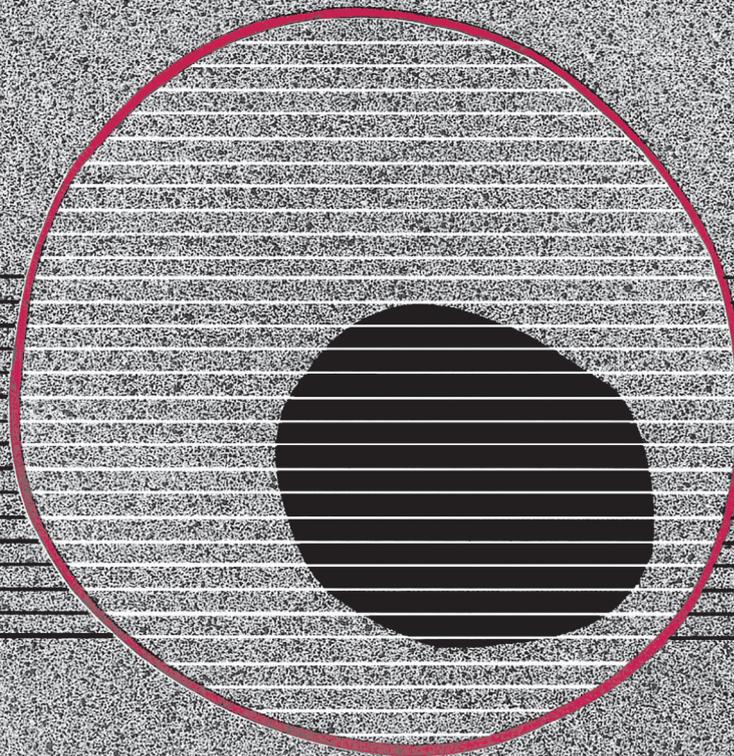


revisiones en

CANCER

EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

VOL. 13, NÚM. 6, 1999



ARAN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 13

NÚM. 6

Infecciones bacterianas en el huésped inmunocomprometido: clínica y diagnóstico J. Aparicio Urtasun, J. Montalar Salcedo	245
Tratamiento de la sepsis en pacientes neutropénicos J. Klastersky	255
Prevención de la infección en el paciente inmunodeprimido C. Solano	262
Cuidados básicos en el paciente inmunocomprometido J. Díaz Mediavilla	275
Soporte hemoterápico en el enfermo inmunodeprimido A. J. Santiago Marí, A. Villegas Martínez, F. A. González Fernández	281
Infecciones virales en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) R. De La Cámara, J. M. Fernández-Rañada	289

Infecciones bacterianas en el huésped inmunocomprometido: clínica y diagnóstico

J. APARICIO URTASUN, J. MONTALAR SALCEDO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

En las últimas décadas se ha producido una mejoría global en el pronóstico de los enfermos con cáncer. Hoy en día, aproximadamente un 50% de estos pacientes sobrevive a largo plazo de su enfermedad. Aunque las medidas de prevención y detección precoz están comenzando a ofrecer resultados favorables, la mayor parte de este progreso se debe al desarrollo y perfeccionamiento de los métodos de diagnóstico y tratamiento (tanto activo como de soporte). De forma paralela a estos avances se ha experimentado un incremento significativo en la morbilidad y mortalidad debida a enfermedades infecciosas; las exploraciones invasivas, la cirugía oncológica y las terapéuticas mieloablativas han contribuido a aumentar el riesgo intrínseco de infecciones que presentan los pacientes oncológicos.

Efectivamente, el enfermo con cáncer es *per se* un huésped inmunocomprometido (inmunodeprimido), esto es, 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 estas infecciones. En este contexto, las bacterias representan actualmente una de las principales causas de mortalidad.

ALTERACIONES EN LOS MECANISMOS DE DEFENSA FRENTE A LA INFECCIÓN

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 (histolo-

gía, 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 (1) (Tabla I).

NEUTROPENIA

Es la alteración más común y el factor individual más importante que predispone a la infección en los pacientes con cáncer. Puede ser debida a infiltración de la médula ósea por el propio tumor (leucemias, linfomas), hiperesplenismo, enfermedades infecciosas (hepatitis B, tuberculosis), agranulocitosis por fármacos (antiinflamatorios, anticonvulsivantes, antibióticos) o, más frecuentemente, a la mielosupresión inducida por la quimioterapia (a dosis convencionales o intensivas) o la radioterapia sobre campos amplios. La neutropenia se define por un recuento de granulocitos inferior a 500 células/mm³ (o un número total de leucocitos por debajo de 1.000 células/mm³) (2).

El riesgo de infección se relaciona de forma directa con la velocidad de instauración de la neutropenia, su intensidad (nadir) y su duración; es máximo cuando el descenso es rápido, el nadir menor de 100 neutrófilos/mm³ y su duración supera los 10 días (3). Así, tras el tratamiento de inducción de una leucemia aguda o la quimioterapia de intensificación en un tumor sólido más del 75% de los enfermos desarrolla fiebre neutropénica, mientras que esto ocurre en menos del 25% de los casos después de la quimioterapia convencional empleada en la mayoría de neoplasias.

La neutropenia se asocia inicialmente con infecciones bacterianas (gramnegativos y grampositivos) aunque, a medida que se prolonga, aumenta la incidencia de

TABLA I

RELACIÓN ENTRE LOS MECANISMOS DE DEFENSA ALTERADOS (O FACTORES DE RIESGO) Y EL PATRÓN DE INFECCIONES ESPERABLE

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> , grampositivos, <i>Clostridium spp</i>
Lesiones cutáneas	Estafilococos, estreptococos
Ulceraciones mucosas	Gramnegativos, anaerobios
Esplenectomía	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>
Profilaxis y tratamiento antibiótico	<i>Clostridium difficile</i>

micosis invasivas. En la fase de recuperación hematológica son más comunes las infecciones víricas (citomegalovirus y herpes). Esta evolución temporal del patrón de infecciones es más evidente en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO) o de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TSP) (4).

ALTERACIONES CELULARES CUALITATIVAS

Junto a las alteraciones numéricas de los granulocitos suelen existir trastornos celulares funcionales, aunque su repercusión clínica es más limitada. Los citostáticos (adriamicina, methotrexate o vincristina) y los corticoides pueden disminuir tanto la capacidad bactericida como la fagocitosis. En otras ocasiones se encuentran alterados la capacidad de migración y la quimiotaxis, como ocurre en determinados pacientes por efecto de la propia neoplasia (linfomas) o de su tratamiento (corticoides).

INMUNODEFICIENCIA CELULAR

Exceptuando los raros trastornos congénitos de la inmunidad celular, la enfermedad más demostrativa de estas alteraciones es el SIDA; sin embargo, su estudio no es el objeto de este capítulo.

Los pacientes con neoplasias linfoides (leucemias agudas, linfomas y enfermedad de Hodgkin) presentan defectos intrínsecos del sistema monocito-macrofágico que les predisponen a la infección por microorganismos oportunistas; entre ellos son particularmente frecuentes

los patógenos intracelulares como el virus varicela-zóster, toxoplasma, *P. carinii* y micobacterias (sobre todo atípicas). Estas inmunodeficiencias se caracterizan por persistir aún después del tratamiento con éxito de la neoplasia. El empleo de quimioterapia (especialmente a dosis altas), corticoides o inmunosupresores (ciclosporina) puede inducir defectos celulares similares, aunque su duración (y, por tanto, el riesgo de infección) se limita al tiempo que dura su administración.

INMUNODEFICIENCIA HUMORAL

La infección por gérmenes encapsulados y enterobacterias es característica de los pacientes con hipogammaglobulinemia significativa; aunque esta alteración puede ser inducida por corticoides y citostáticos, generalmente es secundaria a la enfermedad de base (gammapatías monoclonales o leucemias de estirpe linfoide). Se observa un patrón similar de infecciones en los pacientes esplenectomizados por cualquier causa.

FACTORES EXTRÍNECOS

Los catéteres implantados para obtener un acceso venoso permanente se comportan como cuerpos extraños. En conjunción con otros factores predisponentes (especialmente la neutropenia) son asiento frecuente de infecciones por gérmenes grampositivos. Estas infecciones son comunes y, aunque no suelen revestir gravedad, complican habitualmente la evolución de los síndromes febriles en estos enfermos. De forma análoga, los catéteres urinarios aumentan la susceptibilidad a gérmenes gramnegativos, que presentan una tendencia acusada a producir sepsis graves. Los preparados de nutrición parenteral pueden contaminarse por grampositivos y hongos, y ser el origen de una diseminación hematogena. La hemoterapia sustitutiva repetida supone un riesgo significativo de infecciones de curso agudo o crónico, principalmente de etiología vírica.

ALTERACIÓN DE LAS BARRERAS ANATÓMICAS

La barrera mucocutánea es el primer escalón de defensa frente a las infecciones bacterianas. Consta de elementos histológicos (integridad de los epitelios), enzimáticos (lisozima) y químicos (pH). Su deterioro puede ser secundario a la neoplasia (cutánides, tumores digestivos ulcerados) pero, a menudo, se debe a maniobras invasivas (endoscopias, biopsias o sondas) o a efectos indeseables del tratamiento (mucositis por quimioterapia, radiodermatitis).

OBSTRUCCIÓN DE CONDUCTOS VISCERALES

La obstrucción de los conductos anatómicos (sobre todo en el tubo digestivo) suele deberse a la presencia de neoplasias estenosantes, aunque también puede

deberse a causas benignas (bridas). Origina un acúmulo de secreciones orgánicas que suelen infectarse por crecimiento de la flora endógena.

CAMBIOS EN LA FLORA ENDÓGENA

La mayoría de infecciones en el huésped inmunocomprometido provienen de su flora endógena. Sin embargo, ésta está a menudo modificada por el efecto de los antibióticos empleados con intención profiláctica o terapéutica. El desequilibrio que estos agentes inducen condiciona la proliferación de los gérmenes más virulentos, generalmente gramnegativos. La colitis pseudomembranosa es el más claro ejemplo de infección intestinal secundaria al empleo de antibióticos.

OTRAS ALTERACIONES

En los pacientes oncológicos es frecuente la coexistencia de otros factores de riesgo para diversas infecciones, como las enfermedades concomitantes (diabetes, obstrucción crónica al flujo aéreo), disfunción neurológica (disminución del nivel de conciencia, inmovilidad), edad avanzada o malnutrición calórico-proteica. Su consideración individualizada, un tratamiento adecuado y la prevención de sus complicaciones son parte sustancial del tratamiento de soporte, que disminuye significativamente la morbilidad infecciosa.

ESPECTRO MICROBIOLÓGICO

El conocimiento de los patrones de infección en cada medio es un requisito imprescindible para la práctica de una terapéutica antimicrobiana efectiva. Ya hemos señalado cómo determinadas alteraciones defensivas o situaciones de riesgo se asocian a la infección por patógenos específicos. Sin embargo, en general, son múltiples las bacterias capaces de colonizar a un huésped inmunodeprimido. Su prevalencia en cada hospital e incluso en determinadas áreas de éste (unidades de trasplante o de cuidados intensivos) son determinantes de la política antibiótica del centro. El lugar de adquisición de la infección también es importante; las bacteriemias de origen nosocomial suelen estar producidas por gérmenes grampositivos, mientras que en las de origen extrahospitalario predominan los gramnegativos (5).

Existe una evolución constante en el espectro de patógenos a lo largo del tiempo, lo que ha condicionado una adaptación progresiva del tratamiento antibiótico (6). Así, en los años 60-70, la mayoría de infecciones graves en pacientes neutropénicos se debía a gramnegativos aerobios (*E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*); entre los grampositivos eran comunes *S. aureus* y *Strep-tococcus spp.* La elevada mortalidad por estas infecciones (especialmente las primeras) condujo al establecimiento de la antibioticoterapia empírica de amplio espectro como práctica habitual en los enfermos con fiebre y neutropenia.

Durante los años 80 se incrementó la frecuencia de infecciones por bacterias grampositivas, especialmente estafilococos coagulasa-negativa, en relación con el empleo creciente de catéteres vasculares; su progresiva resistencia a los antibióticos beta-lactámicos condicionó el empleo electivo de la vancomicina. Las infecciones por estreptococos alfa-hemolíticos también han aumentado, sobre todo en pacientes con mucositis oral o que reciben profilaxis antibiótica con quinolonas.

Aunque la incidencia de infecciones por gramnegativos ha disminuido significativamente, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Enterobacter spp.* son aún causa frecuente de morbilidad; es preocupante su resistencia creciente a las cefalosporinas y penicilinas debido a la inducción de beta-lactamasas. La reducción más significativa en el número de aislamientos se ha producido en relación con *P. aeruginosa*; ello es probablemente responsable de la mejoría global en el pronóstico de los pacientes con fiebre neutropénica y ha condicionado una mayor flexibilidad en la selección del tratamiento empírico inicial.

Los anaerobios (*Clostridium spp.*, *Bacillus spp.*) representan un pequeño porcentaje entre las infecciones primarias pero pueden contribuir a infecciones mixtas en la cavidad oral o en el área perianal. *C. difficile* produce cuadros de diarrea que pueden complicar la evolución de los pacientes con tratamiento antibiótico prolongado. Aunque las micobacterias no son una causa frecuente de afectación en los pacientes con cáncer, se prevé un aumento en su incidencia en relación con su prevalencia en pacientes con SIDA, el desarrollo de resistencias a los tuberculostáticos y la mayor invasividad de las micobacterias atípicas (7).

Por último y, aunque no es el objeto de este capítulo, debemos recordar las infecciones por virus (herpes simple, varicela-zóster y citomegalovirus), que representan un problema en los enfermos con neoplasias linfoides o sometidos a trasplante hematopoyético, y las micosis invasivas (cándida y aspergillus) en pacientes con neutropenia prolongada.

CLÍNICA GENERAL Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA INICIAL

Las infecciones bacterianas en los pacientes inmunodeprimidos (particularmente en situación de neutropenia) se caracterizan por su evolución clínica atípica. En general su instauración es insidiosa, no suelen existir signos inflamatorios u orientadores de focalidad y, en ausencia de tratamiento correcto, progresan rápidamente con una desproporción entre los escasos hallazgos exploratorios y un marcado deterioro del estado general (8).

La fiebre (definida como temperatura oral igual o superior a 38,3°C en una sola ocasión) o el estado febril (temperatura oral igual o superior a 38°C durante más de una hora) (9) es la manifestación más común y a menudo única. Puede estar ausente en determinadas infecciones (*C. septicum*), por lo que habrá que investigar otros síntomas. Es importante evitar el termómetro rectal en pacientes neutropénicos por el riesgo de diseminar focos inadvertidos. Aunque hay que descartar

otras causas de elevación térmica (Tabla II), la presencia de fiebre obliga a realizar una evaluación diagnóstica inmediata y a instaurar un tratamiento antibiótico precoz.

TABLA II

CAUSAS DE FIEBRE EN EL PACIENTE CON CÁNCER

- Infección (con o sin clínica sugestiva)*
- Fiebre tumoral (linfomas, sarcoma de Ewing, metástasis hepáticas)
- Causa farmacológica (bleomicina, interferón, antibióticos, fenitoína)
- Reacciones transfusionales
- Causa neurológica central (metástasis, hemorragia, hipertensión endocraneal)
- Enfermedades intercurrentes (enfermedad tromboembólica, EICH, vasculitis)

* En presencia de neutropenia, un 70% de los episodios febriles son de causa infecciosa.

EICH: enfermedad de injerto contra huésped.

ANAMNESIS

Un primer paso en el enfoque diagnóstico corresponde al reconocimiento de los factores que, en cada caso concreto, convergen para determinar el riesgo individual de infección: neoplasia de base (histología y situación evolutiva), tratamiento recibido (grado de mielosupresión), enfermedades concomitantes, presencia de catéteres o sondas, maniobras diagnósticas invasivas o empleo de antibioticoterapia profiláctica. Esta información suele definir con aproximación el patrón de infección más probable (10). Es importante indagar sobre las infecciones previas, ya que algunos pacientes presentan infecciones recidivantes por el mismo germen y en idéntica localización en diversas fases de la enfermedad (reactivación de focos latentes).

Dado que los síntomas y signos clásicos de infección suelen estar atenuados, debe prestarse especial atención a una anamnesis orientada a aquellas localizaciones más frecuentemente implicadas: pulmón, cavidad orofaríngea, vías venosas, piel, periné o tractos urinario y digestivo (11). En particular, cualquier grado de disnea o modificación en los hábitos de tos o expectoración puede reflejar una infección respiratoria incipiente. Se debe señalar en la historia clínica el día de comienzo de la fiebre y su relación temporal con la fecha de la administración del último ciclo de quimioterapia, ya que esta información permite predecir la duración esperada de la posible neutropenia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Por los motivos señalados anteriormente, se debe realizar una exploración física minuciosa (diaria o incluso varias veces al día) buscando los signos más sutiles de focalidad. Algunas localizaciones específicas

(trayecto de catéteres, venoclisis, región periodontal, fondo de ojo, uñas y sitios de punción o biopsia recientes) pueden aportar hallazgos significativos, por lo que no deben pasarse por alto. 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), cuando las circunstancias evolutivas lo requieran, para tratar precozmente las complicaciones que comportan un mayor riesgo vital (shock séptico o insuficiencia respiratoria).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la tabla III se recoge el protocolo diagnóstico básico recomendado en los pacientes con fiebre neutropénica y que, en general, es aplicable a otras situaciones de fiebre en enfermos inmunodeprimidos (2,6). El estudio microbiológico es la parte fundamental de este protocolo; aunque se ha producido un enorme avance en las técnicas de aislamiento bacteriano (centrifugación con lisis, inmunofluorescencia o reacción de la polimerasa en cadena) (12), estas pruebas no son lo suficientemente rápidas, sensibles o específicas como para permitir un tratamiento antimicrobiano diferido a sus resultados. En ausencia de clínica sugestiva, los cultivos sistemáticos y seriados de las cavidades u orificios naturales (fosas nasales, orofaringe o recto) no aumentan la rentabilidad diagnóstica (13).

TABLA III

EVALUACIÓN DEL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO CON FIEBRE Y SOSPECHA CLÍNICA DE INFECCIÓN

Estudios obligados (a realizar en todos los casos)

- Anamnesis dirigida (factores predisponentes, infecciones previas)
- Exploración física (exhaustiva y repetida)
- 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:
 - orina (sondas)
 - coprocultivo (diarrea)
 - biopsia de lesiones cutáneo-mucosas
 - LCR (deterioro neurológico)
- Ecografía abdominal
- TC de tórax

TC: Tomografía computarizada, LCR: Líquido cefalo-raquídeo.

* Repetir el análisis cada 3 días

Se recomiendan hemocultivos cuantitativos para comparar las muestras obtenidas de catéter central y de sangre periférica (14). Las lesiones cutáneas sospechosas de estar sobreinfectadas deben aspirarse o biopsiarse para estudio citológico y cultivo (15). El examen microbiológico de las heces, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros fluidos orgánicos sólo está indicado en caso de que exista sospecha clínica de infección en estas localizaciones.

De forma análoga a lo que sucede con los cultivos, el empleo de métodos de imagen para localizar la infección no es efectivo si no existen síntomas orientadores. Algunas técnicas, como la gammagrafía con In-111 ligado a IgG (16), pueden ayudar a detectar localizaciones de infección no sospechada en pacientes con neutropenia, pero se necesita confirmar su utilidad clínica.

La radiografía de tórax suele ser normal, especialmente en ausencia de clínica respiratoria y en las fases iniciales de la infección. Sin embargo, dado que la neumonía es la infección focal más común, algunos autores recomiendan el empleo de tomografía computarizada (TC) pulmonar de alta resolución en pacientes con fiebre recurrente o prolongada y radiografía de tórax normal, sobre todo si son receptores de TMO o TSP (17).

Generalmente, en nuestro medio, sólo en un 30-40% de los episodios de fiebre neutropénica llega a aislarse el germen responsable (la mitad de los casos corresponden a bacteriemias), mientras que en un 20-30% la infección se documenta sólo por métodos clínicos; el resto corresponde a fiebres de origen desconocido (infecciones probables o dudosas) (18).

BACTERIEMIA, SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

Bacteriemia es un concepto microbiológico y se define como la presencia de bacterias viables en la sangre, detectadas por su aislamiento en hemocultivos; las bacteriemias pueden ser inicialmente primarias (no puede determinarse su origen) o bien secundarias a la diseminación hematógena de una infección localizada. Se supone que las primarias provienen de bacterias del tracto digestivo; entre las secundarias, los focos más comunes son el tracto respiratorio, la cavidad abdominal, los catéteres vasculares y el tracto urinario.

Conceptualmente, *sepsis* es la respuesta inflamatoria sistémica causada por una infección; se define por la presencia de dos o más de los siguientes signos: a) temperatura superior a 38°C o inferior a 36°C, b) frecuencia cardíaca superior a 90 latidos/minuto, c) frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/minuto, y d) leucocitos superiores a 12.000/mm³ o inferiores a 4.000/mm³, o bien con más de un 10% de formas inmaduras. Una sepsis puede cursar con cultivos negativos (datos clínicos de infección, sin documentación microbiológica y bajo tratamiento antibiótico empírico) o con cultivos positivos (y con bacteriemia o sin ella). Sepsis grave es la sepsis asociada a la presencia de una disfunción orgánica, hipotensión o hipoperfusión; incluye, entre otros signos, acidosis láctica, oliguria y alteración del estado mental. Shock séptico se define como la sepsis grave

asociada a hipotensión e hipoperfusión tisular a pesar del aporte adecuado de fluidos, requiriendo tratamiento con agentes inotrópicos o vasopresores (19).

Sepsis, sepsis grave y shock séptico no son tres entidades diferentes sino que representan etapas sucesivas, cada vez más graves, de una misma enfermedad (20). La mortalidad de estos procesos en España oscila entre 25-30% para la sepsis y 35-60% para el shock séptico (21).

Actualmente hay un equilibrio entre las bacterias grampositivas y los bacilos gramnegativos como causas de bacteriemia (90-95% entre ambas, con un ligero predominio de los grampositivos); el resto corresponde a gérmenes anaerobios y hongos. Entre las bacteriemias comunitarias predominan *E. coli*, *S. pneumoniae* y *S. aureus*, mientras que en las de origen nosocomial lo hacen *S. epidermidis*, *S. aureus* y enterobacterias (22). Por el contrario, los bacilos gramnegativos son los causantes de más del 50% de los casos de sepsis y shock séptico (23).

En pacientes inmunocomprometidos, los signos clásicos de sepsis (fiebre, escalofríos, taquicardia, taquipnea, hipotensión y confusión) pueden estar ausentes o desarrollarse de forma larvada, atípica o con cultivos negativos. La hiperventilación y la desorientación suelen ser los síntomas más precoces. En ocasiones, las lesiones cutáneas asociadas pueden orientar a la etiología más probable: púrpura petequeal (*N. meningitidis*), ectima gangrenosa (*P. aeruginosa* o *A. hydrophila*) o eritrodermia (*S. aureus* o *S. pyogenes*). En fases más avanzadas aparece oliguria, infiltrados pulmonares y fracaso multiorgánico.

La sospecha clínica y la exploración física minuciosa son claves para el diagnóstico de una sepsis, ya que el tratamiento precoz se asocia a una reducción de la mortalidad. Se han descrito varios factores predictores del desarrollo de una bacteriemia en pacientes con fiebre neutropénica: profilaxis antifúngica, granulocitopenia prolongada, trombopenia severa y temperatura superior a 40°C (24). Antes de iniciar la antibioterapia deben obtenerse cultivos múltiples (de sangre, catéter y otras localizaciones sospechosas). Se realizarán al menos dos hemocultivos para gérmenes aerobios (bacterias y hongos) y uno para anaerobios (25).

INFECCIONES PULMONARES

La neumonía es la causa más frecuente de infección grave entre los pacientes neoplásicos, en particular si se hallan en situación de neutropenia. Un 25% de las infecciones documentadas en pacientes neutropénicos y un 50% de las que ocurren en los pacientes sometidos a TMO o TSP autólogo corresponden a neumonías. Estos procesos constituyen, tras la sepsis, la principal causa de mortalidad por infección (26).

Prácticamente cualquier agente etiológico (bacterias, hongos, virus y parásitos) puede ser responsable de su aparición. La inmunosupresión (neutropenia, inmunodeficiencia celular o humoral) y otros factores de riesgo (obstrucción crónica al flujo aéreo, empleo de antibióti-

cos o corticoides, cirugía) contribuyen a la aspiración repetida o la diseminación hemática de los patógenos potenciales. Junto a estos factores, el patrón radiológico pulmonar y el tiempo de aparición de los infiltrados parenquimatosos pueden ayudar a predecir los gérmenes más probablemente implicados (Tabla IV) (27,28). Debe prestarse especial atención al diagnóstico diferencial con otras causas frecuentes (no infecciosas) de afectación pulmonar en estos pacientes: neumonitis por irradiación o por fármacos (bleomicina, busulfán, met-hotrexate), metástasis pulmonares, hemorragia pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolismo pulmonar o síndrome de distrés respiratorio del adulto (29).

TABLA IV

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ETIOLÓGICO DE LA NEUMONÍA EN PACIENTES CON CÁNCER*

Infiltrado localizado	Infiltrado difuso
<u>Paciente no neutropénico</u>	
—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>cándida</i>
<u>Paciente neutropénico</u>	
—Precoz: <i>Klebsiella spp</i> , <i>Pseudomonas spp</i> , enterobacterias	—Cualquier grampositivo o gramnegativo, micobacterias, nocardia, legionella, <i>clamydia</i>
—Refractario: Enterobacterias, <i>Pseudomonas</i> , legionella, <i>mycoplasma</i> , micobacterias, nocardia, hongos (criptococo, <i>aspergillus</i> , histoplasma)	—Hongos: <i>Candida</i> , <i>aspergillus</i> , <i>criptococo</i> , 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>Strongyloides</i>
	—Virus: HS, VZV, CMV, influenza, adenovirus

* Modificado de referencias (27-29)

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

La fiebre es el signo más constante. Sin embargo, la tos o la expectoración a menudo están ausentes, al menos en las fases iniciales de la neumonía. Otros síntomas posibles son la disnea, el dolor pleurítico o la hemoptisis. Dada su tendencia a la progresión rápida, su morbimortalidad y la dificultad habitual para conocer el agente etiológico, el oncólogo necesita ser enérgico en el diagnóstico y tratamiento de estas infecciones (30).

La detección de una neumonía suele realizarse mediante una radiografía simple de tórax, aunque la TC aumenta su rentabilidad en las fases precoces y en pacientes con lesiones pequeñas. El diagnóstico etiológico se basa en la realización sucesiva de una serie de técnicas con invasividad creciente: cultivo de esputo (espontáneo o inducido), broncoscopia con lavado broncoalveolar y/o biopsia transbronquial (más sensible en

lesiones extensas y centrales) y biopsia/aspiración transtorácica con aguja (electiva en lesiones periféricas, focales o nodulares). Su indicación debe basarse en la evolución clínica tras iniciar el tratamiento empírico, el estado general del paciente, su saturación arterial de oxígeno y el recuento plaquetario (con frecuencia una o más de estas circunstancias contraindican la práctica de pruebas invasivas). La biopsia pulmonar a cielo abierto o, más recientemente, mediante toracoscopia es el procedimiento diagnóstico definitivo, aunque también el más agresivo; sin embargo, no está demostrado que la información que proporciona mejore la supervivencia global (29).

Se recomienda la combinación de TC y lavado broncoalveolar dirigido como técnicas diagnósticas más sensibles (17,31). Todas las muestras de tejidos o fluidos deben enviarse para tinciones y cultivos bacterianos (incluyendo bacilos ácido-alcohol resistentes típicos y atípicos, *Legionella* y anaerobios) y fúngicos, citología (para inclusiones víricas y tinción de plata para hongos y *P. carinii*) e histopatología (28). En todo caso, el tratamiento antibiótico empírico no debe diferirse en espera de sus resultados.

INFECCIONES ASOCIADAS A LOS CATÉTERES

Los pacientes con cáncer a menudo son portadores de catéteres venosos centrales, que permiten realizar extracciones de sangre y administrar quimioterapia, antibióticos, nutrición parenteral o hemoderivados. Los dos tipos más frecuentes son el reservorio subcutáneo totalmente implantable (Port-A-Cath y similares) y el catéter de tipo Hickman (con orificio directo de salida al exterior); ambos pueden tener de una a tres luces. Su empleo es creciente en relación con la ampliación de las indicaciones de quimioterapia y la extensión de los procedimientos de leucaféresis y trasplante hematopoyético.

