22%). Por tanto, en los pacientes con linfoma HBsAg positivos tratados con quimioterapia, la hepatitis es una frecuente y grave complicación, con unas tasas de morbi-mortalidad similares a

las informadas en el TPH. Por ello en ambas poblaciones hay que manejar esta infección con el mismo cuidado.

La positividad para el HBsAg o el RNA-VHC en un paciente no debe ser *per se* causa excluyente para un TPH. Debe considerarse junto con las otras circunstancias del caso para decidir si el TPH u otra terapia es la más conveniente para el paciente. La lesión hepática grave producida por el VHB o VHC (cirrosis o fibrosis hepática marcada) sí se considera contraindicación para el TPH. En los pacientes HBsAg+, por la experiencia acumulada, no parece razonable actualmente denegar un tratamiento con quimioterapia o TPH, ni dejar a su libre evolución la infección sin tomar ninguna medida. Se justifica en ambas poblaciones de pacientes la adopción de medidas para prevenir el desarrollo de hepatitis fulminantes (126-128). Estas medidas incluyen la profilaxis con antivirales en los pacientes HBsAg positivos desde antes del inicio de la quimioterapia o trasplante (135-138), estrategias de tratamiento precoz si se produce una positivización del ADN-VHB en los pacientes no replicantes, y tratamiento del cuadro de hepatitis aguda atribuida al VHB (34-38,139-141). Por la información disponible es aconsejable administrar tratamiento profiláctico desde antes del trasplante o inicio de otro ciclo de quimioterapia a los pacientes HBsAg+ que presenten ADN-VHB en sangre (son replicantes), los que tengan la mutante precore, o hayan presentado hepatitis atribuidas al VHB en anteriores ciclos de quimioterapia. En las últimas guías de la AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) recomiendan el uso profiláctico de lamivudina en pacientes HbsAg positivos que vayan a recibir quimioterapia (142). La estrategia de tratamiento precoz del aumento de carga viral del VHB o su positivización en un paciente previamente no replicante, se ha probado con éxito en el trasplante

hepático pero no se ha probado en pacientes receptores de quimioterapia o TPH.

Para el caso de la infección por VHC el tratamiento estándar actual de la hepatitis C es la combinación de interferón (IFN) alfa y ribavirina oral, tratamiento que consigue más respuestas que la monoterapia con interferón. Dos ensayos randomizados han demostrado que el tratamiento combinado con interferón pegilado (alfa-2 β o alfa-2 α) y ribavirina es superior al tratamiento combinado de interferón no modificado y ribavirina. Se debe considerar el tratamiento antiviral (IFN con o sin otros agentes) de todos los pacientes supervivientes a largo plazo post-trasplante con hepatitis crónica por VHC (126). El IFN se puede administrar con seguridad a los pacientes que cumplan todas las condiciones siguientes: estén sin tratamiento inmunosupresor durante al menos 6 meses y no tengan evidencia de EICH o mielosupresión. El tratamiento del cuadro de hepatitis aguda por VHC es de soporte. El papel de los antivirales en esta situación no está definido. El uso de IFN en esta fase temprana del trasplante plantea además problemas tóxicos (mielosupresión, posible agravamiento/inicio de EICH) y no se recomienda.

CORRESPONDENCIA:

Rafael de la Cámara
Servicio de Hematología
Hospital de La Princesa
C/ Diego de León, 62
28006 Madrid
Telf.: 915 202 316 - Fax: 915 202 326
e-mail: jrcamara@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

