

Área Enfermedades Infecciosas

# Atención farmacoterapéutica en infecciones en el paciente inmunocomprometido

Autor: Mónica Montero Hernández  
Servicio de Farmacia Hospitalaria  
Hospital La Fe - Valencia

Basada en el capítulo 131 de Dipiro JT et al. Pharmacotherapy:  
A Pathophysiologic Approach, 8e

# INTRODUCCIÓN

- ✓ Un paciente inmunocomprometido es un paciente con defectos intrínsecos o adquiridos en las defensas inmunitarias que predisponen a infección.
- ✓ Las infecciones oportunistas causan importantes morbilidad y mortalidad.
- ✓ Neutropenia es un número anormalmente reducido de neutrófilos circulantes en sangre periférica.
  - Se considera que un recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $<1.000$  células/mm<sup>3</sup>: predispone a infección.
  - ANC es la suma de los números absolutos de neutrófilos maduros (células polimorfonucleares (PMN)) y neutrófilos inmaduros (bandas).
- ✓ El grado o severidad de la neutropenia, la tasa de disminución de los neutrófilos, y la duración de la neutropenia son factores de riesgo importantes de infección.
- ✓ Todos los pacientes neutropénicos se consideran en riesgo de infección.
  - Si ANC  $<500$  células/mm<sup>3</sup> : mayor riesgo. Valor crítico en las guías.
  - Si ANC  $<100$  células/mm<sup>3</sup>: "neutropenia profunda" (más mortalidad)
- ✓ En pacientes con neutropenia por quimioterapia, el riesgo de infección aumenta con la rapidez de disminución ANC y la duración de la neutropenia.
- ✓ Pacientes con neutropenia severa  $>7-10$  días: riesgo muy alto de infecciones graves

- ✓ La duración de la neutropenia por quimioterapia varía con: tipo de cáncer, agentes quimioterapéuticos y la intensidad del tratamiento.
- ✓ Los pacientes sometidos a TPH pueden no tener granulocitos detectables en sangre periférica un máximo de 3-4 semanas: riesgo de infecciones graves.
- ✓ Las bacterias y los hongos que suelen causar infecciones en pacientes neutropénicos.
  - cocos grampositivos: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *estreptococos* y *Enterococos*
  - bacilos gramnegativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*
- ✓ Las infecciones por Gram-negativos se asocian con morbilidad y mortalidad significativa por las resistencias a antibióticos.
- ✓ Los pacientes con neutropenia en períodos prolongados y tratados con antibióticos de amplio espectro tienen alto riesgo de infecciones por hongos, generalmente *Candida* o *Aspergillus spp.* y bacterias, pero también por virus.
- ✓ El éxito del tratamiento de infecciones en pacientes con neutropenia depende de la resolución de la neutropenia.
- ✓ Además de neutropenia, defectos de los linfocitos T y función de los macrófagos (inmunidad mediada por células) o de células B (inmunidad humoral), o ambos predisponen a los pacientes a la infección.

# FACTORES DE RIESGO Y PATÓGENOS COMUNES EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Factor de Riesgo	Condiciones clínicas	Patógenos Comunes
Neutropenia	Leucemia aguda Quimioterapia	Bacterias: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , streptococos, enterococos Hongos: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Zygomycetes</i> Virus: <i>Herpes simplex</i>
Deterioro de la inmunidad celular	Linfoma Terapia inmusupresora (corticoides, CsA, quimioterapia)	Bacterias: <i>Listeria</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycobacteria</i> Hongos: <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> Virus: Citomegalovirus, varicella-zoster, herpes simplex Protozoos: <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Deterioro de la inmunidad humoral	Mieloma múltiple Leucemia linfocítica crónica. Esplenectomía. Terapia inmusupresora (corticoides, CsA, quimioterapia)	Bacterias: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>
Pérdida de barreras protectoras de la piel	Venopunción, aspiración de médula ósea, cateterismo urinario, dispositivos de acceso vascular, radiación, biopsias	Bacterias: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Bacillus</i> spp, <i>Corynebacterium jeikeium</i> Hongos: <i>Candida</i>
Membranas mucosas	Soporte respiratorio, endoscopia, quimioterapia, radiación	Bacterias: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , streptococci, Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Bacteroides</i> spp Hongos: <i>Candida</i> Virus: <i>Herpes simplex</i>
Cirugía	Trasplante órgano sólido	Bacterias: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Bacteroides</i> spp Hongos: <i>Candida</i> Virus: <i>Herpes simplex</i>
Alteración de flora normal	Terapia antimicrobiana Quimioterapia Nosocomial	Bacterias: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Legionella</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> Hongos: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>
Hemoderivados, trápante de órganos	Trasplante hematopoyético Trasplante órgano sólido	Hongos: <i>Candida</i> Virus: <i>Citomegalovirus</i> , <i>virus Epstein-Barr</i> , <i>hepatitis B</i> , <i>hepatitis C</i> Protozoos: <i>Toxoplasma gondii</i>

Más factores: la enfermedad subyacente, la terapia según los inmunosupresores, y la administración de antibióticos, determinan el riesgo del paciente inmunocomprometido de desarrollar infección.