Aproximadamente se producen 0,4 infecciones y 0,26 bacteriemias por cada 100 días en que un individuo es portador de catéter. Los agentes etiológicos más frecuentes son, en orden decreciente, *S. epidermidis*, *S. aureus*, bacilos gramnegativos, bacilos grampositivos (*Corynebacterium JK*) y hongos (*Candida spp*); existen lesiones crónicas del orificio de salida del catéter por micobacterias atípicas, difíciles de erradicar. Los mecanismos patogénicos son la invasión a partir de focos cutáneos y la colonización a partir de una bacteriemia de otro origen (32).

Se han descrito 4 tipos de infecciones relacionadas con estos dispositivos: 1) Infección del orificio de salida, caracterizada por eritema, calor o dolor locales y, ocasionalmente, supuración; 2) Infección del túnel subcutáneo, con dolor selectivo en este trayecto; 3) Bacteriemia. No suele presentar signos locales; a menudo sólo produce fiebre pero puede originar cuadros graves como sepsis o shock; y 4) tromboflebitis séptica, caracterizada por la ausencia de síntomas a excepción de los derivados de la sepsis o la trombosis venosa (edema) (28).

Debe sospecharse una infección del catéter en cualquier paciente oncológico que presente molestias locales, fiebre sin foco claro o bacteriemia por estafilococo coagulasa-negativa, cándida o *Corynebacterium spp.* Si existen signos locales deben tomarse muestras para cultivo; en todo caso, el diagnóstico definitivo se basa en el resultado comparativo de los hemocultivos de catéter y sangre periférica (positividad de los primeros con negatividad de los segundos o cultivos semicuantitativos compatibles) (33).

El tratamiento se basa en la administración de vancomicina o teicoplanina. Debe considerarse la retirada del catéter en 3 circunstancias: 1) cuando el microorganismo aislado es *Corynebacterium JK*, *Bacillus spp* o *Candida spp*; 2) si existen tromboflebitis o embolismo sépticos; y 3) cuando persisten la fiebre o la bacteriemia a pesar de un tratamiento antibiótico correcto.

INFECCIONES DEL TRACTO DIGESTIVO

El aparato gastrointestinal es un reservorio natural de microorganismos (incluyendo flora saprófita y colonizantes oportunistas) que pueden originar infecciones locales y suponer la puerta de entrada de infecciones sistémicas, a menudo más graves. Por todo ello es fundamental su profilaxis, especialmente en los periodos de neutropenia.

INFECCIONES OROFARÍNGEAS

Son procesos comunes en la práctica oncológica; en su génesis intervienen varios de estos factores: ulceraciones inducidas por la quimioterapia y radioterapia, sobreinfección de neoplasias localizadas en este área y problemas periodontales preexistentes (con prevalencia elevada en esta población). Su colonización por flora endógena (aerobia y anaerobia) se ve facilitada en las fases de aplasia medular, aun cuando ésta sea de duración corta.

Los cuadros clínicos más frecuentes son la mucositis bucal, gingivitis y periodontitis (presentes en más de un tercio de los pacientes con fiebre neutropénica) (34). Los síntomas incluyen el dolor espontáneo, odinofagia y disfagia, con lesiones que abarcan desde el enrojecimiento y aftas hasta las ulceraciones y hemorragias. Sólo la candidiasis oral (muguet) y las úlceras herpéticas presentan lesiones características.

Habitualmente los gérmenes presentes corresponden a flora mixta (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*). *C. albicans* y el virus del herpes simple también dan lugar a infecciones primarias o sobreinfección de lesiones previas, pudiendo extenderse a lo largo del tracto esofágico. Los cultivos del frotis orofaríngeo pueden revelar patógenos verdaderos pero, a menudo, muestran flora saprófita o contaminación bacteriana. Si el paciente no responde al tratamiento antibiótico, está indicada la toma de biopsias para análisis histológico y estudio microbiológico.

INFECCIONES INTRAABDOMINALES

Aunque los pacientes neoplásicos pueden presentar infecciones intraabdominales comunes (apendicitis, colecistitis, colangitis, abscesos, perforación de vísceras huecas), sus síntomas suelen estar atenuados por una respuesta inflamatoria defectuosa y su evolución complicada por la presencia de síndromes obstructivos y compresivos asociados. Es importante evitar las maniobras diagnósticas invasivas (por el riesgo de diseminación), emplear precozmente la TC en caso de sospecha (fiebre y dolor abdominal localizado) y no diferir la exploración quirúrgica cuando ésta esté indicada.

Existen dos cuadros característicos del enfermo inmunocomprometido que, aunque son infrecuentes, pueden suponer un riesgo vital si no se reconocen y tratan a tiempo: la peritonitis por *Clostridium perfringens* y *septicum* (equimosis y crepitantes en la pared abdominal asociados a sepsis grave) y el síndrome de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* (fiebre, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) (35).

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE (TIFLITIS)

Es un cuadro característico de los pacientes con neutropenia prolongada que presenta una mortalidad superior al 50%. Clínicamente cursa con fiebre, dolor en la fosa ilíaca derecha, distensión abdominal, vómitos y diarrea (en ocasiones sanguinolenta). Afecta al ciego e ileon terminal en forma de edema parietal, necrosis y úlceras contaminadas por bacterias u hongos. El diagnóstico electivo se realiza mediante TC y el tratamiento se basa en el empleo de antibióticos de amplio espectro y la resección quirúrgica en casos seleccionados (36,37).

COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA

La diarrea es un cuadro frecuente en los pacientes neoplásicos. Habitualmente se debe a los efectos secundarios del tratamiento (5-fluorouracilo, irinotecán, irradiación pélvica) o a agentes infecciosos comunes, aunque puede ser secundaria al empleo de antibióticos. Con mucho, el agente etiológico más común (20-30%) de la colitis asociada a antibióticos es *C. difficile* (colitis pseudomembranosa).

Los antibióticos beta-lactámicos de amplio espectro y la clindamicina destruyen la flora bacteriana normal del colon (enterobacterias), lo que permite la colonización por gérmenes anaerobios presentes en el medio hospitalario. Ello se ve facilitado en pacientes con cirugía abdominal previa, afectos de cáncer colorrectal o que reciben tratamiento oncológico activo.

Aunque la infección puede ser leve o asintomática, la toxina de *C. difficile* produce fiebre, diarrea (en ocasiones hemática) y dolor abdominal, asociados a lesiones histológicas progresivas de colitis, formación de pseudomembranas, megacolon tóxico y perforación intestinal con peritonitis (38).

La colonoscopia suele mostrar lesiones muy sugestivas, especialmente en infecciones moderadas a severas; no obstante, para el diagnóstico suele ser suficiente la detección de la toxina B en heces (mediante la prueba de citotoxicidad directa en cultivos o el enzimo-inmunoanálisis). El tratamiento se basa en la suspensión de los antibióticos empleados previamente y en el empleo específico de metronidazol o vancomicina (39).

INFECCIONES ANORRECTALES Y PERINEALES

Son procesos habituales en pacientes con neutropenia prolongada, debido a la frecuencia con que concurren diversos factores predisponentes: irritación local por diarrea, mucositis yatrogénica, patología anorrectal previa (hemorroides, fístulas o fisuras), estreñimiento pertinaz y exploraciones invasivas (tacto rectal, enema opaca y colonoscopia).

Estas lesiones suelen sobreinfectarse por flora mixta compuesta por gérmenes gramnegativos aerobios (enterobacterias), estreptococos y anaerobios. Los síntomas iniciales son anodinos (dolor local, fiebre y eritema) pero pueden progresar rápidamente con formación de celulitis extensas, abscesos, piomionecrosis y bacteriemia o shock séptico. El diagnóstico es sencillo si la sospecha es precoz y los cultivos adecuados. En ocasiones se precisa un drenaje quirúrgico de las lesiones (40).

INFECCIONES URINARIAS

Las infecciones del tracto genitourinario (cistitis, prostatitis, pielonefritis) son también frecuentes en los enfermos oncológicos. Entre sus factores predisponentes destacan las instrumentaciones vesicales (particularmente el sondaje permanente), la ureterohidronefrosis y la disfunción vesical (paraplejía, encamamiento). A menudo son asintomáticas y presentan una tendencia acusada a asociarse con bacteriemia. Los gérmenes habituales son bacilos gramnegativos resistentes (enterobacterias), enterococos y *Candida spp* (41).

El diagnóstico se basa en la realización de urocultivos cuantitativos aún en ausencia de un sedimento urinario patológico. Es fundamental la distinción entre patógenos verdaderos y gérmenes colonizantes o contaminantes. Recuentos de colonias de un germen superiores a 10^5 /ml son indicativos de infección en un paciente no neutropénico con síntomas o en un neutropénico independientemente de éstos, mientras que valores superiores a 10^3 /ml son suficientes para diagnosticar una infección en un paciente neutropénico con síntomas (27).

OTRAS INFECCIONES

INFECCIONES CUTÁNEAS

Pueden tener muy diversos orígenes y etiologías: 1) infecciones bacterianas espontáneas o primarias (foli-

culitis, forúnculos y abscesos por *S. aureus*, *Streptococcus spp.* o gramnegativos); 2) lesiones víricas comunes (herpes simple y zóster); 3) asociadas con catéteres o venoclisis (por *S. epidermidis* o *Corynebacterium spp.*); y 4) secundarias a bacteriemias (ectima gangrenoso), fungemias o viriasis. Su manejo terapéutico es así mismo diferente, por lo que se recomienda obtener muestras frescas mediante aspiración o biopsia para su estudio citológico y cultivo.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Aunque son poco frecuentes, suelen revestir una gravedad especial en función de su localización. Son factores de riesgo: la presencia de reservorios intratecales (Ommaya) o de válvulas de derivación ventrículo-peritoneal, la cirugía previa, la presencia de metástasis cerebrales, leptomeníngeas o vertebrales y la realización repetida de punciones lumbares (42). Pueden cursar con signos meníngeos (cefalea, vómitos, rigidez de nuca), focalidad neurológica irritativa o deficitaria (abscesos) o trastornos del nivel de conciencia o de la conducta (encefalitis). El diagnóstico diferencial debe incluir trastornos metabólicos, causas farmacológicas o diseminación metastática del tumor primario.

Suele tratarse de infecciones por gérmenes oportunistas como *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus neoformans*, *P. aeruginosa*, *Toxoplasma gondii*, *Aspergillus*, *S. stercolaris* o *Nocardia*, encefalitis víricas (herpes simple y varicela-zóster) y, con menor frecuencia, estar implicadas bacterias comunes (meningitis por enterobacterias o abscesos mixtos con presencia de anaerobios) (43). De nuevo, el diagnóstico se basa en la sospecha clínica, ya que las manifestaciones suelen ser sutiles o incompletas en las fases precoces. Aunque la TC cerebral suele aportar información útil (es imprescindible antes de practicar una punción lumbar), la resonancia magnética es la prueba electiva ante lesiones ocupantes de espacio o encefalitis (44).

La punción lumbar para estudio citobioquímico y análisis microbiológico del LCR (tinción Gram y con tinta china, cultivos bacterianos y fúngicos, detección de antígenos) es el método fundamental de diagnóstico etiológico. Debe realizarse por personal experto, con atención especial al recuento plaquetario, por el riesgo de inducir un hematoma subdural medular.

INFECCIONES INFRECIENTES

Excepcionalmente los pacientes oncológicos presentan otros focos sépticos como infecciones cardiovasculares (endocarditis bacterianas), infecciones de la médula ósea o lesiones del sistema musculoesquelético (piomiositis, abscesos musculares, artritis u osteomielitis). Suelen producirse ante determinadas condiciones predisponentes (prótesis valvulares u óseas, abscesos dentales, drogadicción parenteral, cirugía ortopédica extensa y bacteriemia o fungemia prolongadas) y, sobre todo, en fases evolucionadas de otras infecciones sisté-

micas (tuberculosis, listeriosis, candidiasis, salmonelosis o viremias).

CONCLUSIONES

Las infecciones bacterianas representan, tras la propia neoplasia de base, la principal causa de mortalidad en los pacientes oncológicos. La coexistencia de defectos inmunes condiciona en cada caso un espectro predecible, aunque cambiante, de patógenos oportunistas.

Estas infecciones suelen presentar una evolución atípica, por lo que resulta fundamental la sospecha clínica precoz y el empleo juicioso de las pruebas diagnósticas disponibles, en orden creciente de invasividad. El tratamiento antibiótico empírico ha supuesto una mejoría significativa en el pronóstico de estos procesos. No obstante, su prevención específica y el desarrollo de nuevos métodos de estudio clínico y microbiológico (más precoces, sensibles y específicos) son objetivos básicos de la investigación en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

- Channock S. Evolving risk factors for infectious complications of cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 771-793.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-573.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340.
- Ketterer N, Espinouse D, Chomarat M et al. Infections following peripheral blood progenitor cell transplantation for lymphoproliferative malignancies: etiology and potential risk factors. *Am J Med* 1999; 106: 191-197.
- EPINE Working Group. Prevalence of hospital-acquired infections in Spain. *J Hosp Infect* 1992; 20: 1-13.
- Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-1332.
- Sepkowitz KA, Raffali J, Riley L et al. Tuberculosis in the AIDS era. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 180-199.
- Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135: 715-719.
- Hughes WT, Pizzo PA, Wade JC et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (suppl 1): S206-215.
- Montalar Salcedo J, Aparicio Urtasun J. Infecciones bacterianas en el huésped inmunocomprometido: clínica y diagnóstico. *Rev Cáncer (Madrid)* 1991; 5: 35-42.
- Nováková I, Donnelly JP, De Pauw B. Potential sites of infection that develop in febrile neutropenic patients. *Leuk Lymphoma* 1993; 10: 461-467.
- Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 40-46.
- Kramer BS, Pizzo PA, Robichaud KJ et al. Role of serial microbiologic surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 561-568.
- Whimbe E, Wong B, Kiehn TE et al. Clinical correlations of serial quantitative blood cultures determined by lysis-centrifugation in patients with persistent septicemia. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 766-771.
- Allen U, Smith CR, Prober CG. The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. *Am J Dis Child* 1986; 140: 459-461.
- Rubin RH, Fischman AJ, Callahan RJ et al. 111-In-labeled nonspecific immunoglobulin scanning in the detection of local infection. *N Engl J Med* 1989; 321: 935-940.
- 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.
- Aparicio J, Oltra A, Llorca C et al. Randomised comparison of ceftazidime and imipenem as initial monotherapy for febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1739-1743.
- American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
- Fariñas MC, Fariñas Alvarez C, García Palomo JD, González Macías J. Bacteriemia y sepsis. Aspectos etiológicos y patogénicos. *Clínica y diagnóstico. Medicina* 1998; 7(73): 3377-3383.
- Martínez Luengas F. Grupo Español de Estudio de las Bacteriemias. Bacteriemia en 6 hospitales españoles. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 221-232.
- EPINE, Grupo de Trabajo. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Barcelona, Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias 1995.
- Martin MA. Epidemiology and clinical impact of gram-negative sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5: 739-752.
- Viscoli C, Bruzzi P, Castagnola E et al. Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 430-437.
- Bone RC. The sepsis syndrome. Definitions and general approach to management. *Clin Chest Med* 1996; 17: 175-181.
- 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 (Barc)* 1999; 112: 321-325.
- 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. Philadelphia, Lippincott 1993; 2292-2337.
- Ito J. Infectious complications. En: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (eds). *Cancer management: a multidisciplinary approach*. Huntington, PRR 1996; 721-747.
- Shelhamer JH. Respiratory disease in the immunocompromised patient. *Ann Intern Med* 1992; 117: 415-431.
- Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W et al. Pulmonary infiltrations in febrile neutropenic patients: risk factors and outcome under empirical antimicrobial therapy in a randomized multicenter trial. *Cancer* 1994; 73: 2296-2304.
- Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1347-1353.
- Douard MC, Ardoin C, Payri L, Tarot JP. Infectious complications of long term intravenous devices: incidence, risk factors, diagnostic tools. *Pathol Biol (Paris)* 1999; 47: 288-291.
- Liñares J, Sitges A, Garau J et al. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 357-360.
- Peterson DE, Minah GE, Overholser CD. Microbiology of acute periodontal infection in myelosuppressed cancer patients. *J Clin Oncol* 1989; 5: 1461-1468.

35. Pagliuca A. Strongyloides hyperinfection in adult T-cell leukemia / lymphoma. *Br J Haematol* 1999; 105:1.
36. Sloas M, Flynn P, Kaste S et al. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 484-490.
37. Shaked A, Shinar E, Freund H. Neutropenic typhlitis: a plea for conservation. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 351-352.
38. Bouza Santiago E, Peláez García E, Catalán Alonso P. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*. *Medicine* 1998; 7 (74): 3422-3426.
39. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 257-262.
40. Glenn J, Cotton D, Wesley R et al. Anorectal infections in patients with malignant disease. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 42-52.
41. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 609-622.
42. Walters BC. Cerebrospinal fluid shunt infection. *Neurosurg Clin North Am* 1992; 3: 387-401.
43. Clifford DB. Neurologic opportunistic infections. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 175-178.
44. Buff BL Jr, Mathews VP, Elster AD. Bacterial and viral parenchymal infections of the brain. *Top Magn Reson Imaging* 1994; 6: 11-21.

Tratamiento de la sepsis en pacientes neutropénicos

J. KLASTERSKY

*Servicio de Medicina Interna y Laboratorio de Investigación Clínica H. J. Tagnon, Instituto Jules Bordet.
Centro de Tumores de la Universidad Libre de Bruselas. Bruselas, Bélgica*

INTRODUCCIÓN

La infección es una de las complicaciones más frecuentes de la granulocitopenia y es a menudo letal cuando se deja sin tratamiento.

Dado que la fiebre es con frecuencia el único síntoma de la infección en los pacientes neutropénicos, la administración empírica de antimicrobianos en estos pacientes es una práctica aceptada (1). Bajo esas circunstancias, el médico tiene que enfrentarse a muchas decisiones durante el curso clínico; el propósito de esta revisión es servir de guía para un tratamiento racional basado en la experiencia obtenida de los diferentes estudios clínicos controlados (2). La historia natural y la frecuencia de los microbios responsables de la fiebre en los pacientes neutropénicos han cambiado durante la pasada década. En particular, las bacterias grampositivas se han convertido en causa más frecuente de episodios febriles iniciales en los pacientes neutropénicos que las bacterias gramnegativas.

La importancia de las infecciones virales y fúngicas ocultas en los pacientes neutropénicos se está reconociendo cada vez más. Además, la granulocitopenia severa y prolongada al igual que una inmunosupresión amplia son cada vez más frecuentes en los pacientes con cáncer, a medida que las altas dosis de quimioterapia se han unido al trasplante de médula ósea autóloga o alogénica en el tratamiento de diversos tumores malignos.

Estos cambios han tenido un impacto mayor en la elección de la terapia para la fiebre y la infección durante la granulocitopenia de los pacientes inmunocomprometidos.

Para propiciar una mejor evolución, a estos pacientes se les debe administrar una terapia antimicrobiana empírica, sin esperar los resultados de las investigaciones microbiológicas iniciales (1). Aunque en la actualidad son numéricamente menos importantes, las infec-

ciones por bacterias gramnegativas siguen siendo de la mayor trascendencia, ya que tienen una mortalidad entre el 20-30% (dependiendo del estado de base del paciente y del estadio de su enfermedad neoplásica). Además, las infecciones por gramnegativas tienen una historia natural fulminante y pueden ser mortales en unas pocas horas de su inicio. Por ello, una cobertura apropiada para gramnegativos debe ser el primer fin de un tratamiento antimicrobiano empírico en estos pacientes; este tratamiento debe suplementarse con otros antibióticos cuando lo indique la situación clínica del paciente.

HETEROGENICIDAD DE LOS PACIENTES Y RESPUESTAS TERAPÉUTICAS

La tenuencia actual de la quimioterapia antineoplásica es hacia combinaciones más agresivas, que producen neutropenias prolongadas y severas, predisponiendo a los pacientes a infecciones bacterianas y no bacterianas, a pesar de la administración antibiótica continuada.

Los diversos factores que pueden aumentar el riesgo de infección en los pacientes granulocitopénicos están relacionados con el tipo de neoplasia, el tratamiento quimioterápico o ambos. Entre ellos, se pueden mencionar la función deficitaria de los neutrófilos, los defectos en la inmunidad celular, en la inmunidad humoral y en el sistema monocitomacrofágico, la esplenectomía, la desnutrición, la colonización bacteriana y las rupturas de las barreras físicas de las superficies mucosas y de la piel (como los debidos a mucositis y a catéteres intravasculares).

Con respecto a la granulocitopenia como factor de riesgo, está bien establecido que la frecuencia de infección por bacilos gramnegativos aumenta a medida que aquélla se hace más severa (3). Además, la severidad de

la granulocitopenia y su duración influyen de manera importante en la respuesta clínica: esto se traduce en el hecho de que los pacientes con las cifras más bajas de neutrófilos y/o que presentan neutropenia más prolongadas tienen la peor evolución. De la misma forma, los pacientes con bacteriemia por gramnegativos tienen una respuesta significativamente menos favorable que aquellos en los cuales sólo hay un episodio febril que permanece microbiológicamente sin documentar, a pesar de los estudios realizados. También influye en el pronóstico la localización de la infección. Los pacientes con neumonía tienen unos porcentajes de respuestas más bajas que aquellos con infecciones localizadas en otros sitios (5). La bacteriemia por gramnegativos asociados a una neumonía tiene un particular mal pronóstico (6).

En resumen, los pacientes con una granulocitopenia moderada (500-1.000 granulocitos por mm^3), aquellos con neutropenia que mejora durante la terapia (neutropenia de corta duración) y aquellos sin bacteriemia demostrable y/o sin neumonía, responden mejor a un régimen empírico con una cobertura antimicrobiana de amplio espectro. Debido a que estos pacientes representan una amplia mayoría en los estudios publicados, no es sorprendente que sea difícil demostrar diferencias en la evolución cuando se comparan distintos protocolos antibióticos.

Por esto, en la evaluación científica de los tratamientos empíricos es necesario tener en cuenta las características pronósticas de la población en estudio. De igual manera, debe explicarse claramente el criterio utilizado para la definición de la respuesta al tratamiento.

Dependiendo de la definición, la respuesta puede variar de manera considerable (7). Es aconsejable que, a efectos prácticos, no se considere solamente la respuesta clínica a la terapia antimicrobiana empírica, incluyendo la aparición de patógenos resistentes y la ocurrencia de toxicidad limitante y severa, sino también la tasa de respuesta final, teniendo en cuenta todas las alteraciones del tratamiento inicial que ha habido que realizar en esos enfermos (8).

La evaluación del valor intrínseco del tratamiento antimicrobiano empírico en las infecciones bacterianas, debe realizarse solamente en los pacientes que presentan una bacteriemia o en quienes puedan aislarse gérmenes patógenos en otros sitios.

Por otro lado, la evaluación de la eficacia global de una terapia empírica, especialmente al evaluar la supervivencia no requiere la demostración de la causa microbiológica de cada episodio tratado.

Aunque este trabajo se centra en la terapia antibacteriana empírica, conviene recordar que varias infecciones no bacterianas se han vuelto cada vez más importantes en los pacientes granulocitopénicos o inmunocomprometidos. Las infecciones por hongos (*Candida* sp., *Aspergillus* sp.) no son raras en pacientes neutropénicos y deben documentarse lo más pronto posible con el fin de ser tratadas rápidamente de manera particular si hay una mala respuesta a la terapia inicial. Además, en los pacientes con una severa y prolongada inmunosupresión, como por ejemplo aquellos que se preparan para un trasplante de médula ósea, se ha reconocido que las infecciones virales

(como CMV, EBV, Adenovirus, Varicela-Zoster) son una complicación importante y en algunos casos contribuyen a la prolongación o al empeoramiento de la neutropenia (10).

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO COBERTURA OPTIMA DE LA INFECCION POR GRAMNEGATIVOS Y MONOTERAPIA FRENTE A TRATAMIENTO COMBINADO

Los esquemas de tratamiento empírico que más a menudo se utilizan son la combinación de un antibiótico betalactámico más un aminoglucósido, o la combinación de dos beta-lactámicos, o una monoterapia betalactámica con una cefalosporina de tercera generación o imipenem. La combinación de dos antibióticos betalactámicos, sólo lleva a la ampliación del espectro de cobertura, ya que no se ha demostrado un sinergismo entre estos compuestos.

Debido a ello la combinación de beta-lactámicos se considera como equivalente a una "monoterapia".

Las ventajas más frecuentes citadas de la combinación de un beta-lactámico y un aminoglucósido sobre la monoterapia están resumidas en la tabla I.

TABLA I
TRATAMIENTO COMBINADO: VENTAJAS

Coertura de amplio espectro
Gran actividad bactericida
Efecto sinérgico
Tratamiento óptimo para la <i>Ps. aeruginosa</i>
Evita la aparición de resistencia
Reducción de las super-infecciones

El interés en el tratamiento con dos beta-lactámicos se inició con la introducción de las penicilinas de amplio espectro y con la aparición de las cefalosporinas de tercera generación con actividad anti-pseudomona. Los estudios clínicos controlados han demostrado que las combinaciones de beta-lactámicos son tan efectivas como la combinación entre un beta-lactámico y un aminoglucósido, con un porcentaje de respuestas del 60-80% (11-14). La incidencia de nefrotoxicidad ha sido inferior con la combinación de betalactámicos que con los esquemas que contienen aminoglucósidos; sin embargo, hay una preocupación por la hemorragia como complicación del tratamiento con dos betalactámicos, por lo cual algunos investigadores han administrado vitamina K profilácticamente con buenos resultados. Otro de los puntos teóricos con relación a la combinación de dos beta-lactámicos es la inducción de beta-lactamasas y la aparición consecuente de resistencias (11,14,15).

La aparición de resistencia a la carbenicilina, cefalotina, azlocilina y otros antibióticos ha sido mucho más rápida en los pacientes tratados con una cefalosporina altamente resistente a la beta-lactamasa unida a uno de los antibióticos antes mencionados, que en aquellos en

los que se combinó con un aminoglucósido (8). Este hecho resta valor a las combinaciones de dos beta-lactámicos. Sin embargo, esto ha sido un problema menor con los nuevos beta-lactámicos entre los cuales se incluyen el imipenem, aunque el riesgo potencial de aparición de resistencia continúa existiendo, sobre todo cuando un fármaco de la combinación es altamente resistente a beta-lactamasas. La ventaja potencial de los esquemas que contienen aminoglucósidos es que protegen al paciente contra el riesgo de no estar adecuadamente tratado en caso de tener un patógeno resistente a beta-lactamasas.

La infección por gramnegativos no tratada en un paciente granulocitopénico puede ser rápidamente mortal; en el estudio I de la EORTC (4) todos los pacientes bacteriémicos infectados con organismos doblemente resistentes que recibieron un tratamiento empírico con carbenicilina más cefalotina, murieron precozmente.

Aunque la monoterapia con un aminoglucósido puede tener un efecto final en la bacteriemia de los pacientes neutropénicos, cuando se administra una terapia combinada existe la posibilidad de que el aminoglucósido, al cual los gramnegativos son raramente resistentes, prevenga la mortalidad precoz y permita las modificaciones adecuadas del tratamiento una vez que se detecta la resistencia al antibiótico betalactámico de la combinación (16).

En el estudio IV de la EORTC los pacientes que tenían infección por una bacteria sensible a los beta-lactámicos y a los aminoglucósidos, respondían clínicamente con más frecuencia que aquellos en los cuales la bacteria era solamente sensible a los aminoglucósidos; sin embargo, la mortalidad no fue significativamente diferente en ambos grupos de pacientes (16). Varios estudios han resaltado la necesidad de una alta actividad bactericida sérica (AABS) para que se logre el éxito terapéutico en la bacteremia por gram-negativos de los pacientes neutropénicos (17,18). El pico y el de las soluciones bactericidas debe ser por lo menos 1:16 y 1:8 respectivamente; estos valores son más altos que los que se correlacionan con el éxito terapéutico en los pacientes bacteriémicos no neutropénicos. Estos títulos séricos bactericidas pueden obtenerse con unas dosis altas de un betalactámico más un aminoglucósido, y de hecho puede hacer que la monoterapia sea equivalente a la terapia combinada en este sentido.