- Rubin RH, Marty FM. Principles of antimicrobial therapy in the transplant patient. *Transpl Infect Dis* 2004; 6 (3): 97-100.
- Singh N. Interactions between viruses in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (3): 430-6.
- Boeckh M, Nichols WG. Immunosuppressive effects of beta-herpesviruses. *Herpes* 2003; 10 (1): 12-6.
- Nguyen DD, Cao TM, Dugan K, Starcher SA, Fechter RL, Coutre SE. Cytomegalovirus viremia during Campath-1H therapy for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 2002; 3 (2): 105-10.
- Laurenti L, Piccioni P, Cattani P, Cingolani A, Efremov D, Chiusolo P, et al. Cytomegalovirus reactivation during alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia: incidence and treatment with oral ganciclovir. *Haematologica* 2004; 89 (10): 1248-52.
- Nguyen Q, Estey E, Raad I, Rolston K, Kantarjian H, Jacobson K, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (4): 539-45.
- Williams T, Roach J, Rugg T, Brettman L. Frequency of Cytomegalovirus Pneumonia Following Alemtuzumab (Campath®) Treatment in Lymphoid Malignancies: Review of 1538 Patients. *Blood* 2001; 98 (11): 294b (abstract 4923).
- De la Cámara R, Fernández-Rañada JM. Infecciones virales en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). *Rev Cancer* 1999; 13 (6): 289-300.
- Ljungman P. Prevention and treatment of viral infections in stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2002; 118 (1): 44-57.
- Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 2004; 4 (12): 725-38.
- Einsele H, Hebart H. CMV-specific immunotherapy. *Hum Immunol* 2004; 65 (5): 558-64.
- Keating M, Coutre S, Rai K, Osterborg A, Faderl S, Kennedy B, et al. Management guidelines for use of alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 2004; 4 (4): 220-7.
- Boeckh M, Fries B, Nichols WG. Recent advances in the prevention of CMV infection and disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (Supl. 5): 19-27.
- Ljungman P, de la Cámara R, Milpied N, Volin L, Russell CA, Crisp A, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002; 99 (8): 3050-6.
- Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (8): 1094-7.

16. De la Cámara R, Fernández-Rañada JM. Increased incidence of CMV infection after allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors but doubts about an increase on CMV associated disease. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20 (2): 181.
17. Limaye AP, Bowden RA, Myerson D, Boeckh M. Cytomegalovirus disease occurring before engraftment in marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (5): 830-5.
18. Hebart H, Einsele H. Clinical aspects of CMV infection after stem cell transplantation. *Hum Immunol* 2004; 65 (5): 432-6.
19. Nguyen Q, Champlin R, Giralt S, Rolston K, Raad I, Jacobson K, et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients *Clin Infect Dis* 1999; 28 (3): 618-23.
20. Einsele H, Hebart H, Kauffmann-Schneider C, Sinzger C, Jahn G, Bader P, et al. Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (7): 757-63.
21. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 2003; 101 (2): 407-14.
22. Ljungman P, Reusser P, de la Camara R, Einsele H, Engelhard D, Ribaud P, et al. Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33 (11): 1075-81.
23. Reed EC, Wolford JL, Kopecky KJ, Lilleby KE, Dandliker PS, Todaro JL, et al. Ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus gastroenteritis in bone marrow transplant patients. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990; 112 (7): 505-10.
24. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Bender Götze C, Bosi A, Dekker A, et al. Use of intravenous immune globulin in addition to antiviral therapy in the treatment of CMV gastrointestinal disease in allogeneic bone marrow transplant patients: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (5): 473-6.
25. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, Matthes-Martin S, Bacigalupo A, Einsele H, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2001; 97 (2): 388-92.
26. Ljungman P. Risk of cytomegalovirus transmission by blood products to immunocompromised patients and means for reduction. *Br J Haematol* 2004; 125 (2): 107-16.
27. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, Ljungman P, Milpied NJ, Fernández-Rañada JM, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1994; 343 (8900): 749-53.
28. Prentice HG, Gluckman E, Powles R, Ljungman P, Milpied NJ, Cámara R, et al. Long-term survival in allogeneic bone marrow transplant recipients following acyclovir prophylaxis for CMV infection. The European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19 (2): 129-33.
29. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Mond CD, Cays M, Ebling DF, et al. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325 (23): 1601-7.
30. Schmidt GM, Horak DA, Niland J, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntax CMV Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324 (15): 1005-11.
31. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1993; 118 (3): 173-8.
32. Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, Du Mond C, Ebeling DF, Buhles WC, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1993; 118 (3): 179-84.
33. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 1996; 88 (10): 4063-71.
34. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86 (9): 3598-603.
35. Gerna G, Lilleri D, Baldanti F, Torsellini M, Giorgiani G, Zecca M, et al. Human cytomegalovirus immediate-early mRNAemia versus pp65 antigenemia for guiding pre-emptive therapy in children and young adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective, randomized, open-label trial. *Blood* 2003; 101 (12): 5053-60.
36. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99 (4): 1159-64.
37. Mattes FM, Hainsworth EG, Geretti AM, Nebbia G, Prentice G, Potter M, et al. A randomized, controlled trial comparing ganciclovir to ganciclovir plus foscarnet (each at half dose) for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Infect Dis* 2004; 189 (8): 1355-61.
38. Cvetkovic RS, Wellington K. Valganciclovir: a review of its use in the management of CMV infection and disease in immunocompromised patients. *Drugs* 2005; 65 (6): 859-78.
39. Einsele H, Reusser P, Hertenstein B, Bornhäuser M, Kröger N, Kahls P, et al. Pharmacokinetics of valganciclovir after AlloSCT: a fixed oral dose can be used for preemptive therapy in patients with normal body weight - Even with Intestinal GVHD. *Blood* 2004; 104 (11): abstract 2239.
40. Lu H, Thomas S. Maribavir (ViroPharma). *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5 (8): 898-906.
41. Nichols WG, Boeckh M, Carter RA, Wald A, Corey L. Transferred herpes simplex virus immunity after stem-cell transplantation: clinical implications. *J Infect Dis* 2003; 187 (5): 801-8.
42. Ljungman P, Brand R, Einsele H, Frassoni F, Niederwieser D, Cordonnier C. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood* 2003; 102 (13): 4255-60.
43. Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D, Morfin F, Agius G, Bertin I, et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (1): 242-9.
44. Coen DM, Schaffer PA. Antiherpetic drugs: a promising spectrum of new drugs and drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2 (4): 278-88.
45. Kleymann G. Agents and strategies in development for improved management of herpes simplex virus infection and disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14 (2): 135-61.
46. Rogers SY, Irving W, Harris A, Russell NH. Visceral varicella zoster infection after bone marrow transplantation without skin involvement and the use of PCR for diagnosis. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15 (5): 805-7.
47. David DS, Tegtmeyer BR, O'Donnell MR, Paz IB, McCarty TM. Visceral varicella-zoster after bone marrow transplantation: report of a case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (5): 810-3.
48. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49 (RR-10): 1-125.
49. De la Cámara R, Bischofberger C, Campins M, Carreras E. Inmunización postrasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión y recomendaciones. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (4): 146-55.
50. Ljungman P, Lonnqvist B, Ringden O, Skinhoj P, Gahrton G. A randomized trial of oral versus intravenous acyclovir for treatment of herpes zoster in bone marrow transplant recipients. Nordic Bone Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4 (6): 613-5.