**Recomendaciones en el paciente neutropénico febril****Grado de recomendación****Uso de antibiótico oral para paciente externo**

Antibiótico oral es factible en pacientes cuidadosamente seleccionados de bajo riesgo

A-1

**Uso de monoterapia**

La monoterapia con antibióticos apropiados es tan eficaz como los regímenes de combinación para el tratamiento empírico inicial de episodios febriles neutropénicos.

A-1

**Vía de administración de antibiótico (régimen inicial)**

Los pacientes considerados de alto riesgo deben ser tratados inicialmente vía intravenosa. Los pacientes con bajo riesgo pueden ser tratados vía intravenosa u oral

A-2

**Manejo del paciente que llega a estar afebril**

Los pacientes sin fiebre tras 3-5 días de iniciar tratamiento antibiótico empírico con microorganismos identificados deben ser tratados durante 7 días (hasta que los cultivos son negativos y el paciente se ha recuperado clínicamente). Pacientes de bajo riesgo en los que no se identifica ningún organismo puede cambiarse a antibióticos orales si se desea, mientras que los pacientes de alto riesgo deben con antibióticos vía intravenosa.

B-2

**Manejo del paciente con fiebre los primeros 3-5 días de tratamiento**

En los pacientes con monoterapia o con régimen de dos medicamentos sin vancomicina, valorar si cumple criterios de uso de vancomicina

C-3

En pacientes que reciben régimen empírico inicial con vancomicina, considerar retirarla si no hay un patógeno documentado que la requiera. Los otros antibióticos se pueden continuar, o cambiar a terapia oral si el paciente es de bajo riesgo, incluso con fiebre.

C-3

**Manejo del paciente con fiebre persistente >3 días de inicio de tratamiento**

Si todavía febril tras 5 días, continuar con los mismos antibióticos si está clínicamente estable (no evidencia de progresión de enfermedad o toxicidad de antibióticos), o añadir un fármaco antimicótico si la duración de la neutropenia se espera que se alargue 5-7 días.

B-2

**Continuar antibióticos en paciente afebril sin identificar infección**

Pueden interrumpirse los antibióticos tras 3 días de tratamiento si el paciente está afebril 48 h y el ANC  $\geq 500$  células/mm<sup>3</sup> 2 días consecutivos.

C-3

Si continua neutropénico, continuar antibióticos intravenoso u oral.

B-2

Continuar antibiótico si: neutropenia profunda (ANC <100 células/mm<sup>3</sup>), lesiones en las membranas mucosas del tracto gastrointestinal o la boca, signos vitales inestables, u otros factores de riesgo identificados.

C-3

Se pueden parar antibióticos después de 2 semanas en pacientes con neutropenia prolongada de duración continuada, sin sitio identificado de infección si puede hacerse seguimiento controlado.

C-3

Los antibióticos pueden interrumpirse tras 4 días si no hay infección documentada y el paciente no muestra respuesta al tratamiento.

C-3

<b><u>Recomendaciones</u></b>	<b><u>Grado de recomendación</u></b>
<b>Manejo de infecciones fúngicas</b>	
<i>Sospecha de candidiasis</i>	
Anfotericina B lipídica o Caspofungina	A-1
Voriconazol	B-1
Fluconazol o Itraconazol	B-1
<i>Candidemia:</i>	
Equinocandina o Anfoterina B lipídica	A-2
Fluconazol o Voriconazol	B-3
<b>Transfusiones de Granulocitos</b>	
No hay indicaciones específicas para el uso de rutina de las transfusiones de granulocitos.	C-2
<b>Factores estimulantes de colonias</b>	
No indicados en el tratamiento de rutina de la neutropenia ni en pacientes febriles o afebriles.	D-2
<b>Profilaxis antimicrobiana en pacientes neutropénicos</b>	
La profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol se debe administrar a todos los pacientes con riesgo de neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> , independientemente de si son neutropénicos.	A-1
La profilaxis con fluconazol, posaconazol o caspofungina se recomienda en la quimioterapia de inducción y continuar durante la duración de la neutropenia con itraconazole	A-1 (excepto caspogunfina B-2)
En TPH, la profilaxis con fluconazol, posaconazol o micafungina se recomienda durante el período de riesgo de neutropenia.	A-1
En los pacientes con TPH con enfermedad del injerto contra el huésped, o en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas, la profilaxis con posaconazol se recomendada para la prevención de infecciones fúngicas invasivas.	A-1

**Fuerza de las recomendaciones** para apoyar su uso: A, B, C = evidencia buena, moderada y pobre para, respectivamente, D = evidencia moderada para apoyar una recomendación en contra de su uso.