El sinergismo probablemente juega un papel importante en la terapia combinada. Las asociaciones sinérgicas se asocian una mayor actividad bactericida del suero y con una mejor evolución clínica en varios estudios (19). Sin embargo, no está claro si el efecto beneficioso del sinergismo se limita a la obtención de altos títulos bactericidas, que se pueden obtener con dosis adecuadas de fármacos en monoterapia, o si produce su efecto beneficioso al aumentar el porcentaje de destrucción bacteriana. Hay razones para que el sinergismo, que produce una muerte bacteriana más rápida, es importante para una actividad antimicrobiana óptima (21); esto puede explicar por qué en el estudio EORTC (Tabla II) las terapias más prolongadas fueron significativamente superiores a las terapias cortas seguidas de monoterapia en el tratamiento de la sepsis por gramos. Este estudio (EORTC IV), realizado por el Grupo Cooperativo de

Tratamientos Antimicrobianos de la EORTC, comparó el uso empírico de la ceftazidima más un curso completo de amikacina, de por lo menos 7 días (esquema largo), con la ceftazidima más un curso corto de amikacina (3 días) (esquema corto) en pacientes granulocitopénicos con bacteriemia por gramnegativos. El esquema largo demostró una clara superioridad: la persistencia de fiebre, la muerte por infección y la persistencia de la bacteriemia fueron todos menos frecuentes.

TABLA II
RESPUESTA A LA TERAPIA SEGÚN LOS GRANULOCITOS
(MEJORIA/TOTAL)

<i>Pacientes con</i>	<i>AZ+AF</i>	<i>C+AS</i>	<i>C+AF</i>
Neutropenia			
persistente	5/25	1/16	6/12
profund	(20%)	(6%)	(50%)
Otros	11/16	18/26	32/35
	(69%)	(69%)	(91%)

*p=C+AF vs C+AS: 0,03

C+ AZ vx AZ+AF: N.S.

**AZ+AF y C+AF se administraron por lo menos 7 días; C+AS se administró por 3 días.

AZ: Azlocilina, AS: Amikacina (ciclo corto), AF: Amikacina (ciclo largo). C: Ceftazidina.

Datos obtenidos de la referencia 22.

La ventaja del esquema largo sobre el esquema corto se vio sin embargo limitada a los pacientes con granulocitopenia severa (<100/ml) y prolongada. Como no hubo bacterias resistentes a la ceftazidima el estudio de la EORTC IV, el efecto beneficioso de la terapia fue probablemente debido al aumento de la actividad antibacteriana, posiblemente a través de un efecto sinérgico.

Estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios diseñados para explorar la significación clínica del sinergismo: sólo los pacientes con una granulocitopenia intensa parecen beneficiarse de un tratamiento combinado sinérgico (22). En contraste con estas observaciones, se ha publicado recientemente un estudio prospectivo en el cual se comparan la ceftazidima con una combinación con carbenicilina, cefalotina y gentamicina (23) como tratamiento empírico en los pacientes neutropénicos, llegando a la conclusión que ambos esquemas son igualmente efectivos como tratamiento primario, en términos de respuesta global.

Fainstein y cols. demostraron en un estudio comparativo de ceftazidima frente a ceftazidima más tobramicina como tratamiento empírico en los pacientes con cáncer que la respuesta global para las septicemias fue del 75% con la ceftazidima y del 85% con la combinación (24). Otros dos estudios controlados, uno de los cuales comparaba cefoperazona con cefoperazona más amikacina (25) y el otro imipenem con piperacilina más amikacina (26), demostraron que la monoterapia con los beta-lactámicos es tan efectiva como el tratamiento combinado. Debe ponerse énfasis en el hecho que en ambos estudios se administraron altas dosis día-

rias de cefoperazona y de imipenem en la rama con monoterapia.

Sin embargo, en contraste con el estudio de la EORTC, todos estos estudios tenían pocos pacientes con septicemia por gramnegativos y neutropenia severa. Por otro lado, esos estudios tienen el mérito de demostrar que la monoterapia es tan efectiva como los esquemas combinados en aquellos pacientes con fiebre en los cuales no se ha podido demostrar la etiología microbiológica y/o que tienen una granulocitopenia leve.

Otras posibles desventajas de la monoterapia con betalactámicos es su frecuente fracaso frente a *Pseudomonas aeruginosa*, la aparición de organismos resistentes a betalactámicos y las sobreinfecciones. La necesidad de una terapia combinada para tratar con éxito una infección por *P. aeruginosa* se ha puesto de relieve en varios estudios experimentales y clínicos y ésta es una práctica aceptada en la sepsis que se sospecha o se demuestra estar causada por *Pseudomonas* (27).

Las sobreinfecciones y la producción de resistencias se han observado más frecuentemente entre los pacientes que reciben piperacilina en monoterapia, que en aquellos en los cuales se administra una terapia combinada (28). En contraste iobreinfección no fue un problema significativo en un eslio en el cual se comparó imipenem con piperacilina más ikacina en pacientes con fiebre neutropénica.

La toxicidad de los aminoglucósidos (ototoxicidad, nefrotoxicidad y potenciación de la nefrotoxicidad de otros medicamentos) es uno de los puntos negativos de la terapia combinada con estos agentes, que también requieren una monitorización de los niveles séricos y una atención especial a varios aspectos clínicos (29).

Sin embargo, hay muchas vías para disminuir el riesgo de toxicidad asociada con los aminoglucósidos manteniendo la misma eficacia, como por ejemplo su administración a mayores intervalos.

Una alta dosis diaria de aminoglucósidos administrada en animales ha demostrado ser menos tóxica que las dosis convencionales fraccionadas y la alta concentración *in vitro* destruye a las bacterias más rápidamente (30).

El efecto postantibiótico prolongado tras la exposición a altas concentraciones de aminoglucósidos constituye un argumento para la administración de dosis más altas de las habituales a intervalos más largos (31). El *Grupo Cooperavo de Terapia Antimicrobiana* de la EORTC está actualmente investigando un esquema de dosis una vez al día que contiene ceftriazona más amikacina. Los datos clínicos preliminares indican que este tipo de esquema puede ser efectivo (32-34). Otras técnicas para disminuir la toxicidad de los aminoglucosidos son la detección temprana de disfunción coclear y vestibular, los periodos de administración más cortos, el evitar el uso de otros medicamentos nefro y ototóxicos, el conocer las contraindicaciones y los nuevos ensayos para la detección temprana de daño en otros órganos.

Con estos criterios clínicos y factores pronósticos en mente, se pueden hacer varias recomendaciones para el

uso de a terapia empírica en los pacientes con infecciones por gramnegativos.

El esquema más prudente, particularmente en los pacientes severamente neutropénicos, es administrar una terapia combinada utilizando aminoglucósidos con un betalactámico, ajustando posteriormente el tratamiento de acuerdo con los hallazgos microbiológicos tras 48-72 horas (Tabla III). En los pacientes sin neutropenia severa, parece apropiado administrar una monoterapia con un beta-lactámico de amplio espectro, como la ceftazidima o el imipenem, excepto si la clínica sugiere una etiología diferente a la de un bacilo gramnegativo.

TABLA III

TRATAMIENTO EMPÍRICO POR SOSPECHA DE INFECCIÓN POR GRAMNEGATIVOS EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS

Factores de riesgo a considerar

Granulocitopenia persistente y profunda
Tumores hematológicos y/o quimioterapia agresiva
Signos y síntomas de infección severa

Prescribir monoterapia o tratamiento combinado (basado en los factores de riesgo)*

O: ceftazidima, cefoperazona, imipenem o dos beta-lactámicos
+: ceftazidima, cefoperazona o imipenem + aminoglucósidos

Ajustar la terapia después de las 24-48 horas

Infección posible/dudosa: suspender aminoglucósidos
Bacteriemia por gramnegativos: agregar aminoglucósidos y controlar los niveles bactericidas en suero

*O: sin factor de riesgo; +: factores de riesgo presentes.

INFECCIONES POR GRAMPOSITIVOS

En muchos centros de tratamiento de los pacientes con cáncer, los microorganismos grampositivos (*staphylococcus* y *streptococcus*) son actualmente los gérmenes más frecuentemente responsables de infecciones en sujetos neutropénicos. Las razones de este aumento no están aún aclaradas; puede ser debido al uso más frecuente de catéteres intravenosos y de otros sistemas implantables, por el uso de quimioterapias más agresivas que producen más daño a la mucosa oral o gastrointestinal, por la existencia de infecciones víricas no reconocidas de las membranas mucosas y posiblemente por la eficacia de la prevención de las infecciones por gramnegativos mediante quinolonas.

Además, se ha publicado que el tratamiento con altas dosis de Ara-C se asocia con una alta incidencia de

infecciones por streptococcus (35) y que la profilaxis con aciclovir puede ser protectora (36).

No hay una evidencia clara hasta el momento de que la profilaxis de las infecciones por gramnegativos con quinolonas, que no es efectiva para prevenir las infecciones por grampositivos, pueda aumentar la incidencia de infecciones de esta última etiología; por otro lado, otros esquemas profilácticos, como por ejemplo el cotrimoxazol, es efectivo en la prevención de infecciones por algunos grampositivos (37), además de lograr la prevención de infecciones por gramnegativos.

Los esquemas empíricos tradicionalmente diseñados para cubrir las bacterias gramnegativas, no son muy activos contra algunos gérmenes grampositivos resistentes a las penicilinas y a las cefalosporinas. En uno de los estudios de la EORTC, el porcentaje de respuestas de la bacteriemia por grampositivos con los esquemas de azlocilina o ceftazidima más mikacina fue menor del 50% (21). Por otro lado, la mortalidad de estas infecciones continúa siendo baja (<5%) en la mayoría de las series. Esto es cierto en las infecciones causadas por *Staphylococcus epidermidis* pero menos cierto en aquellas causadas por *streptococcus*. En un reciente estudio en el instituto Jules Bordet, se encontró que 20 de 87 pacientes murieron en los 15 días siguientes a la documentación de la bacteriemia por streptococcus; cinco de ellos tenían un síndrome de distrés respiratorio del adulto mortal (38); otros tuvieron una morbilidad significativa pero sobrevivieron.

La pregunta que surge es si los esquemas empíricos deberían incluir un medicamento que cubriera el espectro de los patógenos grampositivos, como la vancomicina o la teicoplanina. Algunos estudios clínicos han demostrado que la adición de vancomicina a los esquemas empíricos actuales se asocia a una respuesta significativamente mejor en los pacientes con una bacteriemia documentada por grampositivos (39-41). Por otro lado, también hay evidencia que muchas de esas infecciones pueden ser adecuadamente tratadas con vancomicina en el momento que la bacteria es identificada en el cultivo (42).

Sin embargo, algunas de estas infecciones, especialmente aquellas causadas por streptococcus, pueden llevar a un síndrome de distrés respiratorio/bacteremias mortales si el tratamiento con vancomicina se retrasa (39-41). Por ello es razonable recomendar el uso rutinario de la vancomicina en los pacientes con neutropenias severas o que parecen sépticos en el momento del primer episodio febril, así como en aquéllos con neumonitis. Si los hemocultivos permanecen negativos, se debe discontinuar la vancomicina a las 48-72 horas con el fin de reducir costos y toxicidad.

En los pacientes con factores predisponentes para sepsis por streptococcus, como cuando existe una alta incidencia de infecciones por este germen en un hospital dado, cuando hay daño de las mucosas o se utilizan altas dosis de quimioterapia o cuando existe infección concomitante por el virus del herpes, debe asociarse un tratamiento empírico con vancomicina.

DURACIÓN DE LA TERAPIA

Una pregunta muy frecuente es por cuánto tiempo deben aplicarse los esquemas empíricos a los pacientes en los cuales no se ha demostrado la bacteria causal y que han respondido a la terapia antimicrobiana inicial. Pizzo y cols. demostraron en un estudio limitado que la discontinuación temprana de los antibióticos en los pacientes que responden puede asociarse con una enfermedad febril recurrente y en algunos casos con infecciones bacterianas documentadas (43). En un estudio más reciente, se observó que la duración de la terapia, sea esta corta (4 días) o prolongada (hasta que la neutropenia se recupere), no tiene influencia en la frecuencia de una posterior administración de antibióticos o anfotericina B (44). Además, el tratamiento antimicrobiano prolongado, que a menudo acompaña a las granulocitopenias prolongadas, se ha asociado a infecciones por hongos y otras sobreinfecciones. Un estudio controlado reciente informó que la única diferencia entre el efecto del tratamiento corto o el prolongado fue el incremento significativo de las fungemias con los tratamientos más largos (45).

La duración más adecuada del tratamiento en los pacientes que permanecen febriles con hemocultivos negativos a pesar del tratamiento antibiótico es una pregunta difícil de contestar. Se ha demostrado que la suspensión de los antibióticos, a pesar de la persistencia de fiebre y granulocitopenia y cuando la presencia de infección se duda o no está documentada, puede ser una buena táctica en el 50% de los casos, siendo necesario restituir su administración en el otro 50% por recurrencia de la fiebre, algunas veces por infección documentada (46).

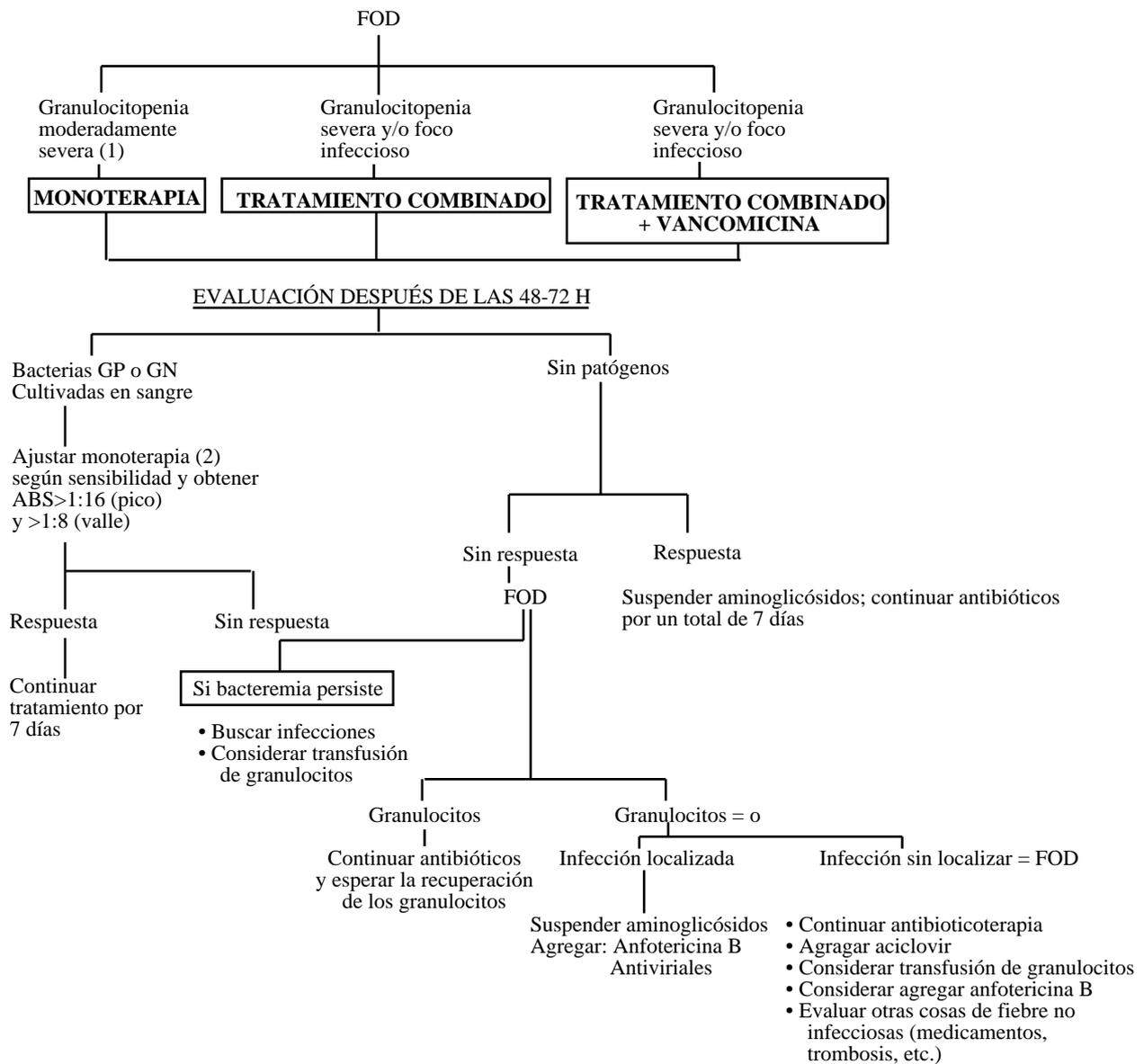
Si las cifras de granulocitos persisten bajas o continúan disminuyendo, si el paciente no está mejorando y/o si aparece el foco de la posible infección, puede ser necesario añadir otros tratamientos como se subraya y discute en la tabla IV. En estos casos, como parte de la evaluación y del manejo, no se debe suspender la antibioticoterapia, ya que puede aparecer una bacteriemia a veces es mortal. En los pacientes que continúan febriles pero que mejoran evolutivamente con unos niveles de granulocitos estables o en aumento, sólo se deben suspender los antibióticos cuando la fiebre desaparece.

CONCLUSIONES

Claramente, no hay unas *recetas* definidas y efectivas para todas las situaciones clínicas que pueden observarse en estos pacientes de difícil manejo. Las directrices presentadas en este artículo son recomendables en muchos casos; pero debe tenerse en cuenta que estas recomendaciones están en constante estado de evolución, relacionado con los cambios en la naturaleza y las características de los patógenos y la mejora de nuestro armamento terapéutico. Es necesaria una investigación continua para acomodar estos cambios y definir mejores esquemas para la prevención y el tratamiento de la infección en este tipo de pacientes.

TABLA IV

GUÍAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS FEBRILES EN LOS PACIENTES NEUTROPÉNICOS



BIBLIOGRAFÍA

- Schimpf SC, Satterlee W, Young VW et al. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284:1061.
- Klastersky J, Zinner SH, Calandra T et al. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: lessons from four EORTC trials. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24, suppl: 1:S35.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328.
- Klastersky J, Gaya H, Glauser MP et al. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 1978; 137:14.
- Elting LS, Bodey GP, Fainstein V. Polymicrobial septicemia in the cancer patient. *Medicine* 1986; 65:218.
- Rodeschini G, Vinante F, Benini F et al. Gramnegative septicemia in patients with hematologic malignancies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:327.
- Elliot CR, Pater JL. The effect of different measures of outcome on 15. the results of studies of empiric antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Investigat Med* 1988; 11:327.
- Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G et al. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis* 1990; 161:397.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R et al. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1986; 61:153.
- Bodey GP. Overview of the problem of infections in the immunocompromised host. *Am J Med* 1985; 79, suppl. 5B:56.

11. Young LS. Fever and septicemia, p. 75. In: Rubin RH, Young LS (eds). *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. Plenum Medical Book Company, New York 1988.
12. Brown AE. Management in the febrile, neutropenic patient with cancer: therapeutic considerations. *J Pediatr* 1985; 106:1035.
13. Winston DJ, Ho WG, Bruckner DA et al. Controlled trials of double betalactam therapy with cefoperazone plus piperacillin in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1988; 85, suppl IA:31.
14. Fainstein V. Old and new strategies for neutropenic patients. *Primary Cancer Care* 1987; June 17.
15. Klastersky J, Glauser MP, Schimpff SC et al. Prospective randomized comparison of three antibiotic regimens for empirical therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 263
16. Martino P, Venditti M, Valente B et al. Serum bactericidal activity as a therapeutic guide in severely granulocytopenic patients with gramnegative septicemia. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 439.
17. Sculier JP, Klastersky J. Significance of serum bactericidal activity in gramnegative bacillary bacteremia in patients with and without granulocytopenia. *Am J Med* 1984; 76: 429.
18. Klastersky J, Zinner SH. Synergistic combinations of antibiotics in gramnegative bacillary infections. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 294.
19. Van Laethem Y, Lagast H, Klastersky J. Serum bactericidal activity of ceftazidime and cefoperazone alone or in combination with amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella*.
20. Jawetz E. The use of combinations of antimicrobial drugs. *Ann Rev Pharmacol* 1968; 8: 151.
21. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gramnegative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1692.
22. De Jongh CA, Joshi JH, Newman KA. Antibiotic synergism and response in gramnegative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; 80, suppl. 8C: 96.
23. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315: 552.
24. Fainst. in V, Bodey GP, Elting L et al. A randomized study of ceftazidime compared to ceftazidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients. *J Antimicrob Agents Chemother* 1983; 12, suppl. A: 101.
25. Piccart M, Klastersky J, Meunier F et al. Single-drug versus combination empirical therapy for gramnegative bacillary infections in febrile cancer patients with and without granulocytopenia. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 870.
26. Wade I, Bustamante C, Devlin A et al. Imipenem versus piperacillin plus amikacin, empiric therapy for febrile neutropenic patients: a double-blind trial. *Proc 27th Meeting ICAAC, New York (USA)*, p. 316, abstract 1.251, 1987.
27. Bodey GP, Bolivar R, Fainstein V et al. Infections caused by *pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 279.
28. Gribble MJ, Chow AW, Naiman SC et al. Prospective randomized trial of piperacillin monotherapy versus carboxypenicillinaminoglycoside combination regimens in the empirical treatment of serious bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 388.
29. John JF Jr. What price success? The continuing saga of the toxic: therapeutic ratio in the use of aminoglycoside antibiotics. *J Infect Dis* 1988; 158: 1.
30. Kapusnik JE, Hackbarth CJ, Chambers HF et al. Single, large, daily dosing versus intermittent dosing of tobramycin for treating experimental *pseudomonas pneumonia*. *J Infect Dis* 1988; 158: 7.
31. Isaksson B, Nilsson L, Maller R et al. Postantibiotic effect of aminoglycosides on gramnegative bacteria evaluated by a new method. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 23.
32. Aoun M, Meunier F, Van der Auwera Ph et al. Single daily empiric antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients using ceftriaxone + amikacin: a pilot study. *Proc. 28th Meeting ICAAC, Los Angeles (USA)*, 1988; 20: 114.
33. Maller R, Isaksson B, Nilsson L et al. A study of amikacin given once versus twice daily in serious infections. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 75.
34. Fan ST, Lau WY, Teoh-Chan CH et al. Once daily administration of netilmicin compared with thrice daily, both in combination with metronidazole, in gangrenous and perforated appendicitis. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 69.
35. Kern W, Kurrel E and Vanek E. High risk of streptococcal septicemia after high dose cytosine arabinoside treatment for acute myelogenous leukemia. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 773.
36. Ringdén O, Heimdahl A, Lonnqvist B et al. Decreased incidence of viridans streptococcal septicemia in allogeneic bone marrow transplant recipients after the introduction of acyclovir. *Lancet* 1984; 1: 744.
37. Klastersky J. Chemoprophylaxis of gramnegative infections in neutropenic patients. *Eur Urol* 1990; 17, suppl. 1: 40.
38. Awada A, Van der Auwera P, Meunier F et al. Streptococcal bacteremia in cancer patients. *Rev Infect Dis (in press)* 1990.
39. Karp JE, Dick JD, Angelopoulos G et al. Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1986; 81: 237.
40. EORTC Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime plus amikacin with or without vancomycin as empirical therapy of fever in cancer patients with granulocytopenia. *Proc. 28th Meeting ICAAC, Los Angeles (USA)* 1988; abstract n° 18, p 113.
41. Shenep JL, Hughes WT, Roberson PK et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988; 319:1053.
42. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D et al. Grampositive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* 1988; 108: 30.
43. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA. Duration of empiric therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67: 194.
44. Peterson PK, McGlave M, Ramsay NKC et al. Empirical antibacterial therapy in febrile, granulocytopenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26:136.
45. Crane L, Komshian S, Sauber A et al. Antibiotic therapy in febrile, neutropenic patients: what is the optimum duration of therapy? *Proc 28th Meeting ICAAC, Los Angeles (USA)*, 1988; abstract n.º 21: I 14.
46. Joshi JH, Schimpff SC, Tenney JH et al. Can antibacterial therapy be discontinued in persistently febrile granulocytopenic cancer patients? *Am J Med* 1984; 76: 450.

Prevención de la infección en el paciente inmunodeprimido

C. SOLANO

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

INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección, esta continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Por este motivo su prevención constituye un primer e importante aspecto para mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Aunque la neutropenia sea la causa más frecuente de la mayor susceptibilidad a la infección, la inmunodepresión está condicionada generalmente por múltiples causas (1). La propia enfermedad o la terapia antineoplásica provocan alteración de uno o más mecanismos inmunes de control de la infección. La utilización de tratamientos quimiorradioterápicos progresivamente más intensivos, entre los que se incluye la quimiorradioterapia en dosis altas seguido de trasplante hemopoyético (TPH), condiciona una gran toxicidad hematológica y alteraciones de los mecanismos naturales de defensa, que facilitan las infecciones por patógenos habituales y por gérmenes oportunistas.

ETIOPATOGENIA

La infección puede estar causada por cualquier microorganismo incluyendo bacterias, hongos, virus y protozoos. El tipo de patógeno potencial en un paciente determinado depende de las alteraciones específicas de la inmunidad que, a su vez, depende de la enfermedad de base y de su tratamiento. A pesar de esta gran variación, determinadas alteraciones del mecanismo defensivo, se asocian con determinados patógenos más frecuentemente debido a que, o bien el mecanismo defensivo alterado interviene en el control de determinados patógenos, o bien el germen responsable coloniza con frecuencia la proximidad física del área lesionada.

En la tabla I se resumen los principales patógenos en pacientes inmunodeprimidos y su asociación con determinadas alteraciones de los mecanismos defensivos. 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 mecanismos de colonización para desarrollar estrategias de prevención de la infección en pacientes de alto riesgo.

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 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 frecuente-

TABLA I

ALTERACION DE LOS MECANISMOS DEFENSIVOS Y ORGANISMOS MAS 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>	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>		
	Gram-positivas Estafilococos (SCN y SCP) Estreptococos (grupo D, a-hemolítico) Anaerobios (estreptococo anaeróbico, <i>Clostridium spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i>)			
Inmunidad celular	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Legionella</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Mycobacterias</i>	<i>Criptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Coccidiodes</i> <i>Candida</i>	<i>Varicella-zoster</i> <i>Herpes simple</i> <i>Citomegalovirus</i> <i>Epstein-Barr</i> <i>Herpesvirus 6</i> Infección diseminada por vacuna con virus vivos	<i>P. carinii</i> <i>Toxoplasma</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Strongyloides stercolari</i>
	<i>Semana 1</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> , Gram-negativas <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Neisseria spp.</i> , organismos entéricos	<i>Staphylococcus</i>		
C5-C9	<i>Neisseria spp.</i>			
Lesión de mucosas:				
Cavidad oral	Anaerobios orales, estrep. -hemolítico	<i>Candida</i>	Herpes simple	
Esófago	Estafilococos	<i>Candida</i>	Herpes simple Citomegalovirus	
Intestino	Estreptococo grupo D, enterobacterias, anaerobios	<i>Candida</i>	<i>Strongyloides stercolari</i>	
Tracto urinario	Estreptococo grupo D, enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i>			
Lesión cutánea	Estafilococos, estreptococos, <i>Bacillus spp.</i> , <i>Corynebacteria</i> <i>P. aeruginosas</i> , enterobacterias, micobacterias	<i>Cándida</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)			

mente 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%) (2).

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 bacterie-

mia, mientras que la incidencia fue solo del 15% con *Klebsiella spp* y 7% con *E. coli* (3).

El espectro de las infecciones causadas por gérmenes gram positivos (GGP) es amplia e incluye endocarditis, infecciones de catéter y de partes blandas, otitis y conjuntivitis. En la década de los 80 se produjo un aumento de la frecuencia de bacteriemias por GGP hasta alcanzar actualmente el 60-80% de las bacteriemias en pacientes neutropénicos. El aumento de estos gérmenes, especialmente estreptococos y estafilococos coagulasa negativo, 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. 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). 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* metilicilina-resistentes y más recientemente epidemias de cepas multiresistentes (4).