51. Tyring S, Belanger R, Bezwoda W, Ljungman P, Boon R, Saltzman RL. A randomized, double-blind trial of famciclovir versus acyclovir for the treatment of localized dermatomal herpes zoster in immunocompromised patients. *Cancer Invest* 2001; 19 (1): 13-22.
52. De Clercq E. (E)-5- (2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU). *Med Res Rev* 2005; 25 (1): 1-20.
53. Wassilew SW, Wutzler P. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Res* 2003; 59 (1): 49-56.
54. Wassilew SW, Wutzler P. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res* 2003; 59 (1): 57-60.
55. Wutzler P, De Clercq E, Wutke K, Farber I. Oral brivudin vs. intravenous acyclovir in the treatment of herpes zoster in immunocompromised patients: a randomized double-blind trial. *J Med Virol* 1995; 46 (3): 252-7.
56. Heidi M, Scholz H, Dorffel W, Hermann J. Antiviral therapy of varicella-zoster virus infection in immunocompromised children—a prospective randomized study of aciclovir versus brivudin. *Infection* 1991; 19 (6): 401-5.
57. Thomson KJ, Hart DP, Banerjee L, Ward KN, Peggs KS, MacKinnon S. The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005.
58. Ljungman P, Engelhard D, de la Cámara R, Einsele H, Locasciulli A, Martino R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 (8): 737-46.
59. Redman RL, Nader S, Zerboni L, Liu C, Wong RM, Brown BW, et al. Early reconstitution of immunity and decreased severity of herpes zoster in bone marrow transplant recipients immunized with inactivated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1997; 176 (3): 578-85.
60. Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20 (5): 381-3.
61. Hata A, Asanuma H, Rinki M, Sharp M, Wong RM, Blume K, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 2002; 347 (1): 26-34.
62. Meijer E, Dekker AW, Weersink AJ, Rozenberg-Arska M, Verdonck LF. Prevention and treatment of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in recipients of bone marrow and solid organ transplants. *Br J Haematol* 2002; 119 (3): 596-607.
63. Orazi A, Hromas RA, Neiman RS, Greiner TC, Lee CH, Rubin L, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in bone marrow transplant recipients are aggressive diseases with a high incidence of adverse histologic and immunobiologic features. *Am J Clin Pathol* 1997; 107 (4): 419-29.
64. Deeg HJ, Socie G. Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood* 1998; 91 (6): 1833-44.
65. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Soci G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999; 94 (7): 2208-16.
66. Chodosh J, Holder VP, Gan YJ, Belgaumi A, Sample J, Sixbey JW. Eradication of latent Epstein-Barr virus by hydroxyurea alters the growth-transformed cell phenotype. *J Infect Dis* 1998; 177 (5): 1194-201.
67. Slobod KS, Taylor GH, Sandlund JT, Furth P, Helton KJ, Sixbey JW. Epstein-Barr virus-targeted therapy for AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 2000; 356 (9240): 1493-4.
68. Pakakasama S, Eames GM, Morriss MC, Huls MH, Rooney CM, Heslop HE, et al. Treatment of Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease after hematopoietic stem-cell transplantation with hydroxyurea and cytotoxic T-cell lymphocytes. *Transplantation* 2004; 78 (5): 755-7.
69. van Esser JW, Niesters HG, van der Holt B, Meijer E, Osterhaus AD, Gratama JW, et al. Prevention of Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99 (12): 4364-9.
70. Wagner HJ, Cheng YC, Huls MH, Gee AP, Kuehnle I, Krance RA, et al. Prompt versus preemptive intervention for EBV lymphoproliferative disease. *Blood* 2004; 103 (10): 3979-81.
71. Burns DM, Crawford DH. Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T-lymphocytes for adoptive immunotherapy of post-transplant lymphoproliferative disease. *Blood Rev* 2004; 18 (3): 193-209.
72. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, Garnier JL, Antoine C, Quartier P, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000; 11 (Supl. 1): 113-6.
73. Faye A, Quartier P, Reguerre Y, Lutz P, Carret AS, Dehee A, et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br J Haematol* 2001; 115 (1): 112-8.
74. Clark DA, Griffiths PD. Human herpesvirus 6: relevance of infection in the immunocompromised host. *Br J Haematol* 2003; 120 (3): 384-95.
75. Yoshikawa T. Human herpesvirus 6 infection in haematopoietic stem cell transplant patients. *Br J Haematol* 2004; 124: 421-32.
76. Hentrich M, Oruzio D, Jager G, Schlemmer M, Schleunig M, Schiel X, et al. Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 128 (1): 66-72.
77. Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang ML, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (7): 932-40.
78. Volin L, Lautenschlager I, Juvonen E, Nihtinen A, Anttila VJ, Ruutu T. Human herpesvirus 6 antigenaemia in allogeneic stem cell transplant recipients: impact on clinical course and association with other beta-herpesviruses. *Br J Haematol* 2004; 126 (5): 690-6.
79. Zerr DM, Gooley TA, Yeung L, Huang ML, Carpenter P, Wade JC, et al. Human herpesvirus 6 reactivation and encephalitis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (6): 763-71.
80. Wang FZ, Larsson K, Linde A, Ljungman P. Human herpesvirus 6 infection and cytomegalovirus-specific lymphoproliferative responses in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30 (8): 521-6.
81. Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang M, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 932-40.
82. Wang FZ, Dahl H, Linde A, Brytting M, Ehrnst A, Ljungman P. Lymphotropic herpesviruses in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 88 (9): 3615-20.
83. Mirandola P, Secchiero P, Pierpaoli S, Visani G, Zamai L, Vitale M, et al. Infection of CD34 (+) hematopoietic progenitor cells by human herpesvirus 7 (HHV-7). *Blood* 2000; 96 (1): 126-31.
84. Chan PK, Peiris JS, Yuen KY, Liang RH, Lau YL, Chen FE, et al. Human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 infections in bone marrow transplant recipients. *J Med Virol* 1997; 53 (3): 295-305.
85. Boutolleau D, Fernandez C, Andre E, Imbert-Marcille BM, Milpied N, Agut H, et al. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7: two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. *J Infect Dis* 2003; 187 (2): 179-86.
86. Chan PK, Chik KW, To KF, Li CK, Shing MM, Ng KC, et al. Case report: human herpesvirus 7 associated fatal encephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient. *J Med Virol* 2002; 66 (4): 493-6.
87. Pellett PE, Wright DJ, Engels EA, Ablashi DV, Dollard SC, Forghani B, et al. Multicenter comparison of serologic assays and estimation of human herpesvirus 8 seroprevalence among US blood donors. *Transfusion* 2003; 43 (9): 1260-8.