**Calidad de la evidencia:** 1 = evidencia de ensayo controlado, 2 = evidencia de estudio clínico sin asignación al azar, a partir de estudios de cohortes o de casos y controles analíticos de series temporales, o de resultados de experimentos no controlados; 3 = evidencia de las opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de expertos

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

## ETIOLOGÍA DE INFECCIONES

- Más del 50% de los pacientes con neutropenia febril tienen infección establecida u oculta: es la causa más importante de morbilidad y mortalidad.
- Los pacientes con neutropenia profunda tienen mayor riesgo de infección sistémica, 20% desarrollan bacteriemia.
- Las áreas de las defensas del huésped deteriorados o dañados, como la orofaringe, los pulmones, la piel, los senos nasales y el tracto gastrointestinal, son sitios comunes de infección. Estas infecciones locales pueden progresar hasta causar una infección sistémica y bacteremia.
- Los episodios febriles puede atribuirse a la infección:
  - microbiológicamente documentada: 30-40% de casos: 50% por bacteriemia.
  - clínicamente documentadas (no microbiológicamente): 30-40% de los pacientes,
  - 30% de los pacientes manifiestan infección únicamente por fiebre.

## INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOLÓGICO NEUTROPÉNICO

- 45-70% de los episodios de bacteriemia son por gram-positivos frente a menos del 30% de los casos documentados durante los años 1970 y 1980s.
- *S. aureus* y *estafilococos coagulasa-negativos* (sobretudo *S. epidermidis*) son la mayoría de las infecciones, pero *Bacillus spp* y *Corynebacterium jeikeium* también son importantes patógenos.
- Las resistencias comunes adquiridas en la comunidad son *Estafilococos* y *Streptococos viridans* resistentes a beta-lactamasas.
- Problemáticas las bacteriemias por *enterococos resistentes a vancomicina* en pacientes neutropénicos (tasa de mortalidad > 70%) .
- Infecciones gram-positivas se asocian con menos mortalidad (5-10%) frente a infecciones gram-negativos. Sin embargo, las crecientes tasas de resistencia a los antibióticos han creado necesidad de tratamiento de las infecciones de gram-positivos en pacientes inmunocomprometidos.

## INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOLÓGICO NEUTROPÉNICO

- Las infecciones por MRSA aumentan morbilidad, mortalidad y costes hospitalarios en comparación con meticilin-susceptibles.
- Los organismos que son intrínsecamente resistentes a la vancomicina (por ejemplo, *Lactobacillus*) están aumentando en importancia.
- Las infecciones por Gram-negativos causan importantes morbilidad y mortalidad (aproximadamente 20%) en pacientes oncológicos inmunocomprometidos.
- *P. aeruginosa* se asocia a altas tasas de mortalidad del 31- 75% .
- La frecuencia de infección por *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia* aumenta por el uso de antimicrobianos de amplio espectro.
- Las resistencia a los antibióticos entre los organismos gram-negativos ha seguido aumentando a un ritmo alarmante.

## INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOLÓGICO NEUTROPÉNICO

- Tienen riesgo de infecciones fúngicas invasivas. Los principales patógenos son: *Candida spp* (35%) o *Aspergillus spp* (55%) .
- *Candida albicans* es el hongo patógeno más común en estos pacientes. Sin embargo, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. krusei* se aislaron con mayor frecuencia y son más comunes que *C. albicans* en algunos estudios.
- Han aumentado las infecciones por: *Trichosporon*, *Fusarium*, y *Curvularia*.
- La candidiasis bucal es la manifestación clínica más frecuente de la infección por hongos. Las membranas mucosas dañadas por la quimioterapia y la radiación favorecen la colonización de la superficie mucosa por *Candida* y posterior entrada en el torrente sanguíneo y diseminación a hígado, bazo, riñón o pulmones. El diagnóstico de infecciones por *Candida* es difícil y con frecuencia requiere muestras invasivas.
- Las infecciones invasivas causadas por *Aspergillus spp* son una complicación grave de la neutropenia (mortalidad 80%) en pacientes inmunocomprometidos. Después de colonizar los pulmones, *Aspergillus* invade el parénquima pulmonar y los vasos pulmonares, lo que ocasiona hemorragia, infartos pulmonares, y muerte.

## INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOLÓGICO NEUTROPÉNICO

- La enfermedad pulmonar invasiva es la manifestación predominante de la infección en pacientes con neutropenia. Sin embargo, *Aspergillus* spp también pueden causar otras infecciones: sinusitis, infección cutánea, y la enfermedad diseminada que compromete múltiples órganos, incluyendo el sistema nervioso central (SNC).
- La quimioterapia en pacientes neutropénicos con cáncer puede llevar a la reactivación del HSV (herpes virus), que se manifiesta como infecciones genitales gingivoestomatitis o recurrente.
- *Pneumocystis jiroveci* y *Toxoplasma gondii* son los parásitos más comunes encontrados en los pacientes con cáncer inmunocomprometidos.
- Los pacientes con neoplasias hematológicas y aquellos con dosis altas de corticoides tienen un mayor riesgo de infección que se reduce con el uso rutinario de profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol.

- La mayoría de los organismos infecciosos en pacientes con cáncer son de la propia flora del huésped.
- Los **cultivos de vigilancia** son útiles en pacientes con neutropenia prolongada y profunda en las instituciones que tienen altas tasas de resistencia a los antibióticos o tiene problemas con patógenos virulentos tales como *P. aeruginosa* o *Aspergillus spp.* Los cultivos de vigilancia deben limitarse a las fosas nasales para la detección de la colonización por MRSA, *Aspergillus*, y neumococos resistentes a penicilina y en el recto para detectar *P. aeruginosa*, múltiples resistentes a los antibióticos bacilos Gram-negativas, y VRE (enterococos resistente a vancomicina)
- Las complicaciones infecciosas se relacionan con múltiples factores: los regímenes de quimioterapia, la terapia antimicrobiana usada para el tratamiento y la profilaxis.

## TRATAMIENTO EMPÍRICO



### EPISODIO FEBRIL EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS CON CANCER

Los objetivos de la terapia antimicrobiana son:

- protegerlo de la muerte temprana causada por la infección no diagnosticada
- evitar brotes de infecciones bacterianas, fúngicas, virales o protozoarias
- tratar infecciones establecidas que permita una administración óptima de la terapia antineoplásica.

El tratamiento oral antimicrobiano empírico para pacientes de bajo riesgo sin foco de infección y sin signos sistémicos de infección, excepto fiebre:

(ciprofloxacino / levofloxacino + amoxicilina-clavulánico / clindamicina)

Los pacientes de riesgo moderado de infección deben recibir los primeros días la terapia vía parenteral y los de alto riesgo todo el tratamiento será hospitalizado y parenteral.

El régimen antibiótico óptimo para la terapia empírica en pacientes oncológicos con neutropenia febril sigue siendo controvertido, pero es evidente que ningún régimen único puede ser recomendado para todos los pacientes.



## Terapia basada en el riesgo de los pacientes con neutropenia febril

GRUPO DE RIESGO	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	TRATAMIENTO
ALTO RIESGO	Neutropenia severa (ANC<100/mm <sup>3</sup> ) y/o prolongado ≥14 días Trasplante de médula ósea alogénico o neoplasia hematológica Comorbilidad substancial, pobres resultados Inestabilidad clínica y/o infección compleja Respuesta inicial al tratamiento: lenta	Amplio espectro.Terapia IV. Hospitalización mientras dure la neutropenia febril
RIESGO MODERADO	Neutropenia moderada (7-14 días) Tumor sólido tratado con trasplante de médula ósea Mínima comorbilidad médica Estado clínico estable Respuesta inicial al tratamiento: favorable	Inicio de terapia intravenosa en hospital con alta temprana (posible secuencial a oral)
BAJO RIESGO	Neutropenia corta ≤7 días Tumor sólido tratado con quimioterapia convencional Sin comorbilidad Clínicamente estable al comienzo de la fiebre. No se identifica el foco o infección simple	Terapia ambulatoria de amplio espectro parenteral u oral

La estratificación del riesgo se basa en: la duración y el grado de neutropenia, el tipo de cáncer y su tratamiento (la evolución del TPH), el estado clínico, las comorbilidades y respuesta a terapias empíricas.

Al menos 4 tipos de regímenes de antibióticos parenterales empíricos están en uso (los tres primeros recomendados en las directrices de los Consensos):

*P. aeruginosa*, otros bacilos gram-negativos y *estafilococos* son los objetivos principales.

- **Beta-lactámico en monoterapia:** ceftazidima / cefepime / piperacilina-tazobactam / imipenem-cilastatina / meropenem
- **Beta-lactámico antipseudomonas + aminoglucósido:** cefepime / ceftazidima + gentamicina / tobramicina
- **Regimen con vancomicina:** ceftazidima + vancomicina ± gentamicina / tobramicina
- **Regimen con fluoroquinolona:** ciprofloxacino + ceftazidima / aminoglucósido / vancomicina

Cada uno de estos regímenes tiene ventajas y desventajas. Ninguno es superior. La respuesta global está entre 70%-90%, independientemente de si existe patógeno aislado o el régimen antimicrobiano usado.