Hongos

Las infecciones fúngicas más frecuentes en el paciente inmunodeprimido están causadas por hongos oportunistas *Candida*, *Aspergillus* y *Mucor* y en menor proporción por *Cryptococcus neoformans*. 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* (5).

Candida albicans puede formar parte de la flora gastrointestinal y cutánea normal. Sin embargo, 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 (6). La colonización extensa (en 3 o más áreas del organismo) por *Candida albicans* se correlaciona con desarrollo de enfermedad diseminada (7). En cuanto a *Aspergillus*, no forma parte de la flora normal y, generalmente, se adquiere de forma exógena mediante alimentos y, sobre todo, por vía aérea desde sistemas de ventilación contaminados, áreas en construcción y plantas ornamentales. 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, generalmente además, facilitada por tratamientos antibióticos de amplio espectro y/o tratamiento esteroideo. Por este motivo la infección fúngica se comporta como una superinfección.

Virus

Las infecciones virales más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos están producidas por el grupo herpes e incluye herpes simple, varicela-zoster, y citomegalovirus. Otros virus pueden causar infección en el paciente inmunodeprimido, pero su incidencia no está significativamente aumentada respecto a la población normal. Entre estos virus, se encuentran los virus de Epstein-Barr (VEB), el herpes tipo 6 (HHV-6), 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 alógeno (8). 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 (9). 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 cols. (10). 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 las nuevas estrategias terapéuticas (tratamiento con ganciclovir e inmunoglobulinas intravenosas) la mortalidad ha disminuido significativamente (alrededor del 40%). El aumento de la edad se asocia con reactivación de CMV, por tanto, los pacientes inmunodeprimidos de edad avanzada, tienen un riesgo incrementado de desarrollar infección por CMV.

Protozoos

A excepción de la infección por *P. carinii*, el resto de parásitos entre los que se incluyen *Toxoplasma gondii*,

cryptosporidium y *Estrongiloides stercoralis*, son relativamente infrecuentes como causa de infección en pacientes inmunodeprimidos. Recientemente y en base a estudios moleculares ha sido reclasificado como un hongo (11). 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.

EPIDEMIOLOGÍA

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 (12). Asimismo, se demostró que aproximadamente el 50% de las infecciones son debidas a la gérmenes que forman parte de la flora microbiana endógena, fundamentalmente el tracto gastrointestinal (TGI), y otro 50% por gérmenes adquiridos del exterior (infección nosocomial) (13-15). 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* (16).

El ritmo de adquisición de patógenos durante la hospitalización sin medios de aislamiento, es relativamente constante y formado 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 desarrollado por van der Waaij y cols. (17), 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 redu-

cida 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. 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 funcionamiento 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 (18).

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS

Teniendo en cuenta los microorganismos y el modo de adquisición, las medidas de prevención de la infección deben ir dirigidas a mejorar el estado inmunitario del paciente, reducir las técnicas invasivas en lo posible, reducir o eliminar el volumen de la flora endógena e impedir la adquisición de patógenos nosocomiales mediante medidas de aislamiento infeccioso más o menos intensos (Tabla II).

Métodos para impedir la adquisición de patógenos exógenos y/o eliminar la flora microbiana

Medidas de aislamiento

La forma más compleja de aislamiento inverso total es la utilización de habitaciones dotadas de flujo aéreo laminar. Consisten en habitaciones en donde las paredes opuestas son filtros de alta eficacia en la eliminación de partículas (filtros HEPA) capaces de retener partículas de $0,3 \mu\text{m}$, a través de los que se hace circular el aire y se consigue establecer un flujo horizontal con frecuente recambio del aire con lo que se consigue un ambiente casi estéril, reduciendo la concentración de patógenos desde $3.000/1.000/\text{m}^3$ de una habitación estándar, hasta $15/1.000/\text{m}^3$ (20). Para que este sistema sea eficaz, es preciso que los objetos que se encuentren en la habitación sean estériles y que el personal sanitario utilice técnica de acceso estéril. Diversos estudios han demostrado la eficacia de este sistema, cuando se asocia a la esterilización intestinal con antibióticos no absorbibles, en la prevención de la infección y posiblemente de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) en pacientes neutropénicos con leucemia y/o sometidos a TPH (21). Una observación constante es la prevención absoluta de la infección por *Aspergillus* al utilizar este tipo de medida de aislamiento. A pesar de reducir la frecuencia de infecciones, no se ha demostrado una mejoría significativa de la supervivencia y tiene un alto coste económico por lo que no se recomienda su uso excepto en hospitales en donde la infección por *Aspergillus* es endémica

TABLA II

MÉTODOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS

<i>Prevención de la adquisición y/o eliminación de la flora microbiana</i>	<i>Mejoría o modificación de mecanismos inmunes</i>
1. <i>Prevención de adquisición gérmenes exógenos</i>	1. <i>Inmunización</i>
A. <i>Aislamiento</i>	<i>Activa</i>
Aislamiento simple o invertido	<i>Hemophilus influenzae</i>
Aislamiento protector total	Difteria
B. <i>Reducción de procedimientos invasivos</i>	Neumococo
C. <i>Manipulación aséptica de CVC</i>	Tétanos
	Otros
2. <i>Reducción /eliminación flora microbiana</i>	<i>Pasiva</i>
1. <i>Antibióticos profilácticos</i>	Ac. antiglicolípido de enterobacterias (antisuero J-5, AcMo HA-1A)
Antibióticos no absorbibles	Inmunoglobulinas inespecíficas
Descontaminación selectiva	Inmunoglobulinas hiperinmunes
TMP	2. <i>Reposición de componentes celulares</i>
Quinolonas	Transfusiones de granulocitos
2. <i>Antifúngicos profilácticos</i>	3. <i>Acelerar recuperación de neutrófilos</i>
Nistatina	G-CSF
Imidazoles	GM-CSF
Triazoles	
Anfotericina B	
3. <i>Antiprotozoos profiláctico</i>	
Tiabendazol	
TMP-SMX	

TMP-SMX: Trimetoprim Sulfametoxazol; VZV: virus herpes zoster-varicela; G-CSF: Factor estimulante de colonias granulocíticas; GM-CSF: Factor estimulante de colonias granulocíticas-monocíticas; CVC: catéteres venosos centrales; Ac: anticuerpos; AcMo: anticuerpo monoclonal.

(22). Otras formas más simples de aislamiento inverso pueden resultar inútiles, especialmente si se inician sólo cuando se ha desarrollado la neutropenia ya que hasta entonces el paciente va a ser colonizado por patógenos nosocomiales. Una forma más practica de reducir la adquisición de patógenos lo constituye la suma de las siguientes medidas que se ha descrito como aislamiento inverso modificado (AIM) (23). Consiste en la utilización de habitaciones individuales con sistema de control de la calidad del aire en cuanto a su contenido microbiológico, preferiblemente con sistema de filtro con capacidad de retener partículas de 0,5-1 micras, y presión positiva para evitar el traslado de patógenos transmitidos por aire desde áreas más contaminadas. El aire debe ser reciclado unas 30 veces/hora. Se recomienda que la habitación posea una antesala con aire a menor presión que la habitación del paciente, que se utiliza para el lavado quirúrgico de manos con jabón antiséptico, generalmente solución de clorhexidina, y utilizar mascarilla, gorro, bata y calzas desechables. El acceso a las habitaciones debe ser lo más limitado posible. Limpieza con desinfectante fenólico de paredes, suelo y objetos personales que no se puedan esterilizar con gas (óxido de etileno). Todo el material sanitario de frecuente utilización debe permanecer en la habitación. De todas estas medidas las de mayor impacto son el lavado cuidadoso de manos y el uso de mascarillas.

Dieta baja en gérmenes

La dieta constituye una de las formas de adquisición de distintos gérmenes entre los que se incluye *P. Aeruginosa* que no forma parte de la flora gastrointestinal normal y que se encuentra en alimentos frescos, especialmente ciertas frutas y vegetales. Por este motivo cuando se utilizan medidas para reducir la adquisición de gérmenes, algunos expertos recomiendan utilizar dieta a base de alimentos cocinados, exenta de frutas frescas y vegetales (24). Los alimentos preparados no deben permanecer en la habitación durante más de 4 horas. El aporte de agua debe realizarse con control de contenido microbiano.

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 puede implantar con o sin tunelización subcutánea y con inserción percutánea o por venotomía. Los microorganismos que producen infección por catéter con mayor frecuencia son los que habitualmente

colonizan la superficie cutánea y mucosas (25). 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 (26). 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 pueden 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 (27).

Se recomiendan 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) (28):

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 clampa 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 de 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.

Medidas de profilaxis de infecciones bacterianas

Higiene diaria del paciente con especial limpieza de áreas del pliegue axilar, área perineal y anal, con clorhexidina jabonosa, con posterior aplicación de crema de povidona yodada o clorhexidina en dichas áreas y a nivel nasal y vaginal. Higiene dental y cavidad oral con enjuagues de clorhexidina acuosa cada 6 horas.

El valor de la descontaminación intestinal mediante la administración de antibióticos orales está controvertido, ya que si bien se reducen el número de infecciones por GGN y prolongan el tiempo hasta el desarrollo del primer episodio infeccioso, en cambio, aumenta el riesgo de infecciones por GGP y gérmenes resistentes.

Puede ser básicamente de 2 tipos:

1. *Descontaminación total* con la administración de antibióticos orales no absorbibles como las asociaciones GVN (gentamicina, vancomicina y nistatina), FRACON (framicetina, colistina y nistatina) o NEOCON (neomicina, colistina y nistatina). Diversos estudios han demostrado que el uso de antibióticos orales no absorbibles puede reducir la incidencia de infección en pacientes granulocitopénicos con cáncer cuando se asocian a aislamiento inverso estricto y en algunos estudios se señala la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a EICH en pacientes con aplasia medular tratados con TPH alogénico (29). Sin embargo, su utilidad está limitada por la mala tolerancia condicionada por su mal sabor y el frecuente desarrollo de náuseas, vómitos y diarrea. Además, se ha descrito el frecuente desarrollo de cepas resistentes que pueden causar infecciones sistémicas, por lo que en la actualidad se ha abandonado su utilización excepto en situaciones muy infrecuentes de inmunodepresión muy intensa y prolongada o estudios investigacionales.

2. *Descontaminación parcial o selectiva*. Deriva del concepto de RC comentado previamente. El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) administrado de forma profiláctica por vía oral, suprime la flora aerobia intestinal, manteniendo la anaerobia, y ha reducido la incidencia de infección en algunos ensayos clínicos (30,31). Sin embargo, otros estudios entre los que se incluye un estudio extenso realizado por la EORTC (32), no ha demostrado actividad en la prevención de la infección en pacientes con leucemia aguda. Tanto el estudio anterior como el de Figueredo y col. (33), demuestran actividad en pacientes con neutropenias de menor duración.

La eficacia de TMP-SMX es clara en la prevención de la infección por *Pneumocystis carinii*, especialmente en ciertos grupos de alto riesgo como es el de niños con leucemia aguda linfóide en tratamiento de inducción y pacientes tratados con TPH (34,35).

Las fluorquinolonas, entre las que se incluyen norfloxacina, ciprofloxacina, enoxacina y ofloxacina, tienen

un amplio espectro, incluyendo *P. aeruginosa*, y GGP de la flora fecal (36), han desplazado al TMP-SMX como agentes profilácticos. Estos fármacos se absorben bien por vía oral y se eliminan en altas concentraciones en por orina y heces. Su administración oral durante siete días en voluntarios sanos, ha demostrado que suprime o disminuye marcadamente la microflora aerobia gram negativa intestinal, especialmente Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa*, con escaso efecto sobre la flora gram positiva (aunque más pronunciado en el caso de ciprofloxacino o enoxacino) y sin modificar o de forma escasa la flora orofaríngea (37,38). Además parecen tener la ventaja de una menor incidencia de desarrollo de resistencia al propio antibiótico y de tipo cruzado, debido a su inhibición de la girasa DNA bacteriana y de la transferencia de plásmidos. Diversos ensayos clínicos han demostrado una mayor eficacia en la prevención de bacteriemias por BGN comparado con placebo (39) o con TMP-SMX (40,41). En la tabla III se resumen algunos de los resultados de varios ensayos clínicos controlados con la utilización de quinolonas en prevención de la infección bacteriana en pacientes neutropénicos. Norfloxacin y ciprofloxacina reducen en estos ensayos, la incidencia de bacteriemias por GGN (42,43). Sin embargo, algunos estudios han demostrado la colonización por BGN resistentes. Esta circunstancia se puede controlar realizando cultivos de vigilancia y la adición de colistina o polimixina B si se observa el desarrollo de resistencia. Asimismo, facilita la colonización por *Cándida*, por lo que sistemáticamente se asocia nistatina o anfotericina B oral o fluconazol. También se ha observado incremento de infecciones por GGP resistentes a quinolonas, como estafilococos coagulasa negativos o *Streptococcus viridans* procedente de la mucosa orofaríngea, al no alcanzar en estas localizaciones concentraciones adecuadas y no secretarse por saliva. Se ha intentado prevenir la aparición de infecciones por GGP con la utilización de ofloxacina que tiene mayor actividad frente a éstos gérmenes, o con la utilización de eritromicina, rifampicina o penicilina V, que consiguen reducir las infecciones por GGP pero sin lograr evitar la aparición de estreptococos resistentes. Por este motivo, las quinolonas se deben usar con precaución en pacientes

con mucositis oral grave, por el riesgo de sepsis estreptocócicas.

El grupo GIMEMA ha comparado la profilaxis con ciprofloxacino y norfloxacin en pacientes con neoplasias hematológicas (44). Aunque se observó mayor beneficio en los pacientes tratados con ciprofloxacino, esto se observó sólo cuando la duración de la neutropenia fue menor de 1 semana.

En pacientes tratados con TPH, las fluorquinolonas se han empleado de forma extensa, aunque existe escasa evidencia de su eficacia. En un estudio comparativo de profilaxis con ciprofloxacino y TMP-SMX, se observó una tendencia a una menor frecuencia de infecciones por GGN en los pacientes que recibieron ciprofloxacino. Sin embargo, de las diez bacteriemias documentadas microbiológicamente, nueve fueron por *Streptococcus viridans*, un germen que puede provocar shock séptico y síndrome de distrés respiratorio del adulto de forma fulminante. En cambio, sólo cuatro de los pacientes tratados con TMP-SMX, presentaron bacteriemia por éste germen. Estos datos destacan los beneficios y riesgos de la utilización de la descontaminación selectiva, y de hecho, algunos grupos sólo la consideran en aquellos pacientes con alto riesgo como son aquellos con neutropenia profunda y prolongada, para evitar la selección de gérmenes resistentes.

Profilaxis de infecciones fúngicas

La incidencia de infecciones fúngicas invasivas ha aumentado de forma significativa en las últimas décadas. Aunque la infección fúngica se sospecha con frecuencia, el diagnóstico preciso sigue siendo difícil en el huésped inmunodeprimido. Las técnicas no invasivas presentan una alta frecuencia de falsos positivos y falsos negativos, mientras que las invasivas, no se pueden practicar con frecuencia por la presencia de alteraciones hemorrágicas o insuficiencia respiratoria grave. Por estos motivos es especialmente importante la prevención de la infección (45).

Para profilaxis de la infección por hongos filamentosos que se transmiten por inhalación de esporas como es el

TABLA III

ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS DE DESCONTAMINACIÓN INTESTINAL CON NORFLOXACINA

Referencia	Tratamiento	Enfermedad	Doc. microb.	Bacteriemia G (-)	Bacteriemia G (+)
Karp y cols (39)	Norflox vs Placebo	Leucemia aguda TMO	20/35 (57%) vs 26/33 (79%)	3/35 (9%) vs 11/33 (33%)	4/35 (11%) vs 3/33 (9%)
Winston y cols (42)	Norflox vs TMP-SMX	Neoplasias hematológicas	10/26 (38%) vs 14/28 (50%)	0/26 (0%) vs 1/28 (4%)	5/26 (19%) vs 4/28 (14%)
Winston y cols (43)	Norflox vs Vanco-Polimix	Neoplasias hematológicas	12/36 (33%) vs 16/30 (53%)	0/36 (0%) vs 5/30 (17%)	9/36 (25%) vs 4/30 (13%)
Dekker y cols (41)	Ciprofloxx vs TMP-SMX	Leucemia aguda	5/28 (18%) vs 14/28 (50%)	0/28 (0%) vs 5/28 (18%)	3/28(11%) vs 6/28(21%)

Aspergillus, la única medida 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.

La profilaxis fúngica se debe realizar cuando se prevé una neutropenia profunda y prolongada (más de dos semanas). El origen fundamental de las infecciones por *Candida* es la vía digestiva. Para su prevención 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 o erradicar 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. La utilización de anfotericina B inhalada en aerosol para descontaminar el tracto respiratorio no ha demostrado su utilidad para prevenir la aspergilosis pulmonar, probablemente por no alcanzar una concentración adecuada en vías aéreas inferiores (46). 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, larga vida media en sangre, una 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, excepto la especie que presenta resistencia natural como son *C. krusei* y *T. glabrata*, llevando a una reducción de la mortalidad relacionada con infección fúngica invasiva (47). Algunos estudios han demostrado una actividad similar utilizando dosis bajas en pacientes con distintos tipos de inmunodepresión, sin embargo, se ha descrito un incremento en la selección de B hongos resistentes asociado a esta pauta. En el ensayo controlado realizado en el M.D. Anderson, en más de 100 pacientes con diversas neoplasias sólidas y hematológicas, fluconazol (50 mg/día) se comparó con placebo (48,46). Se observó una reducción significativa de la frecuencia de infección orofaríngea valoradas por cultivo, siendo de 2% en el grupo de tratamiento con fluconazol frente al 28% en el grupo placebo. La frecuencia de infección aumentó a lo largo de la hospitalización en el grupo placebo, mientras que permaneció estable en el grupo de fluconazol. 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. La utilización de otros imidazoles como ketokonazol se ha abandonado debido a que su absorción es muy irregular, especialmente en pacientes que reciben antiácidos y cimetidina.

El itraconazol tiene una importante actividad *in vitro* frente a *Aspergillus* y *Candida*. Se ha evaluado clínica-

mente, pero no está aún demostrada su eficacia prevenir la colonización y la infección invasiva por *Aspergillus*. Por el momento no se dispone de preparados parenterales y la forma oral se absorbe de forma muy irregular en presencia de mucositis o aclorhidria gástrica. Durante su utilización, se deben evitar los antiácidos, anti-H2 y omeprazol y se debe monitorizar los niveles para asegurar la biodisponibilidad. Existe una formulación líquida con una mayor biodisponibilidad.

Otros antifúngicos como voriconazol o inhibidores de la glucansintetasa⁷ se encuentran actualmente en estudio para determinar su utilidad en la profilaxis y el tratamiento de aspergilosis y otras micosis invasivas.

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

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 (51); 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 (52) 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 indivi-

duos con infección o potencialmente infecciosos 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 administrar lo antes posible, dentro de los 34 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 utilice 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: 1) Utilización de productos hemoterápicos seronegativos, 2) inmunización pasiva con inmunoglobulinas intravenosas y 3) 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 (53). 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 (54,55). Dado que se ha demostrado infección primaria por cepas diferentes en pacientes seropositivos, el filtrado de productos hemoterápicos estaría indicada en todos los pacientes.

La eficacia de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) está más controvertida. Diversos estudios han demostrado que la utilización de IGIV no reduce de forma significativa la incidencia de infección por CMV (antigenemia positiva) post-TPH alogénico, sin embargo, dos estudios han demostrado una marcada reducción de la frecuencia de neumonía intersticial por CMV y de otras formas de enfermedad, y por tanto, de la mortalidad (56,57). Probablemente, condiciona una menor capacidad de replicación viral mediante inmunomodulación que también se ha relacionado con la menor incidencia de EICH (53). En un estudio retrospectivo del Grupo Europeo de Trasplante no se ha observado beneficio de la asociación de IGIV al tratamiento con ganciclovir en el caso de enfermedad gastrointestinal por CMV (59). No se ha demostrado diferencia entre la utilización de IGIV inespecíficas e hiperinmune frente a CMV. Por estos motivos, algunos grupos utilizan IGIV inespecíficas (400 mg/kg), de forma semanal desde el día -7 hasta el +100.

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 ha permitido desarrollar estrategias de profilaxis más específicas (denominado tratamiento preventivo), 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% en aquellos pacientes que reciben tratamiento preventivo (60). La detección del antígeno CMV, pp65, mediante un anticuerpo monoclonal es más sensible que las técnicas clásicas de cultivo rápido (*shell vial*) ya que produce la positividad 7-10 días antes. 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, o hasta el día +120 post-TPH y al menos durante 1 mes. La utilización de técnicas de PCR para la detección de ADN-CMV en leucocitos es muy sensible pero puede tener poco valor predictivo de infección y enfermedad, a no ser que se realice estudio cuantitativo ya que puede detectar virus latentes (61). El fos-

carnet ha demostrado un nivel de eficacia similar a ganciclovir en tratamiento preventivo de la infección por CMV post-TPH alogénico (62).

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 (63). Sin embargo, cuando se utiliza el esquema de tratamiento preventivo guiado por antigenemia pp65 o PCR post-TPH, el aciclovir en dosis altas no parece aportar beneficio adicional (64,65).

Métodos destinados a mejorar el estado inmunitario del paciente

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 SIDA, pacientes en tratamiento quimioterápico, con enfermedad de Hodgkin, urémicos y pacientes que han sido transplantados y que reciben tratamiento inmunosupresor por EICH. En todas estas situaciones se produce en mayor o menor grado disfunción de linfocitos T, granulocitos, células del sistema monocito-macrófago y de la producción de anticuerpos. 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, y momento más adecuado de la vacunación, no está totalmente definido, distintos grupos de trabajo han establecido una serie de recomendaciones que se resumen en la tabla IV.

Como regla general, no se deben utilizar vacunas con virus o bacterias vivas atenuadas por el riesgo de inducir la infección en pacientes inmunosuprimidos, al menos durante los primeros 3 meses tras finalizar la quimioterapia y más de 2 años post-TPH y sin EICH. También es frecuente que sean necesarias más dosis para obtener una adecuada respuesta vacunal.

Es importante recordar que los pacientes inmunosuprimidos que conviven con niños en edad vacunal deben ser aislados durante los periodos de vacunación y que no deben recibir tampoco vacunas con virus vivos atenuados, comunicándolo a su pediatra.

En cuanto a la vacunación de rubéola, no se recomienda su uso ni en TPH-Alo ni Auto. Únicamente podría considerarse en mujeres con un potencial para el embarazo, seronegativas, sin EICH crónico ni tratamiento inmunosupresor 2 o más años post-TPH, para prevenir la rubéola congénita.

En cuanto a la vacunación de la gripe, se recomienda a partir de los 6 meses post-TPH Alo o Auto. Las perso-

nas que convivan con el paciente, incluido niños, se deberían vacunar para evitar el contagio a sus familiares de riesgo.

La infección por *Haemophilus* es responsable del 35% de las infecciones pulmonares de los largos supervivientes de pacientes tratados con TPH, especialmente si existe EICH. La respuesta es alta (85% de respuestas), y no parece influida por la presencia de EICH.

Inmunización pasiva

Consiste en la administración de anticuerpos frente a diversos microorganismos que repongan la alteración cualitativa o cuantitativa condicionada por el tratamiento quimio-radioterápico y/o la enfermedad, con la intención de evitar o atenuar la agresividad clínica de los episodios infecciosos. Se han utilizado distintos preparados concentrados de inmunoglobulinas inespecíficas, o hiperinmunes obtenidos de individuos con alto título de anticuerpos específicos, y anticuerpos monoclonales.

La disponibilidad de preparados de concentrados de inmunoglobulinas inespecíficas de administración intravenosa, supuso un avance importante en el tratamiento de diversas inmunodeficiencias primarias (66) y mejoría en algunas enfermedades autoinmunes (67). En pacientes con inmunodepresión secundaria se ha utilizado en ciertas situaciones, entre las que se incluyen pacientes con leucemia linfática crónica (63) y mieloma múltiple (69-71), en donde se ha demostrado su utilidad para reducir complicaciones infecciosas bacterianas en pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones previas de repetición. Tal como se ha comentado anteriormente, en el periodo post-TPH (72), se ha observado un beneficio limitado en la reducción de las sepsis bacterianas, asociada a ganciclovir ha condicionado una reducción de la enfermedad por CMV, especialmente de la neumonía y, consecuentemente, reducción de la mortalidad post-TPH. Algunos estudios también han demostrado reducción de la incidencia y gravedad de la EICH aguda (73). Algunos estudios han demostrado ausencia de beneficio de la IGIV CMV hiperinmune comparada con la inespecífica y de dosis elevada (400 mg/kg/semanal, día -7 a +100) respecto a dosis bajas (100 mg/kg/semanal, día -7 a +100) (74).

La utilización de preparados de anticuerpos frente a glicolípido de enterobacterias, mediante el suero J-5 obtenido de individuos con títulos séricos elevados, o mediante un anticuerpo monoclonal IgM (HA-1A), no ha sido de utilidad. En el caso del suero J-5, no demostró reducción de la mortalidad secundaria a infecciones por gram negativos, mientras que el AcMo HA-1a, se observaron efectos secundarios significativos (75).

Factores de crecimiento hematopoyético (FCH)

La principal aplicación de los FCH para prevenir las infecciones es la de acortar el período de neutropenia postquimioterapia y, por tanto, disminuir el tiempo de susceptibilidad a las infecciones. Múltiples estudios han

TABLA IV

RECOMENDACIONES PARA LA INMUNIZACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS Y TPH

Vacuna	Serología previa a vacunación	Pacientes en tratamiento QT	Pacientes con enf. Hodgkin	TPH-Alo	Presencia de EICH	TPH-Auto	Tiempo post-TPH	Revacunación post-TPH
Neumococo ¹	No revacunar 2 a post	Sí esplenect.	Sí, antes de trat.	Sí (+)	Sí (+/-)	EH, MM,	6-12 meses	No
<i>Haemophilus influenza</i>	No revacunar 2 a post	Sí	Sí, antes de trat.	Sí (++)	Sí (++)	Sí	4-6 meses	No
Sarampión	Sí	No	No	Sí (+)	No	No	> 24 meses	No
Rubeola	No	No	No	No	No			
Parotiditis	No	No	No	No	No			
Difteria ²	No	Sí	No	Sí (++)	Sí (++)	Sí (++)	12 meses	sí, cada 10 a
Tétanos ²	No	Sí	No	Sí (++)	Sí (++)	Sí (++)	12 meses	sí, cada 10 a
Poliomielitis ³	No	Sí	No	Sí (++)	Sí (++)	Sí (++)	12 meses	No
Virus hepatitis B ⁴	Sí	Sí (+)	Sí (+/-)	No	1 mes	No		
Gripe	No	Sí	Sí	Sí (++)	Sí (++)	Sí (++)	6 meses	sí, cada año

++: muy recomendado; +: recomendado para ciertos pacientes, recomendación menos establecida; +/-: utilidad dudosa, no lesiva

TPH-Alo/auto2: trasplante hematopoyético alogénico/autólogo; EICH: enfermedad injerto contra huésped; EH: enfermedad de Hodgkin; MM: mieloma múltiple.

¹ Vacuna antineumocócica que contenga antígenos del polisacárido capsular de 23 tipos de *S. pneumoniae* (Pneumovax 23®, Merck, mediante medicación extranjera)

² Si se realiza vacuna de Difteria y tétanos simultánea, utilizar la vacuna combinada (Ditanrix adulto®, SKF)

³ Vacuna de poliomielitis con virus inactivados (tipo Salk). Contraindicada la utilización de vacuna virus vivos (tipo Sabin).