88. Parravicini C, Olsen SJ, Capra M, Poli F, Sirchia G, Gao SJ, et al. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients. *Blood* 1997; 90 (7): 2826-9.
89. Gaidano G, Torelli G. Human herpesvirus-8 in hematological diseases. *Haematologica* 1998; 83 (5): 462-70.
90. Lyons SF, Liebowitz DN. The roles of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. *Semin Oncol* 1998; 25 (4): 461-75.
91. Cannon MJ, Laney AS, Pellett PE. Human herpesvirus 8: current issues. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (1): 82-7.
92. Berenson JR, Vescio RA. HHV-8 is present in multiple myeloma patients. *Blood* 1999; 93 (10): 3157-9; discussion 3164-6.
93. Luppi M, Barozzi P, Rasini V, Torelli G. HHV-8 infection in the transplantation setting: a concern only for solid organ transplant patients? *Leuk Lymphoma* 2002; 43 (3): 517-22.
94. Rosenzweig M, Fery N, Bons V, Damaj G, Gluckman E, Gluckman J. Human herpes virus 8 (HHV8) serology in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24 (4): 351-4.
95. Socie G, Scieuc C, Gluckman E, Soussi T, Clavel C, Saulnier P, et al. Squamous cell carcinomas after allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia: further evidence of a multistep process. *Transplantation* 1998; 66 (5): 667-70.
96. Luppi M, Barozzi P, Schulz TF, Setti G, Staskus K, Trovato R, et al. Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343 (19): 1378-85.
97. Luppi M, Barozzi P, Schulz TF, Trovato R, Donelli A, Narni F, et al. Nonmalignant disease associated with human herpesvirus 8 reactivation in patients who have undergone autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2000; 96 (7): 2355-7.
98. Ison MG, Hayden FG. Viral infections in immunocompromised patients: what's new with respiratory viruses? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15 (4): 355-67.
99. Ljungman P, Ward K, Crooks B, Parker A, Martino R, Shaw P, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation. A prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28 (5): 479-84.
100. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352 (17): 1749-59.
101. Ison MG, Hayden FG, Kaiser L, Corey L, Boeckh M. Rhinovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients with pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (9): 1139-43.
102. van Elden LJ, van Kraaij MG, Nijhuis M, Hendriksen KA, Dekker AW, Rozenberg-Arska M, et al. Polymerase chain reaction is more sensitive than viral culture and antigen testing for the detection of respiratory viruses in adults with hematological cancer and pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (2): 177-83.
103. van Elden LJ, van Loon AM, van der Beek A, Hendriksen KA, Hoepelman AI, van Kraaij MG, et al. Applicability of a real-time quantitative PCR assay for diagnosis of respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (9): 4378-81.
104. van Kraaij MG, van Elden LJ, van Loon AM, Hendriksen KA, Laterveer L, Dekker AW, et al. Frequent detection of respiratory viruses in adult recipients of stem cell transplants with the use of real-time polymerase chain reaction, compared with viral culture. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (5): 662-9.
105. Martino R, Ramila E, Rabella N, Munoz JM, Peyret M, Portos JM, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (1): 1-8.
106. Peck AJ, Corey L, Boeckh M. Pretransplantation respiratory syncytial virus infection: impact of a strategy to delay transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (5): 673-80.
107. Mejias A, Chavez-Bueno S, Ramilo O. Human metapneumovirus: a not so new virus. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (1): 1-7; quiz 8-10.
108. van den Hoogen BG, Osterhaus DM, Fouchier RA. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (Supl. 1): S25-32.
109. Hamelin ME, Abed Y, Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (7): 983-90.
110. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350 (5): 443-50.
111. Cane PA, Van Den Hoogen BG, Chakrabarti S, Fegan CD, Osterhaus AD. Human metapneumovirus in a haematopoietic stem cell transplant recipient with fatal lower respiratory tract disease. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31 (4): 309-10.
112. Franquet T, Rodríguez S, Martino R, Salinas T, Giménez A, Hidalgo A. Human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: high-resolution computed tomography findings. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29 (2): 223-7.
113. Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, Boivin G, Piedra PA. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res* 2003; 60 (1): 51-9.
114. Wingard JR, Nichols WG, McDonald GB. Supportive care. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004: 372-89.
115. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100 (13): 4358-66.
116. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (9): 1300-6.
117. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant outcome. *Blood* 2001; 98 (3): 573-8.
118. Johny AA, Clark A, Price N, Carrington D, Oakhill A, Marks DI. The use of zanamivir to treat influenza A and B infection after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29 (2): 113-5.
119. van Tol MJ, Claas EC, Heemskerk B, Veltrop-Duits LA, de Brouwer CS, van Vreeswijk T, et al. Adenovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation: diagnosis, treatment and immunity. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 (Supl. 1): S73-6.
120. Leen AM, Rooney CM. Adenovirus as an emerging pathogen in immunocompromised patients. *Br J Haematol* 2005; 128 (2): 135-44.
121. Avivi I, Chakrabarti S, Milligan DW, Waldmann H, Hale G, Osman H, et al. Incidence and outcome of adenovirus disease in transplant recipients after reduced-intensity conditioning with alemtuzumab. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10 (3): 186-94.
122. Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, et al. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31 (6): 481-6.
123. Lankester AC, Heemskerk B, Claas EC, Schilham MW, Beersma MF, Bredius RG, et al. Effect of ribavirin on the plasma viral DNA load in patients with disseminating adenovirus infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (11): 1521-5.
124. Hartline CB, Gustin KM, Wan WB, Ciesla SL, Beadle JR, Hostetler KY, et al. Ether lipid-ester prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates: activity against adenovirus replication in vitro. *J Infect Dis* 2005; 191 (3): 396-9.
125. Lion T, Baumgartinger R, Watzinger F, Matthes-Martin S, Suda M, Preuner S, et al. Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood* 2003; 102 (3): 1114-20.