Todos los regímenes empíricos deben ser controlados y revisados

La elección de los regímenes empíricos debería tener en cuenta: el riesgo del paciente, el estado clínico, los patrones de las infecciones hospitalarias y de susceptibilidad.

**Vancomicina** en el tratamiento empírico inicial de pacientes con cáncer neutropénico febril es controvertido debido a la creciente incidencia de infecciones por grampositivos en esta población sobretodo SARM. Dos enfoques:

- incluir vancomicina en el régimen inicial de antibiótico empírico,
  - proporciona tratamiento precoz eficaz de posibles infecciones gram-positivas.
  - disminuye la mortalidad por penicilina-resistentes en infecciones por *S. viridans*
- retener la vancomicina de los regímenes iniciales empíricos: añadir el fármaco si los organismos gram positivos se aíslan en cultivos o si no hay respuesta a la terapia inicial.



*«La vancomicina se recomienda en los regímenes empíricos iniciales en pacientes con alto riesgo de infección gram-positiva, sobre todo por SARM y estafilococo coagulasa negativo (por infección de catéteres centrales), con alto riesgo de *S. viridans*, con mucositis grave o infección de tejidos blandos o neumonía en hospitales con altas tasas de infecciones por SARM».*

## Terapia Antimicrobiana después de iniciar la Terapia Empírica

Tras 72h de iniciar la terapia antimicrobiana empírica → evaluación de:

- la respuesta
  - la situación clínica
  - datos de laboratorio
  - la necesidad potencial de ajustar la terapia
- El régimen antimicrobiano se modificará si ANC  $<500$  células/mm<sup>3</sup> más de 1 semana, según los cultivos.
  - Durante los períodos de neutropenia, los pacientes deben continuar con terapia de amplio espectro por riesgo de infecciones secundarias o progreso de bacteriemias.
  - En los pacientes sin fiebre **tras 3-5 días de terapia** con infección no identificada (bajo-moderado riesgo), se continua la terapia antibiótica hasta resolver la neutropenia (ANC $>500$  células/mm<sup>3</sup>). Algunos clínicos cambian a un régimen oral (ej: ciprofloxacino + amoxicilina/clavulánico) tras 2 días de tratamiento IV facilitando el alta hospitalaria.
  - En pacientes de alto riesgo, el tratamiento antibiótico parenteral se debe continuar mínimo **7 días**. Sin embargo, en pacientes con neutropenia sin fiebre prolongada, sin signos/síntomas de infección, se puede considerar parar tratamiento con controles de supervisión.

# INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOLÓGICO NEUTROPÉNICO

- ✓ *No se suele modificar el régimen antimicrobiano los primeros 5 días de tratamiento a menos que haya evidencia de deterioro clínico.*

La persistencia de fiebre no implica necesariamente fracaso del régimen antimicrobiano: hasta el 25% de los pacientes neutropénicos tienen fiebre debido a causas no infecciosas.

La fiebre tras 3 o más días de tratamiento con antibióticos puede ser debido a:

- infección no bacteriana
  - infección resistente
  - Infección lenta para responder a la terapia
  - infección secundaria
  - concentraciones inadecuadas de drogas
  - fiebre medicamentosa
  - fiebre por catéter o absceso
  - fiebre por un tumor
  - fiebre por productos hemoderivados.
- ✓ Paciente con infección documentada en tratamiento antimicrobiano apropiado (cultivos) con fiebre tras 3-5 días continuar el tratamiento especialmente si la neutropenia se espera resolver en 1 semana.
  - ✓ Los regímenes antibióticos puede requerir modificaciones por efectos tóxicos, por progresión de enfermedad o por hallazgo de un organismo no cubierto con la pauta inicial.
  - ✓ Vancomicina: añadirla si lo aprueban los hallazgos microbiológicos. Si era un régimen empírico inicial y el paciente está todavía febril tras 3 días de tratamiento, interrumpirla para reducir toxicidad o resistencia.

## Terapia antifúngica

Los pacientes neutropénicos febriles que continúan con fiebre tras 5 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro son candidatos a terapia antifúngica.