⁴ Incluye la vacunación pre-TPH del donante de células germinales hematopoyéticas.

demostrado que tanto G-CSF como GM-CSF reducen la intensidad y/o la duración de la neutropenia tras quimioterapia y TPH de médula ósea. Sin embargo, este efecto es más evidente en la parte final de la recuperación de neutrófilos que en la parte inicial hasta alcanzar $0,1 \times 10^9/L$. Los FCH utilizados (GM-CSF y G-CSF) no modifican la primera parte de la recuperación hemopoyética lo suficiente como para prevenir la neutropenia, sea cual sea la dosis de FCH utilizado. En base a los distintos estudios la Sociedad Americana de Oncología ha publicado una serie de recomendaciones de uso de citocinas, indicando que se deben emplear profilácticamente sólo cuando existe más de un 40% de probabilidades de neutropenia febril en base a la intensidad de la quimioterapia utilizada (76). Sin embargo, cuando la neutropenia ya está establecida, un estudio comparativo, doble ciego, controlado con placebo posterior, de la utilización de G-CSF en pacientes ambulatorios con neutropenia grave inducida por quimioterapia, mostró que el tratamiento asociado de G-CSF redujo de forma significativa la duración de la neutropenia, pero no la frecuencia de infecciones documentadas ni la frecuencia de hospitalización por neutropenia febril ni su duración, ni la duración del tratamiento antibiótico (77). Por tanto, no existe indicación de iniciar tratamiento una vez el paciente ha desarrollado neutropenia pero se mantiene

afebril. A pesar de las recomendaciones establecidas por distintos grupos, la utilización de G-CSF o GM-CSF excede de forma amplia las indicaciones para las que existe evidencia (78).

Además de los efectos proliferativos sobre los progenitores mieloides, los FCH tienen efectos importantes sobre las células maduras circulantes. G-CSF y GM-CSF inducen en el neutrófilo aumento de su adherencia, quimiotaxis, metabolismo oxidativo, fagocitosis y citotoxicidad. GM-CSF tiene además un efecto de activación de la función monocito-macrófago, que ha motivado su aplicación en estudios de inmunoterapia antitumoral asociado a otros factores como IL-2. Otras citocinas, como IL-1, IL-3 o IFN- γ , se han estudiado por su efecto inmunomodulador (79). Aunque los resultados son preliminares, los posibles beneficios se asocian a fenómenos tóxicos secundarios.

La toxicidad es dosis dependiente. A las dosis habitualmente utilizados, es escasa y son bien tolerados. La administración de G-CSF puede producir mialgias, dolor óseo, o artralgias y raramente asociarse a síndrome de Sweet, mientras que GM-CSF, puede producir rash eritematoso en el lugar de infusión, mialgias, dolor óseo, artralgias, fiebre y malestar. Estos efectos son generalmente moderados y disminuyen con la dosis repetidas.

BIBLIOGRAFÍA

- Rogers TR. Investigation of infection in immunocompromised patients. Br J Haematol 1996;61: 195-201.
- Bryan CS, Reynolds KL, Brenner ER. Analysis of 1186 episodés of gram-negative bacteremia in non-university hospitals: effects of antimicrobial therapy. Rev Infect Dis 1982; 5:629-438.
- Schimpff SC, Young VM, Greene WH y cols. Origin of infections in acute nonlymphocytic leukemia. Ann Intern Med 1972; 77:707-714.
- Klustersky J. Nosocomial gram-negative bacillary infections in compromised hosts: considerations on prevention and therapy. Br J Clin Pract 1988; 42:(suppl 57): 3-10.

5. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, y cols. New spectrum of fungal infections in patients with cancer *Rev Infect Dis* 1989; 11: 369-378.
6. Schwartz RS, Mackintosh FR, Scurier SL, Greenberg PL. Multivariate analysis of factors associated with invasive fungal disease during remission induction therapy for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1984; 53:411-419.
7. Kostiala I, Kostiala A, Kahapaa A. Acute fungal stomatitis in patients with hematologic malignancies: quantity and species of fungi. *J Infect Dis* 1982; 146:101-106.
8. Hebart H, Kanz L, Jahn GEinsele H. Management of cytomegalovirus infection after solid-organ or stem-cell transplantation. Current guidelines and future prospects. *Drugs* 1998; 55:59-72.
9. Grundy JE, Lui SF, Super M, Berry NJ, Sweny P, Fernando ON, Moorhead J, Griffiths PD. Symptomatic cytomegalovirus infection in seropositive kidney recipients: reinfection with donor virus rather than reactivation of recipient virus. *Lancet* 1988;2:132-135.
10. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis* 1986;153:478-488
11. Rubin RH. Infection in the immunosuppressed host. En: Dale DC, Federman DD, eds. *Scientific American Medicine*. Vol 2 New York. Scientific American 1997:1-23.
12. Schimpff SC, Aisner J, Wiernik PM. Infection in acute non-lymphocytic leukemia. The alimentary canal as a major source of pathogens. En: Van der Waaij D, Verhoen J, (Eds). *New criteria for antimicrobial therapy*. 1979 Amsterdam, Excerpta Medica, 12-29.
13. Schimpff SC. Surveillance cultures. *J Infect Dis* 1981; 144: 81-84.
14. Newman KA, Schimpff SC, Young VM, y cols. Lessons learned from surveillance cultures from patients with acute non lymphocytic leukemia: Usefulness for epidemiologic preventive and therapeutic research. *Am J Med* 1981; 70:423-431.
15. Cohen ML, Murphy MT, Counts GW, y cols. Prediction by surveillance cultures of bacteremia among neutropenic patients treated in a protective environment. *J Infect Dis* 1984;147:489-793.
16. Buck AC, Cooke EM. The fate of ingested pseudomonas aeruginosa in normal persons. *J Med Microb* 1969; 2:581-585.
17. Van der Vaaij D, Berghuys JM, Lekkenkert JEC. Colonization resistance of the digestive tract of mice during systemic antibiotic treatment. *J Hig (Lond)* 1972; 70:605-610.
18. Meyer-Severs GJ, Van Santen E. Variation in anaerobic faecal flora of ten healthy human volunteers with special reference to the *Bacteroides fragilis* group and *Clostridium difficile*. *Zbl Bakt Hyg* 1986; 261:43-52.
19. Van der Vaaij. Selective decontamination of the digestive tract: general principles. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24(suppl 1):S1-S4.
20. Schimpff SC, Greene WH, Young VM. y cols. Infection prevention in acute nolympocytic leukemia: Laminar air flow room reverses isolation with oral, nonabsorbable antibiotic prophylaxis. *Ann Inter Med* 1975; 82:351-358.
21. Storb R, Prentice RL, Buckner CD y cols. Graft-versus-host disease in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N Engl J Med* 1983; 308: 302-307.
22. Rotstein C, Cummings M, Tidings J y cols. An outbreak of invasive aspergillosis among allogenic bone marrow transplants: a case-control study. *Infect Control* 1985; 6: 347-355.
23. Nauseef WM, Maki DG. A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1981; 304: 448-453.
24. PjXZo PA, Purvis D, Waters CW. Microbiological evaluation of food items for patients undergoing gastrointestinal decontamination and protected isolation. *J Am Diet Assoc* 1982;81:272.
25. Greene JN. Catheter complications of cancer therapy. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 255-295.
26. Maki DG, Weise GE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296: 1305-1309.
27. Cercenado E, Ena J, Rodríguez-Creixems M, y cols. A conservative procedure for the diagnosis of catheter-related infections. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1417-1420.
28. Simmons BP. Guideline for prevention of intravascular infection and control of nosocomial infection. US Department of Health and human services, Centers for Disease Control. Atlanta, 1981.
29. Schmeiser T, Kurrle E, Arnold R, y cols. The influence of the microbial flora on incidence of graft-versus-host disease. *Prog Clin Biol Res* 1985;181:433-435.
30. Gualtieri RJ, Donowitz GR, Kaiser DL, y cols. Double-blind randomized study of prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies. *Am J Med* 1983; 74:934-940.
31. Kauffman CA, Leipman MK, Bergman AG, y cols. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in neutropenic patients. Reduction of infection and effect on bacterial and fungal flora. *Am J Med* 1983; 74:599-607.
32. EORTC International antimicrobial therapy project group. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the prevention of infection of infection in neutropenic patients. *J Infect Dis* 1984; 150:372-379.
33. Figueredo AT, Hryniuk WM, Strautmanis I y cols. Cotrimoxazole prophylaxis during highdose chemotherapy of small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3:54-56.
34. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S y cols. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1977; 297:1419-1426.
35. Meyers JD, Thomas ED. Infection complicating bone marrow transplantation. En: Rubin RH, Young LS (eds). *Clinical approach to infection in the compromised host*. Plenum Publishing Corporation New York 1988: 525-556.
36. De Vries-Hospers HG, Welling GW, van der Waaij D. Norfloxacin for selective decontamination. A study in human volunteers. *Prog Clin Biol Res* 1985;181:259-262.
37. De Vries-Hospers HG, Welling GW, van der Waaij D. Norfloxacin for selective decontamination. A study in human volunteers. *Prog Clin Biol Res* 1985; 181:259-262.
38. Edlund C, Nord CE. A review on the impact of quinolones on the normal oropharyngeal and intestinal human microflora. *Infection* 1988;16:8-12.
39. Karp JE, Merz WG, Hendricksen C y cols. Oral norfloxacin for prevention of gramnegative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1987;106:1-7.
40. Cruciani M, Concia E, Navarra A, y cols. Prophylactic co-trimoxazole versus norfloxacin in neutropenic children: prospective randomized study. *Infection* 1989;17:91 4.
41. Dekker AW, Rozenberg-Arska M, Verhoef J. Infection prophylaxis in acute leukemia: a comparison of ciprofloxacin with trimethoprim-sulfamethoxazole and colistin. *Ann Intern Med* 1987;106:7-12.
42. Winston DJ, Ho WG, Champlin RE y col. Norfloxacin for prevention of bacterial infections in granulocytopenic patients. *Am J Med* 1987;82:4046.
43. Winston DJ, Ho WG, Nakao S, Gale RP, Champlin RE. Norfloxacin versus vancomycin-polymyxin for the prevention of infection in granulocytopenic patients. *Am J Med* 1986; 80:884-890.
44. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Mandelli F. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1991;115:7-14.
45. Uzun O, Anaissie E. Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: a reappraisal. *Blood* 1995;86:2063-2072.
46. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, y cols. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 1999;93:3654-3661.
47. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, y cols. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-853.
48. Bodey GP, Samonis G, Rolston K. Prophylaxis of candidiasis in cancer patients. *Sem Oncol* 1990;17 (Suppl 6):24-28.
49. Ljungman P. Immune reconstitution and viral infections after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (Suppl 2): S72-74.
50. Wade JC, Newton B, Flournoy N, Meyers JD. Oral acyclovir for prevention of herpes virus reactivation after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1984; 100:823-828.

51. Gluckman E, Lotsberg J, Devergie y cols. Prophylaxis of herpes infections after bonemarrow transplantation by oral acyclovir. *Lancet* 1983;2:706-708.
52. Winston DJ, Ho WG, Bartoni k, y cols. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med* 1993;118:179-185.
53. Bowden RA, Sayers M, Flournoy N, y cols. Cytomegalovirus immune globuline and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection and marrow transplantation. *N Engl J Med* 1986; 314:1006-1010.
54. Forman S, Zaia JA. Treatment and prevention of cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: where do we stand? *Blood* 1994;83:2392-2398.
55. Prentice HG. Prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infections in the bone marrow transplant recipient. *J Antimicrob Chem* 1989; 23(Suppl E):23-30.
56. Winston DJ, Ho WG, Lin CH y cols. Intravenous immunoglobulin for prevention of interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1987; 106:12-18.
57. Zaia JA. Prevention and treatment of cytomegalovirus pneumonia in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1993;17(suppl 2):S392-399.
58. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, y cols. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation *N Engl J Med* 1990;323:705-712.
59. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H,y cols. 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). Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:473-476.
60. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, y cols. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:1601-1607.
61. Ehrnst A. The clinical relevance of different laboratory tests in CMV diagnosis. *Scan J Infect Dis* 1996;100(suppl):64-71.
62. Ljungman P, Oberg G, Aschan J, y cols. Foscarnet for pre-emptive therapy of CMV infection detected by a leukocyte-based nested PCR in allogeneic bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:565-568.
63. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, CA y col. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988; 318:7075.
64. 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;178:1153-1157.
65. Ljungman P, Aschan J, Lewensohn-Fuchs I, y cols. Results of different strategies for reducing cytomegalovirus-associated mortality in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:1330-1334.
66. Availability of immune globulin intravenous for treatment of immune deficient patients-United States, 1997-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:159-162.
67. Yu Z, Lennon VA Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibodymediated autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1999;340:227-8
68. Morrison VA. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1998;25:98-106.
69. Musto P, Brugiattelli M7 Carotenuto M Prophylaxis against infections with intravenous immunoglobulins in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1995;89:945-946.
70. Chapel HM, Lee M. The use of intravenous immune globulin in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol* 1994;97:21-24.
71. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, y cols. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994;343:1059-1063.
72. Saral R. The role of immunoglobulin in bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:2128-2132.
73. Deeg HJ. Prophylaxis and treatment of acute graft-versus-host disease: current state, implications of new immunopharmacologic compounds and future strategies to prevent and treat acute GVHD in high-risk patients. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(Suppl 4):S56-60.
74. Zikos P, Van Lint MT, Lamparelli T, y cols. A randomized trial of high dose polyvalent intravenous immunoglobulin (HDIG) vs. Cytomegalovirus (CMV) hyperimmune IgG in allogeneic hemopoietic stem cell transplants (HSCT). *Haematologica* 1998;83:132-137.
75. Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, y cols. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1 A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:429-436.
76. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12:2471-2508.
77. Hartman LC, Tschetter LK, Habermann TM, y cols. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997;336:1776-1780.
78. Bennett CL, Weeks JA, Somerfield MR, y cols. Use of Hematopoietic ColonyStimulating Factors: Comparison of the 1994 and 1997 American Society of Clinical Oncology Surveys Regarding ASCO Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:3676-3681.
79. Roilides E, Pizzo PA. Perspectives on the use of cytokines in the management of infectious complications of cancer. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2):S385-389.

Cuidados básicos en el paciente inmunocomprometido

J. DÍAZ MEDIAVILLA

Servicio de Oncología. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

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: a 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 los de estos pacientes tienen con frecuencia personalidad propia, que justifica 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 ésta, 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 concentran 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 yatrogenias 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 ésta depende en buena parte de la dosis y de la fecha en que fue administrada. Pero ade-

TABLA I
CLAVES PARA LA ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA COMPLICACIONES DE LOS PIC

<i>Enfermedad de base</i>	Activa	En remisión	Resistente a trat.	Recaída
<i>Quimioter.</i>	Drogas	Fecha	Dosis	—
<i>Radioter.</i>	Fecha	Extensión	Dosis	—
<i>Esteroides</i>	Fecha	Tipo	Dosis	—
<i>Déficit Inmunológico</i>	Granulocitopenia	Déficit I. Celular	Déficit I. Humoral	Mixto
<i>T.M.O.</i>	Alogénico Autólogo	Fecha TMO	Fecha Injerto	Acondicionamiento

más, algunos tienen efectos tóxicos específicos, cuya aparición depende de la dosis, del tiempo de administración y de la susceptibilidad de los enfermos.

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, 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. Tal acceso debe ser realizado por cirujano o radiólogo experto.

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

Análiticamente 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, 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 cardíaca 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 cardíaco.

Para su manejo es imprescindible monitorizar la pre-

sión 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 cardíaca y diuresis horaria con sonda vesical son también importantes.

Habrá 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.

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

Aunque 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.

La administración de corticosteroides a dosis altas, se usa con frecuencia en el shock séptico, pero su utilidad no está probada (3,4).

INSUFICIENCIA CARDÍACA 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 cardíaca. 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 su otros citostáticos, 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 cardíaca 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 considerar la infiltración tumoral del pericardio, la pericarditis postirradiación y la urémica, cuyo diagnóstico diferencial debe plantearse para instaurar el tratamiento adecuado (5). La pericardiocente-

sis 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 cardíaco.

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 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 (6).

Estas situaciones cursan con pO_2 disminuida, pCO_2 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 cardíaca, 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 a 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,

repartíendose el resto de forma diversa dependiendo de la enfermedad de base entre insuficiencia cardíaca, metástasis, embolismo pulmonar y otras.

Hacer el diagnóstico etiológico de la infección pulmonar es un difícil problema 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. 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 neutropenia, 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.

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 cardíaco 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 (FiO_2), 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 (FiO_2 y PEA) se tenga que hacer con sumo cuidado (7).

RLÑÓN 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 cardíaca, síndrome de lisis tumoral aguda, etc. (8,9).

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 (10).

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 si tiene interés el señalar el procedimiento seguido para el diagnóstico sindrómico (Tabla II).

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 (11).

La hipopotasemia es muy frecuente y su diagnóstico antes de que origine síntomas permite la corrección por la simple adición de K iv en los sueros que recibe el enfermo. A veces son necesarias dosis diarias de CIK de hasta 200 o más mEq/día. No hacerlo puede suponer la muerte repentina del paciente por alteración de la conducción cardíaca (12).

La hipercalcemia, especialmente en tumores, puede ser un problema grave y por su sintomatología inespecífica puede pasar desapercibida para el clínico. Suele

TABLA II
DATOS ORIENTATIVOS DEL DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO DE FR AGUDO

Dato de laboratorio	FR Prerenal	Necrosis tubular aguda	Obstrucción	G-Nefritis aguda
Osmolaridad en orina	>500	<350	<350	>350
Sodio en orina	<20	>40	>40	<20

tener sencilla corrección con una buena hidratación, diuréticos, esteroides a dosis baja y calcitonina. Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico los Difosfonatos que por su eficacia para corregir la hipercalcemia y su escasa toxicidad, están desplazando 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 (13).

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 cetótico. 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 iv, 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 yatrogénicos de hipoglucemia que pueden ser fatales.

TENDENCIA HEMORRÁGICA Y TROMBÓTICA

La trombopenia, coagulación intravascular diseminada (CID), déficit de factores de coagulación vitamina K dependientes e 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 gammaglobulina iv a dosis alta.

La CID producida por infecciones, lisis celular masiva, vasculitis, etc, debe tratarse con terapia de soporte (fibrinógeno, plasma fresco 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 la mayoría de los casos.

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 es 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 éste, si la hemorragia es masiva y si la alternativa terapéutica prevista es la intervención quirúrgica (14).

En estos pacientes 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 (15)

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 de 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 tienen gran aplicabilidad en estos pacientes. Sin embargo es conveniente 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.

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, pp XV-XVII.
- Wade JC, Schimpff SC. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. En Rubin R Young LS (eds): *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. Second ed. Plenum Medical Book Co. N. York. 1988, pp 5-40.
- The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of highdose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N. Eng. J. of Med.* 1987, 317:659-665.
- Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Eng. J. of Med.* 1987, 317:653-658.
- 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, 71:407-413.
- Rubin RH Green R. Etiology and management of the compromised patient with fever and pulmonary infiltrates. En Rubin RH and Young LS (eds): *Clinical approach to infection in the compromised host*. Second ed. Plenum Medical Book Co. N. York 1988, pp 131-164.
- Davis WB, Rennard SL, Bitterman PB. et al. Pulmonary oxygen toxicity. Early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. *N. Eng. J. Med.* 1983, 309:878-883.
- Fer MF, McKinney TD, Richardson RL, et al. Cancer and the kidney: renal complications of neoplasms. *Am. J. Med.* 1981, 71:704-718.
- Cohen LF, Balow JE, MacGrath IT, et al. Acute tumor lysis syndrome: a review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am. J. Med.* 1980, 68:486-491.
- Espinel SH, Gregory AW. Differential diagnosis of acute renal failure. *Clin. Nephrol.* 1980, 13:73-77.
- 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. (barcelona)* 1987, 88:750-757.
- 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. (Barcelona)* 1986, 87:843-845.
- DeFronzo R, Thier SO. Pathophysiologic approach to hyponatremia. *Arch. Intern. Med.* 1980, 140:897-902.
- 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*. Aspen Publication. Rockville. 1987, pp 189-213.
- Cosimi AB. Surgical Aspects of infection in the compromised host. En Rubin RH, Young LS (eds). *Clinical approach to infection in the compromised host*. Second ed. Plenum Medical Book Co. N. York 1988, pp 649-667.

Soporte hemoterápico en el enfermo inmunodeprimido

A. J. SANTIAGO MARÍ, A. VILLEGAS MARTÍNEZ, F. A. GONZÁLEZ FERNÁNDEZ

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario "San Carlos". Madrid

La terapéutica transfusional constituye uno de los pilares fundamentales del manejo y cuidado del enfermo oncológico.

De un tiempo a esta parte se han venido desarrollando nuevos y numerosos tratamientos para combatir el cáncer, de eficacia progresivamente mayor. Desgraciadamente ese incremento de la eficacia terapéutica no se ha visto del todo acompañado por una menor lesividad de tales medios de tratamiento. Así pues, en los últimos años, en el marco de ese desarrollo y en aras de una actitud terapéutica cada vez más ambiciosa, se ha venido a sumar un nuevo planteamiento en el manejo de determinados tumores sólidos como el de mama, ovario u otros en fase avanzada consistente en someter a los pacientes a una quimioterapia especialmente agresiva con objeto de buscar la mayor garantía posible respecto a la erradicación neoplásica. Dicho procedimiento no sería viable sin el soporte hemoterápico adecuado y si no existiese previo al tratamiento la posibilidad de preservar una población suficiente de células progenitoras hemopoyéticas que infundir posteriormente al enfermo con objeto de repoblar su médula ósea, lo que viene a ser en definitiva un trasplante autólogo de médula ósea (TAMO). Así pues nos encontramos actualmente aún con un problema básico de los pacientes oncológicos que no ha podido ser bien resuelto hasta la fecha. Hablamos en concreto de la inevitable mielodepresión aparejada al efecto terapéutico de los citostáticos más comúnmente empleados en la clínica para el tratamiento de las enfermedades tumorales y oncohematológicas, y también de la radioterapia (1).

El enfermo oncológico es pues uno de los principales clientes del banco de sangre precisamente por ser tan fundamental para su comprometida situación el aporte regular sustitutivo de hematíes y/o plaquetas mientras dure su estado de mielosupresión, generado a veces en parte por la enfermedad maligna de base que le afecta y

más claramente también por la toxicidad medular que ejercen los diferentes tratamientos antineoplásicos.

La medicina transfusional es pues una herramienta básica dentro del soporte de este tipo de enfermos, pero sin embargo no constituye una terapia exenta de riesgos. Algunos de estos riesgos son más prominentes, si cabe, en tales pacientes debido a dos razones fundamentales; una de tales razones es el estado de inmunosupresión habitual que se presenta en estos enfermos y la otra es la elevada frecuencia con la que deben ser sometidos al acto transfusional lo que incrementa claramente su grado de exposición a las posibles complicaciones.

Dentro de la terapia transfusional se han ido elaborando una serie de principios básicos para su práctica clínica que deben ser respetados escrupulosamente para minimizar al máximo la aparición de posibles complicaciones y conseguir así la mayor seguridad y eficacia posibles. Así pues es importante estar seguro de la indicación de la transfusión, del tipo de hemoderivado necesario y de la cantidad concreta que se precisa transfundir así como del momento más adecuado para ello.

A la hora de establecer la decisión de transfundir en el paciente oncológico van a entrar en juego elementos de juicio clínico de valor pronóstico, entre otros, que determinarán una actitud en ocasiones distinta a la que se adopta con otro tipo de enfermos en los que pueda emplearse episódicamente la terapéutica transfusional.

LA TRANSFUSIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Como ya hemos apuntado anteriormente el enfermo oncológico presenta unas características distintas que lo hacen más vulnerable a determinados riesgos derivados de la práctica transfusional. Claves en este tipo de enfermos son la inmunodepresión que generan los citostáticos y la necesidad que tienen de observar un régimen

repetido de transfusiones a lo largo de periodos prolongados de tiempo.

1) *Inmunodepresión*. La inmunodepresión debida a la propia enfermedad neoplásica y a la toxicidad ejercida por los tratamientos incrementa en este tipo de pacientes el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Por otro lado existe también la posibilidad de desarrollar la enfermedad de injerto contra huésped postransfusional, que no es especialmente frecuente pero que supone una complicación francamente severa. De este tipo de problemas se hablará con detalle más adelante.

2) *Politransfusión*. Como dijimos anteriormente, la mielosupresión provocada por la enfermedad de base y los tratamientos oncológicos determinarán una anemia y una trombocitopenia generalmente severas que obligarán a una práctica continuada de transfusiones de hematíes y plaquetas mientras perdure esta situación. Esto puede acarrear con el tiempo la aparición de determinados fenómenos de hipersensibilización o inmunomodulación a causa de tales hemoderivados, de los que hablaremos más adelante y que acaban limitando notablemente el manejo de este tipo de enfermos.

TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES

La anemia del enfermo oncológico suele ser de origen multifactorial siendo difícil de evaluar en la mayoría de los casos el grado de contribución de cada uno de los posibles mecanismos que pueden entrar en juego.

La coexistencia de varios mecanismos de anemia confiere cierta complejidad a la hora de identificarlos individualmente ya que la expresividad del cuadro biológico suele alterarse lo que impide en ocasiones acertar con el tratamiento más correcto.

Pese a todo bien es cierto que el problema anémico más habitual en estos enfermos en el marco de la clínica tiene en los tratamientos antitumorales empleados su principal punto de origen.

El efecto anemizante de los citostáticos es muy variable en los enfermos objetivándose al cabo de un periodo de pocos días a varios meses y su ritmo puede ser progresivo conforme se van superando los ciclos, pudiendo también aparecer al cabo de un número concreto de ellos (2).

Los fármacos que con más frecuencia producen anemia son los derivados del platino hasta el punto de que el tratamiento con cisplatino es un factor predictor de una mayor necesidad transfusional por lo general.

Se ha documentado también una incidencia de más del 50% del efecto adverso anémico en enfermos tratados con Carboplatino.

El efecto tóxico del Cisplatino (el citostático más estudiado a este respecto) (3) se objetiva en un 10% al 40% de los pacientes y parece producirse en virtud de varios mecanismos como son la nefrotoxicidad la cual conlleva un detrimento en la secreción de eritropoyetina (4), la hemólisis por adsorción celular de complejos ciplatino-anticuerpo y el efecto lesivo directo sobre células stem de la médula ósea.

Otros quimioterápicos que también producen anemia son la mitomicina C (por originar hemólisis microangiopática con fracaso renal), el etopósido, la adriamicina, la ciclofosfamida, el 5-fluorouracilo y el metotrexato entre otros.

La radiación ejerce su acción mielosupresora cuando se aplica principalmente sobre áreas mielofuncionantes como son las del esqueleto axial y es tanto más lesivo el efecto cuanto mayor es el campo elegido. Además la hipotética lesión renal que puede producirse en radioterapia abdominal en algunos pacientes con tumores sólidos o enfermedad de Hodgkin puede deteriorar sensiblemente la producción de eritropoyetina.

Algunos autores afirman que la hipoxia podría aumentar la radiorresistencia de los tumores (5) y que el tratamiento previo de la anemia podría mejorar sensiblemente la respuesta al tratamiento.

Un dato clave a la hora de decidir una transfusión es la tolerancia a la anemia, que es muy variable dependiendo del grado de rapidez con que se instaure.

En los enfermos oncológicos la anemia que se produce determina por lo general una peor calidad de vida aunque suele ser de tipo crónico o subagudo por lo que la tolerancia a la misma suele ser bastante buena. La terapia trasfusional en el ámbito clínico oncológico sólo debe perseguir el elevar el nivel de hemoglobina hasta el mínimo necesario para que se logre la deseable confortabilidad del paciente. Este mínimo no es a priori fácil de determinar en cada enfermo pero las cifras de hemoglobina entre 9 y 10 g/dl parecen ser suficientemente adecuadas para poder llevar una vida activa normal. De cualquier modo la indicación genérica básica de la transfusión de hematíes es toda aquella anemia que suponga un sufrimiento hipóxico para el enfermo y en la que previsiblemente no sea esperable de modo espontáneo o por medio de otras terapéuticas alternativas una pronta recuperación del nivel de hemoglobina necesario para compensar dicho déficit.

La anemia que se produce en estas personas es peor tolerada en aquellos procesos que puedan involucrar a órganos vitales como el pulmón por provocar con ello un mayor compromiso de la función cardiorrespiratoria. También se debe tener en cuenta que determinados procesos concomitantes como hemorragias (una de ellas típica en estos pacientes es la cistitis hemorrágica inducida por quimioterapia), sepsis, CID, esplenomegalia, microangiopatía, etc. pueden complicar la situación clínica del enfermo y conllevar así una expresión más insolente de la sintomatología anémica que incrementa los requerimientos trasfusionales. Por ello es interesante resaltar la idea general de que es tanto más necesario tratar la anemia cuanto más clínica produce en el paciente y por tanto cuanto peor tolerada es, no siendo por ello recomendable el considerar como referente único de la actitud terapéutica el valor de las cifras de hematocrito y hemoglobina del enfermo.