126. Subcomité de Complicaciones Infecciosas y No infecciosas del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes y/o de donantes con infección por el virus de la hepatitis B o C: revisión y recomendaciones. *Med Clin (Barc)* 2002; 118 (7): 268-77.
127. Liatsos C, Mehta AB, Potter M, Burroughs AK. The hepatologist in the haematologists' camp. *Br J Haematol* 2001; 113 (3): 567-78.
128. Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor management. *Blood* 1999; 93 (4): 1127-36.
129. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120 (7): 1828-53.
130. Lau GK, Leung YH, Fong DY, Au WY, Kwong YL, Lie A, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99 (7): 2324-30.
131. Dai MS, Lu JJ, Chen YC, Perng CL, Chao TY. Reactivation of precore mutant hepatitis B virus in chemotherapy-treated patients. *Cancer* 2001; 92 (11): 2927-32.
132. Chen PM, Yao NS, Wu CM, Yang MH, Lin YC, Hsiao LT, et al. Detection of reactivation and genetic mutations of the hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B infections receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2002; 74 (2): 182-8.
133. Berger A, Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (5): 713-21.
134. De la Camara R. Virus hepatotropos en el trasplante con progenitores hematopoyéticos. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24 (Supl. 1): 79-85.
135. Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 927-34.
136. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001; 115 (1): 58-62.
137. Shibolet O, Ilan Y, Gillis S, Hubert A, Shouval D, Safadi R. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood* 2002; 100 (2): 391-6.
138. Lau GK, He ML, Fong DY, Bartholomeusz A, Au WY, Lie AK, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002; 36 (3): 702-9.
139. Saif MW, Little RF, Hamilton JM, Allegra CJ, Wilson WH. Reactivation of chronic hepatitis B infection following intensive chemotherapy and successful treatment with lamivudine: a case report and review of the literature. *Ann Oncol* 2001; 12 (1): 123-9.
140. Henkes M, Martin S, Einsele H, Aulitzky WE. Successful antiviral treatment for fulminant reactivated hepatitis B after autologous stem cell transplantation and prophylaxis during subsequent allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2002; 81 (6): 343-6.
141. Haznedar R, Yagci M. Lamivudine therapy for acute hepatitis B infection following peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2002; 69 (2): 151.
142. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39 (3): 857-61.