- Destacan: *Candida* o *Aspergillus spp*: 90% de las infecciones por hongos.
- *Aspergillus* es particularmente común en pacientes con neoplasias hematológicas o con TPH, y la anfotericina B suele ser la elección.
- Los hemocultivos son positivos en menos del 50% de los pacientes neutropénicos con infección invasiva fúngica: las pruebas de diagnóstico de hongos como el suero-D -glucano no son de uso común y la espera de aislamiento de organismos fúngicos se asocia con una alta morbilidad y mortalidad.
- El tratamiento antifúngico empírico debe iniciarse si fiebre tras 5 -7 días de terapia antibiótica de amplio espectro, en dosis para tratar la infección por hongos no diagnosticada y prevenir la sobreinfección
- Anfotericina B: un estudio demostró que dosis más bajas (3 mg/kg) de anfotericina complejo lipídico eran tan eficaces como las dosis altas (10 mg/kg) con un menor coste y menor toxicidad

# INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOLÓGICO NEUTROPÉNICO

Azoles: fluconazol, itraconazol y voriconazol

- Fluconazol eficaz frente a *C. albicans*, pero sin actividad frente a *Aspergillus*
- El uso de fluconazol como una alternativa a la anfotericina B para el tratamiento antimicótico empírico sería adecuado en los hospitales en los que las infecciones por *Aspergillus*, *C. krusei* o *C. glabrata* **no** son comunes.
- Voriconazol: eficaz en infecciones fúngicas invasivas documentados (menos usado como terapia empírica en pacientes neutropénicos febriles por su falta de eficacia comparada con anfotericina). Se recomienda en:
  - ❖ pacientes con TPH alogénicos
  - ❖ pacientes con recaída de leucemia con riesgo muy alto de *Aspergillus*.
- Itraconazol tiene eficacia similar a Anfotericina B, con menos toxicidad. Sin embargo, la falta actual de una forma de dosificación parenteral, la absorción oral a veces errática, que a menudo requiere el uso de seguimiento de la concentración sérica, numerosas interacciones potenciales entre medicamentos y la disponibilidad de muchas opciones de otros antifúngicos ha limitado el uso de itraconazol.

# INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOLÓGICO NEUTROPÉNICO

- Equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina): amplio espectro de actividad antifúngica y favorable perfil de efectos adversos.
- La caspofungina es tan eficaz como anfotericina B lipídica y mejor tolerada en el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos con fiebre. Considerada alternativa para anfotericina lipídica y voriconazol.
- Micafungina y anidulafungina no se han estudiado en pacientes neutropénicos y no se recomienda de rutina para el uso empírico.

## **Duración tratamiento:**

Se interrumpe cuando se ha resuelto la neutropenia en pacientes clínicamente estables, sin signos de infección fúngica.

En pacientes neutropénicos, el tratamiento antifúngico debe ser mínimo 2 semanas en ausencia de signos/síntomas de enfermedad fúngica activa, pero muchos expertos continúan el tratamiento hasta la resolución de la neutropenia.

En pacientes neutropénicos con enfermedad documentada por hongos el tratamiento antifúngico debe estar dirigido al causante, debe continuarse mínimo 2 semanas después de que los datos clínicos indican la resolución de la infección

## Terapia antivírica

- Pacientes neutropénicos febriles con piel vesicular, ulcerativa o lesiones de mucosas: riesgo de infección por el VHS o la varicela-zoster (VZV).
- Las lesiones mucosas de infecciones virales favorecen la entrada de bacterias y hongos
- Los pacientes neutropénicos en sospecha o diagnosticados, deben recibir tratamiento antiviral agresivo para curación de las lesiones primarias y prevenir la diseminación.
- Tratamiento: Aciclovir. Fármacos más nuevos valaciclovir y famciclovir tienen mejor absorción oral y esquemas de dosificación más conveniente.
- El uso rutinario de agentes antivirales en pacientes sin lesiones mucosas u evidencia de infección viral, no se recomienda.
- La terapia (regímenes empíricos iniciales, modificaciones y duración del tratamiento) debe ser individualizada en base a parámetros del paciente y la respuesta al tratamiento.
- Los pacientes con infecciones documentadas deben recibir tratamiento antibiótico hasta que el organismo infectante es erradicado y los signos/síntomas de la infección hayan desaparecido (mínimo 10-14 días de tratamiento)

## **Duración de la terapia antimicrobiana**

- Si ANC  $\geq 500$  células/mm<sup>3</sup> durante 2 días consecutivos, está afebril y clínicamente estable 48 -72h o más, y sin patógeno aislado: los antibióticos pueden interrumpirse.
- Si ANC  $< 500$  células/mm<sup>3</sup> se mantiene terapia hasta la resolución de la neutropenia, incluso si no tienen fiebre. Sin embargo, el uso prolongado de antibióticos se ha asociado con sobreinfecciones, resistencias y toxicidades. Por lo que, si el paciente es riesgo bajo, estable clínicamente: los antibióticos pueden interrumpirse tras 5-7 días sin fiebre.
- Si ANC  $< 100$  células/mm<sup>3</sup> (neutropenia profunda), lesiones mucosas o signos vitales inestables u otros factores de riesgo: deben continuar con antibióticos hasta ANC  $\geq 500$  células/mm<sup>3</sup> o el paciente está clínicamente estable.
- Los pacientes con neutropenia persistente y febril, pero estables clínicamente y sin sitio activo de infección, a menudo puede ser interrumpido con éxito de antimicrobianos tras 2 semanas de tratamiento pero monitorizados cuidadosamente

# INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOLÓGICO NEUTROPÉNICO

PATÓGENO	SINDROMES DE ENFERMEDAD	TRATAMIENTO
<b>Bacterias</b>		
Bacilos aerobios Gram-negativo ( <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> )	Sangre, tracto urinario, pulmonar y abdomen	<i>Empírico:</i> Ceftazidime 1–2 g/ h + aminoglucósido, <sup>a,b</sup> cefepime 1–2 g/12 h + amiglucósido <sup>a,b</sup> ; piperacillin–tazobactam 3.375–4.5 g/y 4–6 h; imipenem–cilastatin 0.25–0.5 g/ 6 h ± aminoglucósido <sup>a,b</sup> <i>Definitivo:</i> Según cultivo microbiológico
Cocos Gram-positivos ( <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> )	Piel, sangre, tracto urinario, pulmonar y abdomen	<i>Empírico:</i> Nafcillina 1–2 g/ 4–6 h; vancomicina 0.5–1 g/6–12 h <sup>c</sup> <i>Definitivo:</i> Según cultivo microbiológico
<i>Legionella</i> spp	Pulmonar	Eritromicina 0.5–1 g / 6 h; ciprofloxacino 0.4 g /8–12 h; levofloxacino 0.75 g /24 h
<i>Listeria monocytogenes</i>	SNC	Ampicillina 1–2 g /4–6 h con gentamicina <sup>a</sup> ; trimetoprim–sulfametoxazol 4 mg/kg/12 h <sup>d</sup>
<i>Nocardia</i> spp	Piel, pulmonar, SNC	Sulfadiazina 1g/ 4–6 h; trimetoprim–sulfametoxazol 4 mg/kg/ 12 h <sup>d</sup>
<b>Hongos</b>		
<i>Candida</i> spp <sup>e</sup>	Sangre, tracto urinario, mucosas y piel.	Clotrimazol 10 mg 5 veces al día; nistatina 100,000 units /6 h; fluconazol 100–800 mg/24h; itraconazole 200–400 mg/24h; anfotericina B 0.3–0.7 mg/ kg/day ± 5-flucitosina 100–150 mg/kg/día dividido cada 6 h; anfotericin B complejo lipídico 3–5 mg/kg/día; caspofungin 50 mg/24h; micafungina 100 mg/24h; anidulafungina 100 mg/24h
<i>Aspergillus</i> spp <sup>f</sup>	Piel, pulmonar, SNC	Voriconazol 4 mg/kg /12 h; Anfoterina B complejo lipídico 3-5 mg/kg/día; caspofungin 50 mg/24h; micafungina 100–150 mg/24h; posaconazol 400 mg/12 h; itraconazol 400 mg/24h
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Piel, pulmonar, SNC	Lipid-associated amphotericin B 3-5 mg/kg/day + 5-flucytosine 100 mg/kg/day; fluconazole 400 mg daily
<i>Zigomycetos (Mucor)</i>	Enfermedad rino-cerebral	Anfotericina B complejo lipídico 4–5 mg/kg/24h; posaconazol 200 mg/8h <sup>e</sup>
<b>Virus</b>		
VHS	Piel, SNC, mucosas y pulmonar	Aciclovir 5–10 mg/kg/8h; foscarnet 60 mg/kg/8h
CMV	Pulmonar, sangre, tracto urinario y gastrointestinal.	Ganciclovir 5 mg/kg/12 h; foscarnet 60 mg/kg/ h; globulinas hiperinmune 100–500 mg/kg/ 1–2 semanas
Virus Varicella-zoster	Piel, enfermedad diseminada	Aciclovir 10 mg/kg/8h; foscarnet 60 mg/kg/8h
Virus Epstein-Barr	Enfermedad linfoproliferativa	No hay tratamiento efectivo
Papovavirus (BK, JC)	Piel, SNC	No hay tratamiento efectivo
<b>Protozoos/Parasitos</b>		
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pulmonar	Trimetoprim–sulfametoxazol 15–20 mg/kg/día dividido cada 6 h <sup>d</sup> ; atovaquona 750 mg /12 h; pentamidine 4 mg/kg/día; dapsona 100 mg/24h + trimetoprim 15–20 mg/ kg/día dividido cada 6h; clindamicina 450–600 mg /6 h + primaquina 15 mg/24h
<i>Toxoplasma gondii</i>	SNC	Pirimetamina 50–100 mg/24h + sulfadiazina 1g/4–6 h <sup>g</sup> ; pirimetamina 50–100 mg/24h + clindamicina 450–600 mg/6h <sup>g</sup>
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Pulmonar, SNC	Tiabendazol 25 mg/kg/ 12 h (máximo 3 g/día)

## Factores estimulantes de colonias:

La resolución de la neutropenia es el factor determinante más importante de la evolución.