Por otro lado, en pacientes cuya anemia sea tratable etiológicamente debe buscarse la normalización total de hemoglobina, hematocrito e índices eritrocitarios (déficit de hierro, B12 o folato). En los demás casos el objetivo terapéutico debe centrarse en la paliación sin pre-

tender la normalización completa. A este respecto conviene tener en cuenta que en este tipo de enfermos con una anemia moderada (Hb mayor de 9 g/dl), síntomas como astenia, taquicardia, palidez, etc. pueden no ser debidos a la anemia. La cifra de 9-10 g/dl de hemoglobina es en cualquier caso una buena referencia a manejar en la mayoría de los pacientes.

Los concentrados de hematíes son el producto de elección habitualmente empleado en la práctica clínica diaria para transfundir a un paciente anémico.

El uso de sangre completa es innecesario en la inmensa mayor parte de los casos. Con los concentrados de eritrocitos se administra al receptor un producto menos peligroso (desde los puntos de vista inmunológico e infeccioso) y se ahorran otros componentes de la sangre fraccionada (plaquetas y plasma) que no es preciso incluir en el tratamiento y que pueden ser necesarios para otros enfermos. (6)

TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Gracias a la posibilidad existente desde hace 3 décadas de administrar plaquetas a los enfermos trombocitopénicos el pronóstico de los enfermos oncológicos, principalmente el de aquellos con procesos hematológicos malignos (leucemias,...) ha mejorado considerablemente.

Una parte clave del soporte hemoterápico en el paciente inmunodeprimido reside precisamente en las transfusiones de plaquetas. El trasplante autólogo de médula ósea tendría una indicación mucho más restringida de la que tiene actualmente si no existiese la posibilidad de infundir las plaquetas necesarias para proteger al paciente de los riesgos de la trombopenia grave generada por la quimioterapia de acondicionamiento.

Los productos habitualmente utilizados para este tipo de terapia sustitutiva son los concentrados de plaquetas obtenidos mediante el fraccionamiento de la sangre de varias donaciones (4 a 10 por lo general) o los elaborados mediante citaféresis de la sangre de un sólo donante, proceso por el cual durante 1 a 3 horas un aparato procesador va extrayendo y acumulando exclusivamente plaquetas de la sangre de un sólo donante. La calidad de las plaquetas obtenidas por tromboféresis es mucho mayor y su vida media una vez transfundidas es de cinco a seis veces más larga que las de las plaquetas de bolsa obtenidas por unión de las de varias donaciones (unidades random).

La transfusión de plaquetas tiene dos indicaciones básicas en el marco de la clínica, que son: la necesaria por razón profiláctica y la que se precisa por causa terapéutica.

1. *Profiláctica.* El uso profiláctico de las transfusiones plaquetarias se reserva para toda aquella trombopenia de causa medular (central) no previsiblemente recuperable de modo espontáneo o por otros medios terapéuticos, que no provocando cuadros hemorrágicos potencialmente mortales en el momento del diagnóstico sí es presumible que lo hagan en tiempo posterior.

Al igual que con las transfusiones de hematíes se ha establecido una cifra mínima de plaquetas por debajo de la cual es recomendable su aporte profiláctico. Este umbral terapéutico se sitúa clásicamente en las 20.000 plaquetas/mm³ sin embargo aquí también se hace hincapié por parte de muchos autores (7) en la importancia cardinal que tiene la existencia o no de determinada clínica hemorrágica asociada para decidir la transfusión (8) independientemente del nivel basal de plaquetas del hemograma. Circunstancias como el tipo de neoplasia (leucemia aguda promielocítica por ejemplo), fiebre, infecciones, coagulopatías asociadas o tratamiento con fármacos que interfieren con la actividad plaquetaria pueden incrementar el riesgo de sangrado haciendo con ello más apremiante la transfusión de plaquetas, aun siendo el recuento plaquetario superior a las 20.000 plaquetas/mm³.

Múltiples estudios, sin embargo, refuerzan la idea de que en ausencia de tales factores agravantes no existe especial incremento del riesgo hemorrágico ni de las tasas de muerte en los enfermos leucémicos en general mientras la cifra basal de plaquetas no descienda de 10.000 por mm³ e incluso de 5.000/mm³ (9). No obstante, el llegar a establecer la cifra de 5.000 plaquetas por mm³ tiene una posible crítica en su contra como es la de suponer una banda ya de medición más comprometida en la que la fiabilidad de los analizadores automáticos pueda no responder a las exigencias de exactitud que requeriría un intervalo tan estrecho de variación y de menor margen de maniobra para el clínico.

2. *Terapéutica.* Cuando existe un foco activo de hemorragia que sea amenazante para la vida en un paciente trombopénico con una cifra de plaquetas en sangre inferior a 50.000/mm³ es obligatoria la transfusión de plaquetas sea cual sea la causa de la trombopenia. De hecho algunos autores defienden en el contexto clínico antes referido la decisión de transfundir cuando la cifra de plaquetas se sitúa entre las 50.000 y las 100.000/mm³ siempre que sea previsible un descenso progresivo de plaquetas en horas posteriores debido a hiperconsumo.

TRANSFUSIÓN DE GRANULOCITOS

La terapia sustitutiva con hematíes y con plaquetas es práctica habitual bastante segura y eficaz dentro del soporte del paciente mielodeprimido que tiende a compensar dos problemas clásicos de este contexto clínico como son la anemia y la trombocitopenia. Sin embargo queda un aspecto especialmente problemático del manejo de este tipo de enfermos, que es la inmunosupresión, debida fundamentalmente a neutropenia grave. Para intentar salvar esta dificultad existe también la posibilidad de transfundir granulocitos a los pacientes neutropénicos. No obstante esta alternativa se ve bastante limitada en sus indicaciones por no ser demasiado segura tanto para los donantes de las células como para el receptor. La donación de granulocitos conlleva generalmente la necesidad de someter al donante a tratamiento esteroideo para incrementar el pool circulante leucocitario lo que

acarrea el riesgo de aparición de efectos medicamentosos secundarios. Si a tal riesgo unimos los posibles efectos indeseables derivados de la citaféresis por el uso obligado de compuestos macromoleculares (que hacen más fácil la separación de los granulocitos mediante el incremento de la velocidad de sedimentación de los hematíes) y la dudosa eficacia de este tipo de tratamiento en la mayoría de los enfermos es fácil entender por qué se halla tan restringido su uso en casi todos los centros de tratamiento oncohematológico.

Así pues la indicación de la transfusión de granulocitos queda limitada a enfermos con neutropenia grave (recuento inferior a 50 neutrófilos/ml) prolongada, con infección seria bacteriana o fúngica amenazante para la vida que no se controla a pesar del uso correcto de antibióticos durante al menos 48 horas.

RIESGOS DE LA TRANSFUSIÓN EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Existen varios riesgos asociados a la terapéutica transfusional en cualquier tipo de pacientes como son las reacciones transfusionales o la transmisión de enfermedades infecciosas, que lógicamente se deben tener en cuenta en los enfermos oncológicos. Algunos de tales riesgos se incrementan en este tipo de pacientes debido al aumento de exposición a las transfusiones y también debido a su estado de inmunosupresión habitual.

Los diferentes riesgos asociados a la práctica transfusional se pueden clasificar en: reacciones transfusionales, transmisión de enfermedades infecciosas, trastornos relacionados con la transfusión masiva y la politransfusión, y fenómenos complejos de estirpe inmunológica. La relación de tales riesgos se puede observar en la tabla I.

Dentro del gran grupo de posibles efectos adversos de la terapéutica transfusional se encuentran las reacciones febriles hemolíticas y no hemolíticas. Las primeras pueden ser de dos tipos: agudas o retardadas. Las agudas son generalmente debidas hoy en día a error transfusional por mala selección de una sangre incompatible en grupo con la del receptor lo que provoca un cuadro muy grave de hemólisis intravascular. Los signos cardinales iniciales de este cuadro son la fiebre con escalofríos, opresión retrosternal y dolor lumbar. En poco tiempo se suele suceder a esta fase un estado tendente al shock con hipotensión, coagulación intravascular diseminada, hemoglobinuria y fracaso renal agudo. El diagnóstico hematológico se basa en el hallazgo de plasma hemolizado al centrifugar una muestra del paciente, presencia de esferocitos, aumento sérico de hemoglobina libre, de LDH y de bilirrubina, disminución de haptoglobina, y hemosiderinuria.

La incompatibilidad transfusional debida a otros grupos no ABO puede dar lugar también a reacción hemolítica aguda pero por lo general no suele ser tan grave. Es con otros grupos antigénicos no ABO precisamente con los que más frecuentemente pueden asociarse las reacciones transfusionales retardadas. Caracterizan a este otro tipo de accidentes hemolíticos un bajo rendi-

TABLA I

COMPLICACIONES DE LA TERAPIA TRANSFUSIONAL

Reacciones transfusionales:

- Reacción febril hemolítica aguda
- Reacción hemolítica retardada (refratariedad al tratamiento transfusional)
- Reacción febril no hemolítica
- Reacción alérgica (prurito, urticaria, asma...)

Transmisión de agentes infecciosos:

- Por contaminación bacteriana de sangre previamente estéril
- Por sangre de donante portador de ciertos virus (CMV, Hepatitis B, C o D, VIH I y II) bacterias (*Treponema p.*) o parásitos (*Plasmodium*, *Trypanosoma cruzi*,...).

Trastornos asociados a la politransfusión:

- Sobrecarga hídrica.
- Alteraciones electrolíticas (hiperpotasemia, hipocalcemia)
- Sobrecarga de hierro

Trastornos de carácter inmunológico:

- Inmunodepresión
- Aloinmunización
- Enfermedad de injerto contra huésped postransfusional

miento transfusional claramente objetivable al cabo de pocos días junto a fiebre y leve ictericia.

La actitud más adecuada ante una hemólisis aguda de causa transfusional obliga a la interrupción inmediata de la infusión y al envío de la bolsa junto a una nueva muestra de la sangre del enfermo al banco de sangre para hacer las comprobaciones oportunas que permitan el diagnóstico concreto de la incompatibilidad de grupo o la descarten. La actitud debe completarse con una estricta vigilancia de las constantes vitales del enfermo con el objeto de realizar el tratamiento sintomático necesario e intentar prevenir el tránsito al estado de shock.

Existe otro gran grupo de reacciones transfusionales. Nos referimos a las reacciones febriles no hemolíticas, más frecuentes en las transfusiones de plaquetas y que en algún caso pueden constituir un suceso adverso especialmente grave. La causa de este cuadro se atribuye a la liberación de ciertas citocinas que actuando como pirógenos endógenos (10) son liberadas por los leucocitos acompañantes de los concentrados tanto más cuanto más tiempo pasa desde el momento de la donación. La prevención de este tipo de proceso pasa por realizar la desleucocitación de los compuestos transfusionales por medio de filtración celular en las horas siguientes a la recolección de la donación o la irradiación ionizante de los mismos.

Por último otra ocurrencia posible dentro del variado grupo de las reacciones transfusionales la constituyen

los eventos alérgicos con toda la amplia gama de expresiones clínicas típica de los procesos de hipersensibilidad como el prurito, la urticaria o el broncospasmo entre otros. La actitud ante estos fenómenos debe ser la interrupción momentánea de la transfusión para realizar el tratamiento sintomático más adecuado según el caso (antihistamínicos, broncodilatadores,...) pudiéndose por lo general reiniciar la perfusión de los concentrados una vez superados los síntomas.

La posibilidad de transmitir una infección a un enfermo por medio de una transfusión con sangre contaminada es cada vez más remota gracias al cúmulo de precauciones que se han ido imponiendo en el procesamiento de los productos de donación a lo largo de los últimos años en los bancos de sangre. De cualquier modo el riesgo de transfundir sangre contaminada con ciertos virus como los de la hepatitis B o C, o el VIH si bien ha descendido a niveles considerablemente bajos no ha podido aún ser eliminado del todo debido al efecto ventana de tales infecciones por el cual un donante que haya sido recientemente contagiado no se muestre aún seropositivo por los métodos habituales de diagnóstico microbiológico. Esta situación sigue siendo argumento de peso clave a la hora de restringir la práctica transfusional hacia aquellos casos en los que sea realmente imprescindible. Determinados productos como el concentrado de factor VIII que son obtenidos a partir de cientos de donaciones son lógicamente más peligrosos a la hora de ser empleados por esta razón, sin embargo este riesgo se ha visto considerablemente minimizado gracias a la reciente aparición de las nuevas proteínas recombinantes.

El riesgo de la infusión de sangre contaminada con bacterias se debe tener en cuenta en el caso de las transfusiones de plaquetas por el hecho de requerir éstas para su conservación una temperatura ambiente.

El peligro de transmisión de otros virus como el CMV es de aproximadamente el 50% (11). En pacientes inmunocompetentes no tiene por lo general mayor importancia pero en enfermos inmunodeprimidos que no han tenido contacto previo la posibilidad de este contagio es grave y ha de ser por tanto evitada a toda costa mediante la específica selección de sangre de donantes seronegativos para citomegalovirus, la desleucocitación mediante filtros o la irradiación gamma de los concentrados (12). Este último método físico produce la lisis masiva de los leucocitos del preparado que son los que transportan el virus.

La transfusión masiva (>6 concentrados de hematíes) conlleva una serie de peligros entre los que destacan la sobrecarga de volumen, tanto más peligrosa cuanto menor reserva funcional cardíaca tenga el enfermo, y la hemorragia debida a la dilución de los factores de coagulación y las plaquetas y a la toxicidad de la solución anticoagulante de los preparados. En este caso último del sangrado por hemodilución su riesgo de aparición es menor con el empleo de sangre completa por acompañarse de mayor cantidad de plasma en su composición.

El caso de la transfusión masiva en un enfermo con alto riesgo de sangrado es pues probablemente la única indicación real del uso de sangre completa.

En la transfusión masiva con concentrados de hematíes suele ser preciso asociar la administración de 10 a 20 ml/Kg de plasma fresco congelado por cada 1.000 ml de concentrado hemático transfundidos con el fin de prevenir este tipo de coagulopatía.

Suele ser necesaria también la administración de una unidad de plaquetas por cada 3 a 4 concentrados de hematíes transfundidos.

La hipotermia por la infusión rápida de un gran volumen de sangre conservada a 4°C es otro riesgo fácilmente evitable con el precalentamiento de los concentrados.

Otro efecto adverso asociado a la transfusión masiva es la hipocalcemia, derivada del efecto tóxico del citrato en enfermos con función hepática comprometida, por lo que es también recomendable para su prevención el empleo de 10 ml de gluconato cálcico al 10% por cada dos unidades de plasma.

La hiperpotasemia y otros trastornos del equilibrio ácido-base son también posibles en la terapéutica transfusional masiva.

De las complicaciones asociadas a la politransfusión (transfusiones continuas periódicas en tiempo prolongado) la más importante la constituye la sobrecarga de hierro. Es al cabo de años cuando se puede observar en ciertos enfermos que requieren tratamiento transfusional de por vida una tendencia clara a la hemosiderosis que acaba obligando a la práctica de tratamiento quelante (13).

Otra complicación importante de la terapéutica transfusional es la aloinmunización (14), consistente en la generación por parte del receptor de aloanticuerpos inductores de citotoxicidad, principalmente anti-HLA, que son una causa importante de la refractariedad al tratamiento transfusional, en especial con el uso de plaquetas.

Existe otro apartado interesante más acerca de la problemática transfusional en el cáncer; nos referimos al efecto inmunosupresor que de por sí posee el tratamiento hemosustitutivo. Este efecto documentado en múltiples estudios experimentales (15) que parece ser dosis dependiente puede ser claramente ventajoso en los trasplantes de órganos sólidos (16), en la terapia transfusional destinada a enfermos con procesos inflamatorios crónicos (enfermedad de Crohn, etc...) (17) y en la prevención del aborto recurrente sin embargo en el caso concreto que nos ocupa, la enfermedad neoplásica, puede determinar una inadecuada complicación que haga menos eficaz el tratamiento oncológico de muchos tumores. Este tipo de inconveniente se ha podido constatar en múltiples tipos de cáncer como el de mama, pulmón, hipernefoma, cérvix uterino, tumores de la esfera ORL, sarcomas, próstata, colon y otros diferentes demostrándose en prácticamente todos ellos la conclusión de que la transfusión hemática disminuye significativamente el tiempo de supervivencia y favorece la recidiva tumoral. Para tal observación se proponen diversas explicaciones tales como la existencia de una mayor incidencia de infecciones postquirúrgicas (18), una mayor facilidad para la reactivación de virus latentes así como una peor capacidad de contención inmunológica del proceso neoproliferativo.

Otros estudios alertan también sobre la posibilidad de una progresión más veloz hacia fases avanzadas del enfermo con SIDA cuando se politransfunde a pacientes VIH seropositivos (19) e informan del efecto favorecedor del rechazo del injerto en los trasplantes de médula ósea.

Por último la enfermedad de injerto contra huésped postransfusional (20) es rara y aparece casi exclusivamente en enfermos inmunodeprimidos. Se produce por el ataque de linfocitos T de la sangre transfundida contra tejidos del receptor y que no son eficazmente destruidos por el sistema inmunológico tan debilitado de éste.

La prevención de este complejo proceso así como de la aloinmunización es efectiva también con el uso de sangre desleucocitada. (21) Véase la tabla II en la que se muestran diferentes procedimientos eficaces para intentar prevenir la aloinmunización.

TABLA II

MECANISMOS PARA LA REDUCCIÓN DE LA ALOINMUNIZACIÓN EN ENFERMOS TRASFUNDIDOS

-
- Disminución antigénica mediante reducción del número de donantes a los que es expuesto el receptor:
 - Reducción de la terapia trasfusional al nivel más bajo posible. Ajuste del umbral de actitud terapéutica.
 - Féresis de donante único.
 - Disminución del componente leucocitario acompañante:
 - Depuración de leucocitos por filtración
 - Depuración de leucocitos por radiación ionizante.
 - Uso de alternativas terapéuticas a la transfusión de plaquetas:
 - Trombopoyetina y otros factores de crecimiento.
 - Sustitutivos plaquetarios con capacidad agregante.
-

ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN. FACTORES DE CRECIMIENTO

Existen dos vías abiertas para intentar ofrecer alternativas terapéuticas a la medicina transfusional. Por un lado se intenta conseguir la elaboración de determinadas soluciones sustitutivas de la sangre con alta afinidad por el oxígeno mediante polímeros de hemoglobina o perfluorocarbonos. En esta línea aún no se han conseguido productos realmente eficaces.

Por otro lado se ha ido desarrollando el uso de ciertos factores estimulantes del crecimiento y la proliferación celulares que si bien no constituyen aún una alternativa real a la terapia transfusional están consiguiendo progresivamente una lista creciente de indicaciones debido a su eficacia claramente demostrada en determinados casos. Dentro de este apartado tenemos que hablar de la eritropoyetina y la trombopoyetina principalmente.

—*Eritropoyetina*: La eritropoyetina estimula la proliferación y maduración de los progenitores eritroides (principalmente CFU). La hipoxia parece ser el único estímulo real de su secreción por las células intersticiales peritubulares renales, y la hiperoxia y la hiperviscosidad (22) se antojan como los únicos factores inhibitorios conocidos de la misma.

Además del riñón, el hígado es también un órgano productor de la hormona pero con un umbral más elevado de respuesta por lo que dicha actividad secretora sólo se pone en juego en situaciones de hipoxia severa.

Desde que se cuenta con la posibilidad de administrar la forma farmacológica de esta hormona (Eritropoyetina recombinante humana o Epoetinum alfa) que es idéntica a la proteína original se han llevado a cabo numerosos estudios que intentan establecer con claridad los criterios de uso más adecuados para todas las posibles indicaciones clínicas (23).

Con dosis de 30 a 300 U/ kg por vía subcutánea administradas generalmente 3 veces por semana el Epoetinum alfa ha demostrado ser una herramienta terapéutica bien tolerada y de probable eficacia en varios procesos oncohematológicos pero con una respuesta, según los casos, considerablemente variable lo que ha condicionado un afán investigador importante con el fin de descubrir los parámetros predictores de respuesta más fiables.

Las indicaciones en las que la EPO recombinante ha demostrado tener una eficacia significativa son básicamente la anemia por insuficiencia renal crónica en la que es capaz incluso de mejorar los síntomas urémicos (prurito, defectos hemostáticos,...), la anemia por proceso crónico o la debida a tratamiento quimioterápico (especialmente cuando media el Cis Platino en el protocolo aplicado) (24). En todos estos cuadros el nivel sérico de EPO endógena suele ser menor de 200 mU/ml. lo que precisamente se ha mostrado según múltiples estudios como un factor predictor de respuesta a la EPO de los más fiables.

Otros usos de la hormona que también se han defendido son: (25)

—Prequirúrgicamente con el fin de autodonar más volumen sanguíneo.

—Para aumentar el ritmo de sangrías en la sobrecarga férrica.

—En el trasplante de médula ósea alogénico (TAMO) para disminuir las necesidades transfusionales.

—En la anemia falciforme, talasemias y otros cuadros hemolíticos a altas dosis.

En el síndrome mielodisplásico los resultados parecen ser también alentadores habiéndose evidenciado una buena respuesta en un grupo seleccionado de pacientes con nivel de EPO basal inferior a 100 mU/ml, objetivable por una reducción apreciable en la frecuencia de transfusiones (26). Además su uso combinado con el G-CSF ha demostrado mejorar sensiblemente la eficacia del tratamiento (27). Sin embargo cabe añadir que parece haber por lo general una mejor respuesta en la anemia refractaria o sideroblástica que en las formas de más extensa disfunción medular. En el caso concreto del mieloma múltiple podría ser también útil el uso del Epoetinum alfa (28).

Preseleccionar adecuadamente a los enfermos es clave en virtud de esa variabilidad de respuesta terapéutica que conlleva la EPO. Para ello se han caracterizado una serie de parámetros con valor predictivo como son el nivel basal de EPO (de menor validez si hay tratamiento quimioterápico asociado), el nivel basal de ferritina, el grado de incremento de la hemoglobina basal o el recuento reticulocitario objetivable a las 2-4 semanas de tratamiento.

Así pues se han podido establecer dos criterios de muy alto valor predictivo (superior al 90%) de respuesta positiva al tratamiento hormonal (29). Estos son:

-Incremento de la hemoglobina de al menos 0,5 a 1g./dl. combinado con un nivel de EPO menor de 100 mU/ml. evaluables a las dos semanas de tratamiento.

-Evidencia de crisis reticulocitaria a las 4 semanas de tratamiento constatable ante un recuento reticulocitario de al menos 40.000 células/microlitro.

—*Trombopoyetina y otros factores de crecimiento:*

En situaciones en las que sea necesario, la médula ósea sana es capaz de incrementar la megacariopoyesis hasta 10 veces (30) con el fin de conseguir una compensación adecuada del déficit de plaquetas circulantes. La relación inversa entre el nivel de plaquetas en sangre y la respuesta medular megacariocítica es bien conocida desde hace tiempo pero el elemento intercomunicador de ambos procesos biológicos no ha podido ser identificado claramente hasta hace unos años en que se consiguió aislar y purificar la trombopoyetina (en 1994). De este factor de crecimiento ya se sospechaba su existencia hace décadas cuando Keleman obtuvo aumento del número, tamaño y segmentación de los megacariocitos en animales de experimentación a los que administró plasma de animales con trombocitopenia (31).

Así pues la trombopoyetina parece poseer un papel protagonista a la hora de estimular la proliferación y maduración de los precursores plaquetarios dando como resultado una multiplicación, agrandamiento, poliploidización e incremento de la expresión de ciertos receptores de la membrana celular como las glicoproteínas Ib y IIb/IIIa en la serie megacariocítica.

Otros factores de crecimiento como las interleukinas 3,6 y 11 parecen participar de manera combinada tam-

bién en el proceso megacariocitopoyético estimulando la maduración celular pero su acción parece ser secundaria a la acción previa de la trombopoyetina. Con respecto a la Interleukina 3 en concreto se ha visto que es capaz por sí sola de estimular la proliferación megacarioblástica (32).

La producción de la trombopoyetina se lleva a cabo principalmente en el hígado aunque también parece participar el riñón en la misma y su secreción no es sensible a las variaciones de la masa de plaquetas circulantes (33), sin embargo el nivel sérico de trombopoyetina es tanto mayor cuanto menor es el de plaquetas (34). Esto se explicaría por el hecho de que este mediador se une a un receptor específico de membrana plaquetario para posteriormente internalizarse y ser degradado, por tanto una masa circulante plaquetaria mermada conduciría a un exceso de la hormona circulante que ejercería así un estímulo más poderoso sobre el tejido medular hemopoyético.

El uso farmacológico de este factor de crecimiento está todavía en fase de experimentación pero es probable que acabe estableciéndose para el tratamiento de gran parte de las trombocitopenias. Varias indicaciones terapéuticas hipotéticas ya se han propuesto tales como la trombopenia del enfermo tratado con quimioterapia o radioterapia mielosupresoras, la aplasia medular (35), los síndromes mielodisplásicos, la púrpura trombocitopénica idiopática, la trombopenia por SIDA, la trombopenia neonatal o el trasplante de médula ósea (36). En esta última indicación se han aportado evidencias de efectos beneficiosos asociados al uso de trombopoyetina como el incremento de progenitores eritroides, BFU principalmente (37) o el de neutrófilos (38). Otro hipotético campo de aplicación de la hormona podría ser el de mejorar la rentabilidad en los procedimientos de trombofóresis mediante su previa administración a los donantes.

Aún es pronto para calcular la trascendencia que puede tener el uso de esta sustancia en el manejo futuro del enfermo oncológico. Hay todavía pocos estudios realizados sobre esta cuestión (39-42) pero lo cierto es que la trombopoyetina acabará probablemente siendo una sólida alternativa terapéutica a la terapia trasfusional de plaquetas.

BIBLIOGRAFÍA

- González Fernández A.F., Villegas Martínez A. Soporte hemoterápico en el enfermo inmunodeprimido. Revisión en cáncer. 1991. Vol. 5, N.º 2 : 78-81.
- Díaz Mediavilla J., Santiago Marí A.J. Tratamiento de la anemia y las hemorragias, "Hemopatías malignas"; libro. Ed. Ergón. Madrid.1998. Cap. 3º : 23-45.
- Rothmann SA, Paul P, Weick JK, et al: Effect of cis-diaminedichloroplatinum on erythropoietin production and hematopoietic progenitor cells. Intern J Cell Cloning 1985.3:415.
- Wood PA, Hrushesky WJ: Cisplatin-associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome. J Clin Invest 1995.95:1650.
- Dische S. Radiotherapy and anaemia - the clinical experience. Radiother Oncol 1991; suppl 20:35-40.
- Villegas Martínez A., Santiago Marí A.J., García Barrio C Manual de habilidades del residente.. Ed. Idepsa. Próxima publicación. Cap. "Banco de sangre".
- Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusion in adults with acute leukemia. N Engl J Med 1997. 337:1870.
- Gmur J, Burger J, Schanz U, et al: Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. Lancet 1991. 338:1223-1226.
- Rebulla P., et al. The threshold for prophylactic platelet transfusion in adults with acute leukemia. N Engl J Med 1997. 337:1870-1875.
- Heddle NM, et al. The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. N Engl J Med 1994. 331: 625.

11. Barbara AJ. Transfusion transmitted infection and their impact on virology. *Current Medical Literature*. London: Roy Soc Med 1993. 2: 67.
12. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, et al. Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative RBCs for prevention of primary cytomegalovirus infection. *Blood* 1991. 78: 246.
13. Jandl JH. Transfusional iron overloading and chelation therapy. *Blood textbook of Hematology*, 2nd ed. Boston 1996. P: 320.
14. Kruskall MS. The perils of platelet transfusions (editorials). *N Engl J Med*. 1997. 337: 1914.
15. Klein HG. Immunologic aspects of blood transfusion. *Semin Oncol* 1994. 21, n.2, Suppl 3: 16-20.
16. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, et al: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973. 5: 253-259.
17. Williams JG, Hughes LE: Effect of perioperative blood transfusion on recurrence of Crohn's disease. *Lancet* 1989.2:1524.
18. Blumberg N, Heal M: Transfusion and host defenses against cancer recurrence and infection. *Transfusion* 1988. 29: 236-245.
19. Ward JW, Bush TJ, Perkins HA, et al: The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus. Factors influencing the rate of progression to disease. *N Engl J Med* 1989. 321:947-952.
20. Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft versus host disease. *N Eng J Med* 1990. 323: 315.
21. Slichter SJ. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med* 1997. 337: 1861.
22. Killbridge TM, Fried W, Heller P. The mechanism by which plethora suppresses erythropoiesis. *Blood* 1969.33: 104-112.
23. Boogaerts MA. Alternativas a la transfusión convencional. *Haematologica* 1997 (ed. esp.) 82, supl 1:246.
24. Glaspy J. The impact of Epoetin Alfa on quality of life during cancer chemotherapy: A fresh look at an old problem. *Semin Hematol* 1997. 34, n.3, supl 2: 20-26.
25. Ramos FJ, Cañizo MC, Nieto MJ, Corral M. Uso clínico actual de los factores de crecimiento hematopoyético. *Sangre* 1995. 40 (4): 311-325.
26. Remacha A.F., Arrizabalaga B., Villegas A., y col. Erythropoietin plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the treatment of Myelodysplastic syndromes. Identification of a subgroup of responders. *Haematologica*. Próxima publicación.
27. Negrin RS, Stein R, Vardiman J, et al. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood* 1993. 82: 737-743.
28. Barlogie B, Beck T. Recombinant human Erythropoietin and the anemia of multiple myeloma. *Stem cells* 1993. 11: 88-94.
29. Henry DH, Thatcher N. Patient selection and predicting response to recombinant human Erythropoietin in anemic cancer patients. *Semin Hematol* 1996. 33, n.1, suppl 1: 2-5.
30. Bolam S. Thrombopoietin. *Transfusion Sci* 1997. 18, n.1: 129-135.
31. Keleman E, Cserhati I, Tanos B: Demonstration and some properties of human thrombopoietin in thrombocytopenic sera. *Acta Haematol (Basel)* 1958. 20: 350-355.
32. Kaushansky K. The thrombocytopenia of cancer: prospects for effective cytokine therapy. *Hematol Oncol Clin North AM* 1997. 10, n.2: 431-447.
33. de Sauvage FS, Carver-Moore K, Luoh SM et al. Physiological regulation of early and late stages of megakaryocytopoiesis by thrombopoietin. *J Exp Med* 1996. 183: 651-656.
34. Harker LA. Kinetics of thrombopoiesis. *J Clin Invest* 1968. 47: 458-465.
35. Emmons RVB, Shulman NR, Reid DM, et al. Thrombopoietin patients with aplastic anaemia have high TPO levels whereas those with immune thrombocytopenia are much lower. *Blood* 1995. 86 (1): 372^a
36. Mazzara R, Escolar G, Castillo R, Ordinas A. Alternativas a la transfusión de plaquetas. *Haematologica* (ed. esp.) 82, supl 1: 260-261.
37. Kobayashi M, Laver J, Kato T, Miyazaki H, Ogawa M. Recombinant human thrombopoietin (Mpl ligand) enhances proliferation of erythroid progenitors. *Blood* 1995. 86: 2494-2499.
38. Grossman A, Lenox J, Ren HP et al. Thrombopoietin accelerates platelet, red blood cell and neutrophil recovery in myelosuppressed mice. *Exp Hematol* 1996. 24: 1238- 1246.
39. Rasko JEJ, Basser R, O'Malley CJ, et al. In vitro studies from a phase I randomized, blinded trial of pegylated megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF). *Blood* 1995. 86 (1): 497^a
40. Basser RL, Rasko JE, Clarke K, et al. Thrombopoietic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in patients with advanced cancer. *Lancet* 1996. 348: 1.279-1.281.
41. O'Malley CJ, Rasko JE, Basser RL et al. Administration of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor to humans stimulated the production of functional platelets that show no evidence of in vivo activation. *Blood* 1996. 88: 3.288-3.298.
42. Fanucchi M, Glaspy J, Crawford J, et al. Effects os polyethylene glycol-conjugated recombinant human megakaryocyte growth and development factor on platelet counts after chemotherapy for lung cancer. *N Engl J Med* 1997. 336: 404-409.

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

R. DE LA CÁMARA, J. M. FERNÁNDEZ-RAÑADA

Servicio de Hematología. Hospital de la Princesa. Madrid

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. Además de su alta frecuencia, las infecciones producen una elevada mortalidad. De un 20-40% de los TPH alogénicos mueren por complicaciones infecciosas. Los agentes infecciosos causantes de mayor mortalidad en el TPH son el citomegalovirus (CMV) y el aspergillus.

Desde la anterior revisión de la problemática realizada en *Revisión en Cáncer* (1) los principales avances en las infecciones víricas en el TPH se han producido en el campo de la prevención, debido fundamentalmente al desarrollo de las técnicas de diagnóstico virológico y a su mayor disponibilidad, siendo modestos los conseguidos en el campo de la terapéutica. Los avances en la década de los 90 se han producido por el desarrollo de nuevas formas de administración de antivirales disponibles desde la década de los 80 y no por el desarrollo de nuevos antivirales. Las infecciones víricas del TPH son las primeras infecciones que se han tratado (VEB) o prevenido (CMV y VEB) con éxito mediante la utilización de la inmunoterapia celular adoptiva (2,3). Un dato que habla de la revolución en el campo de la virología es la velocidad de descubrimiento de nuevos virus. Centrándonos en los herpesvirus en menos de una década se pasó de los 5 conocidos hasta entonces (HS tipo 1 y 2, VZ, CMV y VEB) a los 8 actuales. En 1986 se descubrió el herpesvirus tipo 6 (HHV6). Habían pasado 22 años desde el descubrimiento del anterior herpesvirus (el VEB en 1964). En 1990 se descubrió el herpesvirus tipo 7 (HHV7) y en 1994 el herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (HHV8).

En el presente trabajo se revisarán brevemente las principales infecciones víricas del TPH (Tabla I). Los

herpesvirus causan la mayoría de las infecciones de importancia clínica en el TPH. Sin embargo, las infecciones por virus distintos a los herpesvirus (4) están adquiriendo mayor importancia.

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 solo de una infección sin daño tisular alguno. 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 (5-7).

Una característica de las infecciones en el TPH (8) 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 relación 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 cual es la incidencia de las principales infecciones víricas en nuestros pacientes. La falta de estandarización de las principales técnicas virológicas utilizadas para la toma de decisiones en la práctica clínica (la antigenemia para CMV y las técnicas de PCR) hace que no se pueda extrapolar sin más los resultados obtenidos con una técnica publicada con la que disponemos en nuestro centro de trabajo

INFECCIONES HERPÉTICAS

Estas son con mucho las infecciones más características del TPH, y a las que más esfuerzo se las ha dedicado, destacando sobre todas el CMV. En la actualidad se conocen 8 tipos de herpesvirus humanos (Tabla I), estando bien establecida la patogenicidad para cinco de ellos: el herpes simple (HS) tipo 1, HS tipo 2, varicela-zoster (VZ), virus de Epstein-Barr (VEB) y CMV. Se conoce peor el papel del herpesvirus tipo 6 (HHV6) y sabemos muy poco del herpesvirus tipo 7 (HHV7) y tipo 8 (HHV8) en el TPH.

En la población sana la mayoría de las primoinfecciones por herpesvirus se producen precozmente en la infancia. Son extraordinariamente prevalentes tanto que pocas personas, si es que alguna, queda libre de algún tipo de infección herpética. La mayoría de las infecciones por herpesvirus, a excepción del varicela-zoster, se producen de forma asintomática. Todos los herpesvirus tienen la característica de establecer un estado de infección latente de por vida tras producirse una infección aguda. 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, en concreto para el CMV, herpes simple, VEB y herpes zoster, el control de la infección para evitar la enfermedad se debe a la inmunidad de tipo celular, en concreto a la respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos (CTL) desarrollada tras una infección o reactivación que en muchos casos es totalmente subclínica, incluso para el virus varicela zoster (9). Durante la vida de un sujeto normal se producen excreciones/reactivaciones episódicas de los distintos herpesvirus. La presencia de un sistema inmunológico normal permite controlar estas reactivaciones consiguiendo que la mayoría de ellas sean totalmente asintomáticas, o en todo caso produzcan una enfermedad autolimitada.

La presencia de 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.

Todos los tratamientos virales 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 tenga lugar ciertas síntesis de proteínas virales pese a estar inhibida su replicación. Esto tienen implicaciones en la patogenia y en la respuesta a antivirales (10).

CITOMEGALOVIRUS (CMV)

El CMV es la infección oportunista más representativa del TPH y el agente causante de mayor mortalidad (11,12). 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.

Es una característica del CMV la dependencia del huésped para determinar la incidencia y tipo de enfer-

medad, respuesta al tratamiento y eficacia de las distintas pautas de prevención (13,14). La actitud frente al CMV en el TPH va a depender en la práctica de 3 hechos: 1) magnitud del problema, determinada por la incidencia y mortalidad de la enfermedad por CMV; 2) eficacia del tratamiento de la enfermedad establecida; 3) eficacia, toxicidad y coste de las medidas preventivas. Toda la evidencia confirma que lo mejor actualmente es prevenir la enfermedad.

Para conocer la magnitud del CMV lo primero que se necesita es la existencia de unos criterios válidos, adaptados para el TPH, para establecer el diagnóstico de enfermedad (15, 16). La aplicación al TPH de criterios provenientes de otro tipo de trasplantes puede resultar en unas incidencias falsamente elevadas de enfermedad, como ha ocurrido en algún caso (17). 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 disfagia (18). Otras manifestaciones producidas por el CMV son: la mielosupresión en relación con viremia/antigenemia por CMV con fiebre (el 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 (19). Es muy poco frecuente antes de que ocurra el injerto (20) y su frecuencia disminuye marcadamente a partir del día +100 (la denominada enfermedad tardía por CMV). Actualmente, las estrategias de prevención utilizadas han cambiando la patocronia del desarrollo de la enfermedad por CMV (14). La enfermedad tardía por CMV es ahora la forma de presentación más frecuente (12, 21).

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. Poco se ha avanzado en este campo en la última década (12). Actualmente el tratamiento recomendado para la NI-CMV, basado en estudios no controlados, es la combinación de ganciclovir intravenoso y gammaglobulina (11). No hay evidencia para afirmar que la gammaglobulina a emplear tengan que ser específica anti-CMV. En el caso de la enfermedad del tracto gastrointestinal por CMV los resultados del tratamiento han sido más desalentadores (22). La adición de gammaglobulina al ganciclovir en estos casos no parece aportar beneficios (23).

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 (14, 24). 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. No existe una única pauta de prevención que sea aplicable a todos los pacientes. Tampoco hay acuerdo sobre cual es la mejor pauta para de prevención del CMV en el TPH. Siete trabajos son la base actual de las estrategias de prevención del CMV en el TPH (25-32).

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-contra-huésped (EICH) y su tratamiento, y el fallo en la reconstitución de la respuesta inmune celular específica frente al CMV.

El desarrollo de infección es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de enfermedad por CMV en el TPH. Hacen falta otros factores para que la infección progrese hasta producir enfermedad. Entender la diferencia entre infección y enfermedad por CMV es importante tanto desde el punto de vista conceptual como práctico para el manejo de los pacientes trasplantados. 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. 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. Se distinguen 2 tipos de infección de acuerdo al riesgo de desarrollar enfermedad por CMV: de alto riesgo (infección detectada en sangre y lavado broncoalveolar); y la de bajo riesgo (sitios periféricos de excreción, como faringe y orina). Se detecta CMV en el LBA en un 30% a un 50% de pacientes trasplantados asintomáticos y en sangre en el 30% al 75%. Algunos pacientes asintomáticos sin evidencia alguna ni desarrollo posterior de neumonitis presentan en el LBA células con inclusiones típicas de CMV, lo que ocurre en el 3.5% en nuestra casuística (33) y en el 11% en el *City Hope Group* (28). El hallazgo de CMV en la sangre o en el LBA en un paciente asintomático tiene gran importancia y obliga a su rápido tratamiento en el TPH alogénico para evitar la progresión a enfermedad que de otra forma ocurriría en más del 70%, mientras que en el TPH autólogo solo una minoría (1%) lo harán (34).

Los receptores de TPH se pueden clasificar en 3 grupos de riesgo atendiendo al riesgo de desarrollar enfermedad por CMV (14). Actualmente disponemos de estrategias de prevención eficaces para los pacientes de los grupos de bajo y riesgo estándar, pero seguimos teniendo problemas de prevención en los pacientes del

grupo de alto riesgo. Cuando el paciente y el donante son CMV seronegativos, el uso de una política de transfusional con hemoderivados CMV-seronegativos o filtrados (con filtros de tercera generación) ha eliminado prácticamente la enfermedad por CMV en este grupo de pacientes (32). 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 (19, 35). En este grupo de pacientes no es obligado realizar vigilancia virológica. En los TPH autólogos y singénicos, dada la baja incidencia de enfermedad no es necesario administrar profilaxis con antivirales ni con gammaglobulinas, ni realizar vigilancia virológica protocolizada rutinaria. En los pacientes seronegativos puede estar indicado el uso de sangre CMV-seronegativa o filtrada. En los trasplantes alogénicos con receptor y/o donante CMV-seropositivos se aplican 2 formas de prevención: las llamadas pautas profilácticas y las pautas de tratamiento precoz (*preemptive treatment*). Está fuera del alcance de esta revisión el estudio en detalle de estas pautas que han sido revisadas recientemente (14, 36). En los THP de riesgo intermedio el control actual de la enfermedad se puede considerar que es satisfactorio. No parece necesario realizar profilaxis con antivirales de alta potencia (ganciclovir o foscarnet), siendo suficiente aplicar una estrategia de tratamiento precoz de la infección con o sin profilaxis con aciclovir a altas dosis. En los THP de alto riesgo el control de la enfermedad por CMV no es satisfactorio y se requieren nuevas aproximaciones. El uso de la inmunoterapia adoptiva profiláctica abre nuevos horizontes (2,37).

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. La inmunidad del donante no protege al receptor. 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 (38). Estas cifras disminuyen drásticamente si se utiliza profilaxis con aciclovir (39,25). Menos del 1% de los pacientes seronegativos tendrán excreción del HS post-trasplante.

Por tanto la seropositividad pretrasplante se debe considerar el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad posttrasplante. Actualmente el uso de profilaxis anti HS es universal en el TPH, sobre todo en el alogénico. En el TPH autólogo la situación respecto al HS es similar a la existente en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva sin trasplante. 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. Dada la severa mucositis de origen tóxico quimio-radioterápico que pueden llegar a sufrir estos pacientes, no siempre es fácil detectar la coexistencia de lesiones por HS, por lo que en mucha

ocasiones se indica el tratamiento empírico antiviral. Más raras son la afectación del sistema nervioso central, neumonitis, hepatitis o enfermedad diseminada actualmente de excepcional observación. El uso del aciclovir ha cambiado completamente el panorama del HS e el TPH. Antes de su introducción hasta el 5% de las neumonías en los pacientes trasplantados se debían al HS (40), lo que contrasta con la extraordinaria rareza actual de estos cuadros. 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. La mediana de aparición está en el día +8 postrasplante. La hepatitis por HS (41) se presenta como fiebre, dolor abdominal y elevación de las transaminasas, frecuentemente sin lesiones cutáneas que hagan sospechar la etiología viral del cuadro. Es un cuadro de difícil diagnóstico. Esta presentación es similar al zoster de origen abdominal que se comentará en el apartado de este virus. Se presenta precozmente post-TPH cuando no se administra profilaxis antiviral. La hepatitis por HS tiene elevada mortalidad, en gran parte debido a que el diagnóstico no se sospecha. El tratamiento antiviral precoz parece ser beneficioso. Se debe considerar el diagnóstico de hepatitis por HS cuando un paciente seropositivo desarrolla post-TPH dolor abdominal, fiebre y elevación de las transaminasas. Como tratamiento se debe utilizar dosis altas de aciclovir (como las usadas para tratar al varicela-zoster visceral) debido a la similitud que ambos cuadros pueden tener. Curiosamente en las hepatitis por este virus, el HS tipo 2 es tan frecuente como el tipo 1.

En el TPH se han descrito casos de HS con resistencia a antivirales, algunos fatales (42). Normalmente se deben a alteraciones en la timidín kinasa viral que se traduce en resistencia al aciclovir y ganciclovir, siendo sensibles al foscarnet. La resistencia a antivirales del HS es más probable que aparezca con la administración terapéutica de aciclovir que con su administración profiláctica (43).

Curiosamente las infecciones por herpesvirus tipo 2 son relativamente infrecuentes en el TPH, presentándose como úlceras genitales o extragenitales.

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 (44). 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. La infección surge en la mayoría de los casos como reactivación del propio virus del paciente. 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 (45). 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. Los factores de riesgo más importantes para esta diseminación son la presencia de EICH-agudo y el inicio del cuadro dentro del primer año postrasplante. La afectación visceral ocurre sólo en un 5% de los pacientes que reciben tratamiento con aciclovir y ocurría en >20% antes de disponer del mismo. 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 tratamiento de elección de las infecciones por VZ es el aciclovir. 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 o/y en tratamiento inmunosupresor se debe realizar con aciclovir intravenoso a altas dosis (500 mg/m²/8h). Los casos de zoster localizados se han tratado exitosamente con aciclovir oral (46) o con antivirales con mejor biodisponibilidad, como el valaciclovir y el famciclovir aunque la experiencia publicada es corta. No existe una prevención eficaz a largo plazo de la enfermedad por VZ. El uso del aciclovir profiláctico prolongado (hasta 6 ó más meses) y a dosis altas no disminuye la incidencia global de VZ (47,48). La vacuna disponible actualmente de VZ es de virus vivos por lo que se debe considerar contraindicada en el TPH exposición (45, 49). No obstante la experiencia preliminar de pequeños ensayos, ha mostrado que la prevención del VZ con la vacuna es posible en el TPH (50,51).

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, tanto en alogénico como en autólogo (52-55). Este cuadro es similar al descrito de hepatitis por HS. En algunos casos el típico rash vesiculoso aparece días después de haberse iniciado el cuadro pero en otros casos nunca llega a aparecer. 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 (55,53).

VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB)

El VEB es un virus muy prevalente en la población general (90-95%). En el TPH el VEB está adquiriendo mayor interés por la aparición de una única complicación: el síndrome linfoproliferativo postrasplante asociado al VEB (SLPT-VEB) (56,57). Los SLPT-VEB consisten en la proliferación no controlada de linfocitos B infectados por el VEB en el seno de una disfunción inmune. Las células proliferantes son de origen del donante en la mayoría de los casos, a diferencia de lo

que ocurre con los SLPT-VEB en los trasplantes de órganos sólidos donde la célula proliferante es del propio paciente. Se interpreta que 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.

Los SLPT-VEB están más estudiados en los trasplantes de órganos sólidos que tras el TPH. Las características biológicas, epidemiológicas, histológicas y respuesta al tratamiento son muy distinta en ambas poblaciones. Los SLPT tras TPH se desarrollan antes, tienen mayor incidencia de presentación con extensa diseminación y tienen un curso más agresivo con mayor mortalidad que aquellos que ocurren tras el trasplante de órgano sólido. Tras el TPH los SLPT-VEB se observan en el TPH alogénico siendo muy raros en el autólogo, asociándose en estos casos al uso de deplección de células T (58-62). 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 (56,63). El diagnóstico puede ser difícil de establecer aun sospechando el cuadro. Un reciente trabajo ha establecido la epidemiología de este cuadro post-TPH alogénico (64). En más de 18.000 TPH alogénicos la incidencia acumulada del SLPT fue del 1% 10 años (64). Los SLPT-VEB son procesos de aparición precoz, lo más frecuente entre el 1-5 mes postrasplante. La mayor incidencia ocurre en el segundo mes postrasplante. 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 precoces (< 1 año) son: la deplección células T usando anticuerpos monoclonales dirigidos frente a células T, o células T y NK, o técnicas de roseteo; donante no emparentado o donante familiar con 2 antígenos HLA distinto; profilaxis o tratamiento de la EICH-aguda con ATG; tratamiento de la EICH-aguda con anticuerpos monoclonales anti-CD3. Los pacientes con 2 y 3 factores de riesgo mayores presentaban una incidencia de SLPT del 8 y 22% respectivamente. Cuando sólo existía 1 factor de riesgo mayor, variaba considerablemente el riesgo de SLPT. Se han descrito otros factores de riesgo para el desarrollo del SLPT-VEB, entre los que está la carga viral determinada por PCR (65).

No hay consenso en la clasificación histológica de estos procesos. Se ha descrito la histología de los SLPT desarrollados postrasplante de órganos sólido, estando peor estudiada en el caso del TPH. En el TPH los LTPD son lesiones más agresivas (63) que las observadas en el trasplante de órgano sólido. Los SLPT en el TPH se describen histológicamente como linfomas polimorfos de células B y como linfomas inmunoblásticos (63). La variante de hiperplasia plasmática, frecuente en los trasplantes de órganos sólidos, no se suele observar en el TPH. En contraste con los trasplantes de órganos sólidos, en el TPH los SLPT son oligoclonales o monoclonales (56). En el TPH, dada la agresividad de las lesio-

nes, 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 (57). Dada la patogenia del SLPT parecía lógico pensar que la infusión de linfocitos T anti-VEB podría controlar estos cuadros, lo que supondría una nueva aplicación de la inmunoterapia celular adoptiva. Los principios de la inmunoterapia celular adoptiva han sido objeto de una reciente excelente revisión (2). Con este nombre se describe la transferencia de células efectoras del sistema inmune para tratar enfermedades infecciosas o neoplásicas. En la práctica el tratamiento de elección actualmente de estos procesos es la infusión de linfocitos específicos frente al VEB (3) o inespecíficos (66). Otra estrategia empleada es el uso profiláctico de la inmunoterapia adoptiva en pacientes en alto riesgo de desarrollar SLPT-VEB (3). El éxito de la inmunoterapia celular adoptiva en el tratamiento de los casos de SLPT-VEB están abriendo nuevas posibilidades de tratamiento de otros tumores asociados con el VEB (67), como la enfermedad de Hodgkin y el linfoma de Burkitt (3).

HERPESVIRUS TIPO 6 (HHV6)

El HHV6 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. Es el agente causante del exantema súbito, una enfermedad exantemática infantil. En base a características moleculares y fenotípicas se divide en 2 grupos. Variante A (HHV6A) y la variante B (HHV6B). En el TPH predomina la variante B del HHV6. En el TPH las infecciones por este virus se han asociado con: el desarrollo de rash cutáneos (68), frecuentemente asociados a un cuadro febril, que pueden ser difíciles de distinguir del EICH; cuadros de mielosupresión o fallo de injerto (69-71) posiblemente como resultado de la producción de interferón alfa inducida por el HHV6 (72); meningoencefalitis (73-75); y con una relación más dudosa con neumonitis (76) y exacerbación de EICH-aguda (77). Las reactivaciones en sangre de este virus son muy frecuentes, entorno al 70%, y suelen ocurrir de forma precoz post-TPH, generalmente antes de que ocurran las reactivaciones por CMV, normalmente entre la segunda y tercera semana postrasplante. El diagnóstico de infección se realiza en la práctica mediante la detección del virus por PCR en la sangre. Desde el punto de vista de sensibilidad antiviral, el foscarnet es el agente de elección, el cidofovir muestra muy buena actividad (78) y respecto al ganciclovir la actividad ha sido variable en los distintos estudios, siendo en algunos de ellos activo y en otros no (78). Por ello, pese a la ausencia de estudios clínicos comparativos, parece más prudente tratar las infecciones por HHV6 con foscarnet como primera elección. 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 por HHV6 (69,79). De hecho

se especula que este hallazgo puede explicar el aumento de la supervivencia de los pacientes que reciben aciclovir profiláctico a altas dosis (25).

HERPESVIRUS 7 (HHV7)

Es un virus de reciente descripción (1990) y es 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. Se ha comprobado in vitro que puede reactivar al HHV6. En el TPH está poco estudiado. En el postrasplante se detecta en sangre mediante PCR en al menos el 50% de los pacientes (69), al parecer con un patrón bimodal: presenta un pico en la 3-4 semana y otro entre la 9-10 semana postrasplante (80). La infección por HHV7 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 (80) al igual que ocurre en el trasplante renal (81).

HERPESVIRUS TIPO 8 (HHV8)

La seroprevalencia en la población general es del 5-25% en adultos (82,83). Su distribución es similar a la del herpes simple tipo 2 y su transmisión parece producirse por vía sexual, aunque la presencia de anticuerpos en niños hace pensar en la existencia de otras vías. Este virus ha despertado gran interés últimamente por estar relacionado con diversos tumores (84,67): 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 (85). En el TPH está poco estudiado. Se ha relacionado con algunos casos de neoplasias postrasplante, como carcinomas escamosos (86) y con sarcomas de Kaposi (87-89). En trasplante de órganos sólido se ha descrito la transmisión del virus por el órgano (90). Un reciente estudio en TPH no mostró diferencias de seroprevalencia frente al HHV8 entre donante y receptor (91).

VIRUS RESPIRATORIOS

Estos virus, considerados antes como agentes poco patógenos en el TPH, están siendo foco de gran interés últimamente al constatar que son causa de importante morbi-mortalidad (4,92,93). Hasta un 20% de los pacientes sufrirán infecciones por estos virus (94).

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) que aunque son causa frecuentes de infecciones del apa-

rato respiratorio superior en población general, se han estudiado menos y se han aislado con menor frecuencia en el TPH no asociándose, salvo excepciones (95,96), con evolución fatal. En un reciente trabajo la frecuencia de los virus respiratorios encontrados fue marcadamente distinta a la observada por otros equipos, encontrando una elevada frecuencia de enterovirus, situación no descrita hasta ahora (97). Este hecho puede indicar que la epidemiología de las infecciones por virus respiratorios puede variar geográficamente o de una a otra institución. Se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis.

Son virus de aparición estacional, salvo el adenovirus y el parainfluenza que pueden dar patología durante todo el año. Se adquieren por contacto con otros individuos infectados, no estableciendo ninguno de ellos (salvo el adenovirus) infección latente. Se han descrito epidemias de VRS asociadas a elevada mortalidad (98). Clínicamente producen un cuadro de infección de vías respiratorias altas con o sin fiebre, con tendencia variable a producir neumonía dependiendo del virus. El riesgo es mayor con el VRS (el 50% de las infecciones evolucionan a neumonía) y menor para el parainfluenza (20-30%) (99). La mortalidad de la neumonía por estos virus es alta: 60-70% para el VRS (independiente de si ocurre antes o después del injerto); 75% para el adenovirus; y 20% para el influenza y parainfluenza (100). El riesgo de progresión a neumonía parece mayor en las infecciones por VRS que aparecen durante la neutropenia. La mayoría de estas neumonías (85%), pero no todas, están precedidas por una enfermedad de vías respiratorias altas (101).

El tratamiento de las infecciones por virus respiratorios no es satisfactorio. Existen pocos estudios que evalúen la respuesta al tratamiento, contando en general con un número bajo de pacientes incluidos. La ribavirina inhalada, o más recientemente intravenosa, se ha usado en el tratamiento de infecciones por VRS, y en menos casos para el influenza y parainfluenza, con resultados variados pero en general pobres (4,100,102,103). Dado que el tratamiento de la neumonía establecida no es satisfactorio se ha propuesto tratar precozmente a las infecciones cuando solo afecten al tracto respiratorio superior y así evitar su progresión (4,100,101), de forma similar a la estrategia de tratamiento precoz de la infección utilizadas en el CMV. Los resultados de un reciente trabajo (104) apoyan la utilidad de esta estrategia. Tampoco se conoce si el uso de gammaglobulina específica o inespecífica puede mejorar los resultados del tratamiento.

Dado que el tratamiento de la infección establecida es poco satisfactorio hay que esforzarse en evitar la transmisión nosocomial de estos virus (105). No existe ninguna forma de quimioprofilaxis de utilidad probada para estas infecciones en el TPH. La vacunación antigripal del personal sanitario y de los familiares debería realizarse anualmente para evitar la transmisión del virus al paciente. Se recomienda la vacunación anual de los TPH durante al menos los 2 primeros años post-TPH, y posteriormente en aquellos pacientes en riesgo de sufrir complicaciones (49).

El adenovirus es un virus peculiar dentro de este grupo (4): produce infección en una proporción importante de pacientes; las formas diseminadas o neumonías tienen una alta mortalidad; su incidencia parece estar aumentando; y carecemos de un tratamiento o prevención eficaces. La enfermedad por este virus ocurre casi exclusivamente en TPH alogénico. Es un virus que tras la primoinfección establece una infección latente de por vida, y es el único virus DNA de este grupo. La primoinfección suele ocurrir precozmente en la infancia, y a la edad de 5 años la mayoría de los niños han sido infectado por uno o más adenovirus (se conocen al menos 41 serotipos). Se transmite bien por vía respiratoria (como los demás virus respiratorios) y también por vía fecal-oral (a diferencia de los otros virus respiratorios). 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 ha asociado con la EICH-aguda (106). Las infecciones por adenovirus tiene cierta similitud con las infecciones por CMV, como son un periodo de aparición y clínica similares, y una apariencia histológica similar que puede dar lugar a confusiones diagnósticas (107). 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. Los niños parecen sufrir más infecciones y más precozmente que los adultos (106,108). Aproximadamente el 5% de los pacientes desarrollarán infección por este virus, aunque puede llegar al 20-30% en población infantil. No existe profilaxis conocida para este virus. No existe un tratamiento antiviral de eficacia reconocida. Se han informado algunos casos de tratamiento exitoso con ribavirina intravenosa (109,100), cidofovir (110) e inmunoterapia adoptiva (111,112). La mortalidad de los casos diseminados o con afectación pulmonar es muy alta.

VIRUS DE HEPATITIS

El problema de los virus causantes de hepatitis y el TPH es complejo, y aquí sólo se comentarán algunos aspectos. No se comentarán aspectos terapéuticos o profilácticos. Existe una excelente revisión del tema que podrá consultar el lector interesado (113). De los virus causantes de hepatitis tienen especial importancia en el TPH el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) (114).

VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

Los pacientes que son HbsAg positivos postrasplante tienen un riesgo de hepatitis fulminante del 12%, pero no un aumento del riesgo de enfermedad venoclusiva hepática (EVOH) (113). El cuadro de hepatitis suele aparecer cuando se inicia la reconstitución inmune. En el TPH puede darse lo que se denomina "sero-

conversión inversa”, esto es la reactivación del VHB con aparición de HbsAg en suero en un paciente que previamente presentaba anticuerpos positivos para anti-Hbs y anti-HBc (115). Este fenómeno parece más frecuentemente cuando el donante de progenitores hematopoyéticos no es inmune frente al VHB. Esto tiene interés ya que la ausencia de HbsAg y presencia del anti-HBs se considera protección inmune frente al VHB. Se ha demostrado que el VHB puede persistir en el hígado y en el suero de individuos HbsAg negativos y anti-HBs positivos (116). Esto tiene importancia práctica médico-legal puesto que la aparición de un cuadro de hepatitis aguda postrasplante HbsAg positivo en un individuo considerado inmune pre-TPH puede deberse a reactivación del propio virus del paciente y no a una transmisión por hemoderivados. Los pacientes crónicamente infectados por VHB que presentan EICH-crónico puede sufrir brotes de hepatitis aguda, mientras que el desarrollo de cirrosis a largo plazo no es una complicación en este tipo de pacientes (113).

El donante de progenitores hematopoyéticos puede actuar tanto como transmisor de la infección como arma terapéutica para eliminar una infección por VHB en el receptor. Curiosamente la probabilidad de que un donante HbsAg positivo transmita la infección a su donante es relativamente baja, en torno al 30-50% (113,114). Esta transmisión ocurre con menor frecuencia cuando el receptor tiene anti-HBs en suero. La inmunidad frente al VHB puede transmitirse de los donantes anti-HBs positivos al receptor del TPH (117). En el TPH se han descrito casos de eliminación de infección por el VHB en receptores HBsAg positivos pretrasplante (algunos con criterios de portadores crónicos) después de ser sometidos a un TPH-alogénico con un donante inmune frente al VHB. Esto se puede utilizar en favor del paciente mediante inmunización del donante antes del trasplante lo que permite la transferencia de la inmunidad al receptor consiguiendo anticuerpos a título protector durante el período precoz post-TPH (118).

VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

El VHC tiene en el TPH unas implicaciones muy distintas al VHB. El VHC, se ha asociado con un mayor riesgo de EVOH, aunque no en todos los estudios se ha confirmado esta asociación. Post-TPH, los pacientes previamente portadores de VHC pueden presentar cuadros de hepatitis bioquímica autolimitados sobre el día 60-120, que rara vez resulta fatal a diferencia de lo que ocurre con el VHB. El riesgo de transmisión del VHC por el donante depende de si es o no RNA positivo por PCR. Si es RNA positivo la transmisión al receptor es prácticamente universal, mientras que si sólo presenta anticuerpos frente al VHC pero es RNA por PCR negativo la probabilidad de transmisión es extremadamente baja (119). A diferencia del VHB, el VHC tiene mayor trascendencia a largo plazo. El riesgo de desarrollar cirrosis es del

3,8% a los 20 años del trasplante, con una mediana desde el TPH al diagnóstico de cirrosis de 10 años (120). La velocidad de progresión a cirrosis tras el TPH es más rápida comparada con la vista en inmunocompetentes con infección por VHC, y comparable a la vista en pacientes HIV positivos. Para prevenir la progresión a cirrosis, se debe de considerar el tratamiento antiviral en todos los largos supervivientes con infección crónica por VHC.

Resumiendo, las infecciones por VHB tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones precoces post-TPH, mientras que las producidas por VHC tienen en general poco impacto a corto plazo pero son causa importante de morbilidad y mortalidad hepática a largo plazo.

VIRUS DE LA HEPATITIS G (VHG)

El VHG no ha demostrado tener un papel en enfermedad hepática aguda o crónica de pacientes normales o trasplantados, pese a detectarse en un alto porcentaje de pacientes trasplantados. El RNA del VHG se detecta en el suero de una importante proporción de TPH (20-40%) (121,122).

VIRUS TT (TTV)

El TTV, descrito en 1997, parece tener un papel en el desarrollo de algunos casos de hepatitis postransfusionales. En población sana la prevalencia de este virus es del 10% (123). En el TPH existe muy poca información. Un reciente estudio (124) constató que el TTV tiene una alta prevalencia en el TPH (60%), la transmisión del virus por transfusión puede causar infección persistente, y aunque no parece causar frecuentemente lesión hepática un paciente tuvo un cuadro que sugirió fuertemente una hepatitis inducida por TTV. Se deben realizar más estudios para conocer el posible papel de este virus en el TPH.

POLIOMAVIRUS

El BK y el JC son virus DNA (125). El virus JC es el agente causal de la leucoencefalopatía multifocal progresiva. En el TPH se han implicado estos virus en el desarrollo de cistitis hemorrágicas, siendo mucho más frecuente el aislamiento del BK que el JC. Un 50% de los pacientes excretarán BK en la orina postrasplante, durante 3-4 semanas, en muchos casos de forma totalmente asintomática (126-128). Aunque existe una relación constatada entre la presencia del virus y la cistitis hemorrágicas no está claro si el virus produce esta complicación o por el contrario sólo es una consecuencia de la misma. Las infecciones por BK ocurren precozmente en el TPH, entre la 2-8 semana postrasplante, ocupando el período que existe entre el desarrollo de infecciones por HS y las producidas por CMV (127). La cistitis hemorrágicas son una complicación frecuente del TPH

y se deben a varias causas. Las más próximas al trasplante frecuentemente se deben a la toxicidad de la quimioterapia del acondicionamiento, sobre todo de la ciclofosfamida. Las cistitis de comienzo más tardío (> 2 semanas) y de más de 7 días de duración se asocian con viruria por BK. El diagnóstico de infección en la orina se realiza mediante técnicas de PCR o por visualización de las partículas virales mediante microscopía electrónica. No existe un tratamiento de eficacia reconocida para estos virus. *In vitro*, el cidofovir es el agente que muestra mejor actividad frente a estos virus, no siendo eficaces el ganciclovir, foscarnet, ribavirina y aciclovir (129).

RESUMEN

Las infecciones víricas en el TPH siguen produciendo actualmente una importante morbilidad, y en determinados subgrupos de pacientes una considerable mortalidad. Lo aprendido en este campo está teniendo desarrollo en otras infecciones y otras patologías no infecciosas. La aparición de nuevos virus, el reconocimiento de la patogenicidad de otros hasta ahora considerados poco patógenos, y el aumento de TPH con mayores transgresiones de la barrera HLA, hacen que las infecciones víricas sigan siendo uno de los aspectos básicos del TPH a mejorar en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Fernández-Rañada JM. Infecciones virales en enfermos inmunocomprometidos. *Rev Cancer* 1991; 5 (2):82-85.
- Riddell SR, Greenberg PD. Cellular adoptive immunotherapy after bone marrow transplantation. *Cancer Treat Res* 1995; 76:337-69.
- Rooney CM, Roskrow MA, Smith CA, Brenner MK, Heslop HE. Immunotherapy for Epstein-Barr virus-associated cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998; 23:89-93.
- Bowden RA. Other viruses after hemopoietic cell transplantation. In: Thomas ED, Blume K, Forman S, eds. *Haematopoietic cell transplantation*. London: Blackwell Scientific Publications, 1999:618-626.
- Li CR, Greenberg PD, Gilbert MJ, Goodrich JM, Riddell SR. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis. *Blood* 1994; 83 (7):1971-1979.
- Riddell S. Pathogenesis of cytomegalovirus pneumonia in immunocompromised hosts. *Semin Respir Infect* 1995; 10 (4):199-208.
- Reusser P, Attenhofer R, Hebart H, Helg C, Chapuis B, Einsele H. Cytomegalovirus-specific T-cell immunity in recipients of autologous peripheral blood stem cell or bone marrow transplants. *Blood* 1997; 89 (10):3873-9.
- Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (3):273-81; quiz 282-4.
- Wilson A, Sharp M, Koropchak CM, Ting SF, Arvin AM. Subclinical varicella-zoster virus viremia, herpes zoster, and T lymphocyte immunity to varicella-zoster viral antigens after bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1992; 165 (1):119-26.
- Craig JL, Grundy JE. Cytomegalovirus induced up-regulation of LFA-3 (CD58) and ICAM-1 (CD54) is a direct viral effect that is not prevented by ganciclovir or foscarnet treatment. *Transplantation* 1996; 62 (8):1102-8.
- Forman SJ, Zaia JA. Treatment and prevention of cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: where do we stand? *Blood* 1994; 83 (9):2392-2398.
- Zaia JA. Cytomegalovirus infections. In: Thomas ED, Blume K, Forman S, eds. *Haematopoietic cell transplantation*. London: Blackwell Scientific Publications, 1999:560-584.
- De la Cámara R. Infecciones por citomegalovirus en pacientes hematológicos. *Hematol Citocinas Inmunoter Ter Cel* 1998; 1 (1):79-100.
- De la Cámara R. Infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos. Estrategias de prevención. *Haematologica* 1997; 82 (suppl 1):161-171.
- Ljungman P, Plotkin SA. Workshop on CMV disease; definitions, clinical severity scores, and new syndromes. *Scand J Infect Dis* 1995; suppl 99:87-89.
- Ljungman P, Griffiths P. Definitions of cytomegalovirus infection and disease. In: Michelson S, Plotkin SA, eds. *Multidisciplinary approach to understanding cytomegalovirus disease*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1993:233-237. *Excerpta Medica International Congress Series*; vol 1032).
- 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.
- Spencer GD, Hackman RC, McDonald GB, Amos DE, Cunningham BA, Meyers JD, et al. A prospective study of unexplained nausea and vomiting after marrow transplantation. *Transplantation* 1986; 42 (6):602-7.
- Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Nonbacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation: a review of ten years' experience. *Rev Infect Dis* 1982; 4 (6):1119-1132.
- Limaye AP, Bowden RA, Myerson D, Boeckh M. Cytomegalovirus disease occurring before engraftment in marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (5):830-835.
- Nguyen Q, Champlin R, Giral 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.
- Reed EC, Wolford J, Kopecky KJ, Lilleby KE, Dandliker PS, Todaro JL, et al. Ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus gastroenteritis in bone marrow transplant patients. *Ann Intern Med* 1990; 112:505-510.
- 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):473-476.
- Prentice HG, Kho P. Clinical strategies for the management of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19 (2):135-142.
- 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):749-753.
- 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):129-133.
- 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):1601-1607.
28. 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-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324 (15):1005-1011.
 29. 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):173-178.
 30. 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.
 31. 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):4063-4071.
 32. 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):3598-3603.
 33. Cámara R, Peñarrubia MJ, Cardenoso L, Aspa J, Martínez C, Fernández-Rañada JM. CMV Prophylaxis in allogeneic BMT: result of a prospective study. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15 (suppl 2):S128 (Abstr. 532).
 34. Ljungman P, Biron P, Bosi A, Cahn JY, Goldstone AH, Gorin NC, et al. Cytomegalovirus interstitial pneumonia in autologous bone marrow transplant recipients. *Infectious Disease Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation. Bone-Marrow-Transplant* 1994; 13 (2):209-12.
 35. Zaia JA, Forman SJ. Cytomegalovirus infection in the bone marrow transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9 (4):879-900.
 36. Hebart H, Kanz L, Jahn G, Einsele H. Management of cytomegalovirus infection after solid-organ or stem-cell transplantation. Current guidelines and future prospects. *Drugs* 1998; 55 (1):59-72.
 37. Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, Finch RJ, Watanabe KS, Thomas ED, et al. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N Engl J Med* 1995; 333 (16):1038-1044.
 38. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* 1980; 142 (3):338-46.
 39. Walter EA, Bowden RA. Infection in the bone marrow transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9 (4):823-47.
 40. Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC, Meyers JD, Corey L. Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. *Ann Intern Med* 1982; 97 (6):813-20.
 41. Johnson JR, Egaas S, Gleaves CA, Hackman R, Bowden RA. Hepatitis due to herpes simplex virus in marrow-transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (1):38-45.
 42. Ljungman P, Ellis MN, Hackman RC, Shepp DH, Meyers JD. Acyclovir-resistant herpes simplex virus causing pneumonia after marrow transplantation. *J-Infect-Dis* 1990; 162 (1):244-8.
 43. Burns WH. Herpes simplex virus infections. In: Thomas ED, Blume K, Forman S, eds. *Haematopoietic cell transplantation*. London: Blackwell Scientific Publications, 1999:584-590.
 44. Han CS, Miller W, Haake R, Weisdorf D. Varicella zoster infection after bone marrow transplantation: incidence, risk factors and complications. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13 (3):277-83.
 45. CDC. Prevention of varicella. Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45 (RR-11):1-36.
 46. 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.
 47. Selby P, Powles R, Easton T, Stolle K, Jameson B, Fiddian A, et al. The prophylactic role of intravenous and long term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Cancer* 1989; 59:434-438.
 48. Sempere A, Sanz GF, Senent L, de la Rubia J, Jarque I, Lopez F, et al. Long-term acyclovir prophylaxis for prevention of varicella zoster virus infection after autologous blood stem cell transplantation in patients with acute leukemia. *Bone-Marrow-Transplant* 1992; 10 (6):495-8.
 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):146-155.
 50. 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.
 51. Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20 (5):381-383.
 52. Schiller GJ, Nimer SD, Gajewski JL, Golde DW. Abdominal presentation of varicella-zoster infection in recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone-Marrow-Transplant* 1991; 7 (6):489-91.
 53. 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.
 54. Muñoz L, Balmana J, Martino R, Sureda A, Rabella N, Brunet S. (Abdominal pain as the initial symptom of visceral varicella zoster infection in hematopoietic stem cell transplant recipients). *Med Clin (Barc)* 1998; 111 (1):19-22.
 55. 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.
 56. Deeg HJ, Socie G. Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood* 1998; 91 (6):1833-44.
 57. Ambinder RF. Epstein-Barr virus infections. In: Thomas ED, Blume K, Forman S, eds. *Haematopoietic cell transplantation*. London: Blackwell Scientific Publications, 1999:607-617.
 58. Chao NJ, Berry GJ, Advani R, Horning SJ, Weiss LM, Blume KG. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Transplantation* 1993; 55 (6):1425-8.
 59. Shepherd JD, Gascoyne RD, Barnett MJ, Coghlan JD, Phillips GL. Polyclonal Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder following autografting for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15 (4):639-41.
 60. Peniket AJ, Perry AR, Williams CD, MacMillan A, Watts MJ, Isaacson PG, et al. A case of EBV-associated lymphoproliferative disease following high-dose therapy and CD34-purified autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22 (3):307-9.
 61. Briz M, Fores R, Regidor C, Busto MJ, Ramon y Cajal S, Cabrera R, et al. Epstein-Barr virus associated B-cell lymphoma after autologous bone marrow transplantation for T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1997; 98 (2):485-7.
 62. Hauke RJ, Greiner TC, Smir BN, Vose JM, Tarantolo SR, Bashir RM, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder after autologous bone marrow transplantation: report of two cases. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (12):1271-4.
 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. 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):2208-2216.
65. Lucas KG, Burton RL, Zimmerman SE, Wang J, Cornetta KG, Robertson KA, et al. Semiquantitative Epstein-Barr virus (EBV) polymerase chain reaction for the determination of patients at risk for EBV-induced lymphoproliferative disease after stem cell transplantation. *Blood* 1998; 91 (10):3654-61.
66. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, Mackinnon S, Boulad F, Carabasi MH, et al. Infusions of donor leucocytes to treat Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330 (17):1185-1191.
67. Lyons SF, Liebowitz DN. The roles of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. *Semin Oncol* 1998; 25 (4):461-75.
68. Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, Nakashima T, Yazaki T, Sobue R, et al. Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 78 (5):1381-4.
69. 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.
70. Carrigan DR, Knox KK. Human herpesvirus 6 (HHV-6) isolation from bone marrow: HHV-6-associated bone marrow suppression in bone marrow transplant patients. *Blood* 1994; 84 (10):3307-10.
71. Drobyski WR, Dunne WM, Burd EM, Knox KK, Ash RC, Horowitz MM, et al. Human herpesvirus-6 (HHV-6) infection in allogeneic bone marrow transplant recipients: evidence of a marrow-suppressive role for HHV-6 in vivo. *J Infect-Dis* 1993; 167 (3):735-9.
72. Knox KK, Carrigan DR. In vitro suppression of bone marrow progenitor cell differentiation by human herpesvirus 6 infection. *J Infect Dis* 1992; 165 (5):925-9.
73. Wang FZ, Linde A, Hagglund H, Testa M, Locasciulli A, Ljungman P. Human herpesvirus 6 DNA in cerebrospinal fluid specimens from allogeneic bone marrow transplant patients: does it have clinical significance? *Clin Infect Dis* 1999; 28 (3):562-8.
74. Bosi A, Zazzi M, Amantini A, Cellerini M, Vannucchi AM, De Milito A, et al. Fatal herpesvirus 6 encephalitis after unrelated bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22 (3):285-8.
75. Cole PD, Stiles J, Boulad F, Small TN, O'Reilly RJ, George D, et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalitis in a bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (3):653-4.
76. Cone RW. Human herpesvirus 6 as a possible cause of pneumonia. *Semin Respir Infect* 1995; 10 (4):254-8.
77. Appleton AL, Sviland L, Peiris JS, Taylor CE, Wilkes J, Green MA, et al. Human herpes virus-6 infection in marrow graft recipients: role in pathogenesis of graft-versus-host disease. Newcastle upon Tyne Bone Marrow Transport Group. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16 (6):777-82.
78. Reyman D, Naesens L, Balzarini J, Holy A, Dvorakova H, De Clercq E. Antiviral activity of selected acyclic nucleoside analogues against human herpesvirus 6. *Antiviral Res* 1995; 28 (4):343-57.
79. Kadakia MP, Rybka WB, Stewart JA, Patton JL, Stamey FR, Elsayy M, et al. Human herpesvirus 6: infection and disease following autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87 (12):5341-54.
80. 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.
81. Osman HK, Peiris JS, Taylor CE, Warwicker P, Jarrett RF, Madeley CR. "Cytomegalovirus disease" in renal allograft recipients: is human herpesvirus 7 a co-factor for disease progression? *J Med Virol* 1996; 48 (4):295-301.
82. Lennette ET, Blackbourn DJ, Levy JA. Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients (see comments). *Lancet* 1996; 348 (9031):858-61.
83. Simpson GR, Schulz TF, Whitby D, Cook PM, Boshoff C, Rainbow L, et al. Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen (see comments). *Lancet* 1996; 348 (9035):1133-8.
84. Gaidano G, Torelli G. Human herpesvirus-8 in hematological diseases. *Haematologica* 1998; 83 (5):462-470.
85. Berenson JR, Vescio RA. HHV-8 is present in multiple myeloma patients. *Blood* 1999; 93 (10):3157-9; discussion 3164-6.
86. Socie G, Scieux 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.
87. Porta F, Bongiorno M, Locatelli F, Gibardi A, Lanfranchi A, Rosso R, et al. Kaposi's sarcoma in a child after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1991; 68 (6):1361-4.
88. Helg C, Adatto M, Salomon D, Roux E, Miralbell R, Chapuis B, et al. Kaposi's sarcoma following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14 (6):999-1001.
89. Gluckman E, Parquet N, Scieux C, Deplanche M, Traineau R, Btheau P, et al. KS-associated herpesvirus-like DNA sequences after allogeneic bone marrow transplantation (letter). *Lancet* 1995; 346 (8989):1558-9.
90. 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.
91. Rosenzwajg 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):351-354.
92. Bodey GP. Community respiratory viral infections in the immunocompromised host: past, present and future directions. *Am J Med* 1997; 102 (3A):77-80.
93. Rabella N, Rodriguez P, Labeaga R, Otegui M, Mercader M, Gurgui M, et al. Conventional respiratory viruses recovered from immunocompromised patients: clinical considerations. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (5):1043-8.
94. Couch RB, Englund JA, Whimbey E. Respiratory virus infections in immunocompetent and immunocompromised persons. *Am J Med* 1997; 102 (3A):2-9.
95. Biggs DD, Toorkey BC, Carrigan DR, Hanson GA, Ash RC. Disseminated echovirus infection complicating bone marrow transplantation. *Am J Med* 1990; 88 (4):421-5.
96. Galama JM, de Leeuw N, Wittebol S, Peters H, Melchers WJ. Prolonged enteroviral infection in a patient who developed pericarditis and heart failure after bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (6):1004-8.
97. Gonzalez Y, Martino R, Rabella N, Labeaga R, Badell I, Sierra J. Community respiratory virus infections in patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 1999; 84 (9):820-823.
98. Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC, Storch GA, Osborne B, Gleaves CA, et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis* 1992; 165 (6):987-93.
99. Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Am J Med* 1997; 102 (3A):27-30.
100. Ljungman P. Respiratory virus infections in bone marrow transplant recipients: the European perspective. *Am J Med* 1997; 102 (3A):44-47.
101. Whimbey E, Englund JA, Couch RB. Community respiratory viral infections immunocompromised host patients with cancer. *Am J Med* 1997; 102 (3A):10-18.
102. Lewinsohn DM, Bowden RA, Mattson D, Crawford SW. Phase I study of intravenous ribavirin treatment of respiratory syncytial virus pneumonia after marrow transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 (11):2555-7.
103. Ottolini MG, Hemming VG. Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection. Background and clinical experience 40 years after discovery. *Drugs* 1997; 54 (6):867-84.

104. Adams RH, Christenson JC, Petersen FB, Beatty PG. Pre-emptive use of aerosolized ribavirin in the treatment of asymptomatic pediatric marrow transplant patients testing positive for RSV. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24 (6):661-664.
105. Raad I, Abbas J, Whimbey E. Infection control of nosocomial respiratory viral disease in the immunocompromised host. *Am J Med* 1997; 102 (3A):48-52.
106. Carrigan DR. Adenovirus infections in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997; 102 (3A):71-74.
107. Landry ML, Fong CK, Neddermann K, Solomon L, Hsiung GD. Disseminated adenovirus infection in an immunocompromised host. Pitfalls in diagnosis. *Am J Med* 1987; 83 (3):555-9.
108. Flomenberg P, Babbitt J, Drobyski WR, Ash RC, Carrigan DR, Sedmak GV, et al. Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1994; 169 (4):775-81.
109. Liles WC, Cushing H, Holt S, Bryan C, Hackman RC. Severe adenoviral nephritis following bone marrow transplantation: successful treatment with intravenous ribavirin. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12 (4):409-12.
110. Ribaud P, Scieux C, Freymuth F, Morinet F, Gluckman E. Successful treatment of adenovirus disease with intravenous cidofovir in an unrelated stem-cell transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (3):690-1.
111. Hromas R, Cornetta K, Srour E, Blanke C, Broun ER. Donor leukocyte infusion as therapy of life-threatening adenoviral infections after T-cell-depleted bone marrow transplantation (letter). *Blood* 1994; 84 (5):1689-1690.
112. Miyamoto T, Gondo H, Miyoshi Y, Shigematsu H, Minematsu T, Takenaka K, et al. Early viral complications following CD34 selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for non-hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1998; 100 (2):348-350.
113. Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: A guide to patient and donor management. *Blood* 1999; 93 (4):1127-36.
114. Strasser SI, McDonald GB. Gastrointestinal and hepatic complications. In: Thomas ED, Blume K, Forman S, eds. *Haematopoietic cell transplantation*. London: Blackwell Scientific Publications, 1999:627-658.
115. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998; 66 (5):616-9.
116. Lorient MA, Marcellin P, Bismuth E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Degott C, et al. Demonstration of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HBeAg to anti-HBe or HBsAg to anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1992; 15 (1):32-6.
117. Shouval D, Ilan Y. Immunization against hepatitis B through adoptive transfer of immunity. *Intervirology* 1995; 38 (1-2):41-46.
118. Ilan Y, Nagler A, Adler R, Naparstek E, Or R, Slavin S, et al. Adoptive Transfer of Immunity to Hepatitis B virus after T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Hepatology* 1993; 18 (2):246-252.
119. Dore GJ, Kaldor JM, McCaughan GW. Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. *Bmj* 1997; 315 (7104):333-7.
120. Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D, Spurgeon CL, Storer B, Schoch HG, et al. Cirrhosis of the Liver in Long-Term Marrow Transplant Survivors. *Blood* 1999; 93 (10): 3259-3266.
121. Rodriguez-Inigo E, Tomas JF, Gomez-Garcia de Soria V, Bartolome J, Pinilla I, Amaro MJ, et al. Hepatitis C and G virus infection and liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: results from a prospective study. *Blood* 1997; 90 (3):1326-31.
122. Yamada-Osaki M, Sumazaki R, Tsuchida M, Koike K, Fukushima T, Matsui A. Persistence and clinical outcome of hepatitis G virus infection in pediatric bone marrow transplant recipients and children treated for hematological malignancy. *Blood* 1999; 93 (2):721-7.
123. Desai SM, Muerhoff AS, Leary TP, Erker JC, Simons JN, Chalmers ML, et al. Prevalence of TT virus infection in US blood donors and populations at risk for acquiring parenterally transmitted viruses. *J Infect Dis* 1999; 179 (5):1242-4.
124. Kanda Y, Tanaka Y, Kami M, Saito T, Asai T, Izutsu K, et al. TT virus in bone marrow transplant recipients. *Blood* 1999; 93 (8):2485-90.
125. Shah KV. Polyomavirus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley P, eds. *Virology*. Thrid ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996:2027-2043.
126. Azzi A, Fanci R, Bosi A, Ciappi S, Zakrzewska K, de Santis R, et al. Monitoring of polyomavirus BK viremia in bone marrow transplantation patients by DNA hybridization assay and by polymerase chain reaction: an approach to assess the relationship between BK viremia and hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14 (2):235-40.
127. Arthur RR, Shah KV, Charache P, Saral R. BK and JC virus infections in recipients of bone marrow transplants. *J Infect Dis* 1988; 158 (3):563-569.
128. Boubenider S, Hiesse C, Marchand S, Hafi A, Kriaa F, Charpentier B. Post-transplantation polyomavirus infections. *J Nephrol* 1999; 12 (1):24-9.
129. Andrei G, Snoeck R, Vandeputte M, De Clercq E. Activities of various compounds against murine and primate polyomaviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41 (3):587-93.