Factores estimulantes de colonias (CSF):

Sargramostim: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

Filgrastim : factor estimulante de colonias de granulocitos

Según estudios de CSF en el paciente oncológico neutropénico febril :

- Reducen la duración y gravedad de la neutropenia relacionada con quimioterapia
- Menor número de hospitalizaciones
- Disminuyen la estancia hospitalaria
- No han demostrado reducción de mortalidad general o relacionada con infección

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la NCCN recomiendan evitar su uso rutinario valorando:

- ✧ pacientes de alto riesgo con infección asociada a complicaciones o factores de mala evolución clínica.
- ✧ pacientes con neutropenia prolongada e infecciones graves documentadas que no responden a la terapia antimicrobiana apropiada

# INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOLÓGICO NEUTROPÉNICO

## Recomendaciones de Uso de Factores estimulantes de colonias en el paciente oncológico neutropénico y el sometido a TPH

- Profilaxis primaria de neutropenia febril

- ✧ CSF: filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim. En pacientes con alto riesgo de FN (incidencia >20%) por la mielotoxicidad del régimen de quimioterapia
- ✧ Cuando el riesgo de neutropenia febril es 10-20%, con factores clínicos que predisponen a complicaciones y neutropenia prolongada: edad > 65 años, mal estado general, el tratamiento previo, radiación, quimioterapia combinada, citopenias por tumor relacionado con médula ósea, desnutrición, heridas abiertas o infecciones activas, cirugía previa, disfunción hepática o renal, aumento de la bilirrubina, y falta de profilaxis antibiótica.

- Profilaxis secundaria de neutropenia febril

CSF: filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim. Recomendado para pacientes con complicaciones neutropénicas en ciclos de quimioterapia previos y que no se aconsejable reducirles dosis.

- Uso terapéutico de la neutropenia febril

- ✧ CSF no se debe usar rutinariamente en los pacientes con neutropenia sin fiebre.
- ✧ CSF: filgrastim o sargramostim. Para pacientes con neutropenia febril con alto riesgo de complicaciones asociadas infección, o con factores pronósticos pobres, incluyendo: neutropenia profunda ( $ANC < 100$  células/mm<sup>3</sup>), neutropenia prolongada (>10 días), edad > 65 años, enfermedad primaria no controlada, sepsis, infección grave o hipotensión y disfunción multiorgánica, neumonía, infección micótica invasiva, otras infección documentadas; hospitalizado con fiebre, o complicaciones graves en el episodio previo de neutropenia febril.

- Reducción de la duración de la neutropenia en TPH

Para movilizar las células sanguíneas periféricas progenitoras antes de la quimioterapia y reducir la duración de la neutropenia después de trasplante autólogo.

## Profilaxis de Infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer

### Medidas generales

- reducir infecciones nosocomiales
- aislamiento inverso (proteger a los pacientes de contraer infecciones)
- lavado de manos
- habitaciones laminares de flujo de aire: para reducir infección de patógenos transportados por aire

### Infecciones Bacterianas

- Descontaminación intestinal selectiva con antibióticos orales no absorbibles (riesgo resistencias)
- Trimetoprim-sulfametoxazol reduce las tasas de infección en pacientes oncológicos. Inconveniente: ineficaz frente a *P.aeruginosa* y riesgo de infección fúngica.
- Profilaxis con fluoroquinolona durante la neutropenia disminuye la incidencia de fiebre y infecciones Gram-negativas documentadas y muerte. Limitaciones: el ciprofloxacino carece de suficiente actividad Gram-positiva, necesitaría: rifampicina, penicilina, o un macrólido, riesgo de resistencias
- la profilaxis antibacteriana no se recomienda de forma rutinaria en todos los pacientes neutropénicos.
- Profilaxis (con trimetoprim-sulfametoxazol o quinolona más penicilina) indicado en pacientes que esperan ser profundamente neutropénicos más de 1 semana, pacientes con TPH o factores de riesgo adicionales: mucosa-piel lesionadas, catéteres permanentes, instrumentación o enfermedad periodontal grave.

Recomendado oficialmente por la ASCO y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) la prevención primaria de la neutropenia febril en pacientes de alto riesgo

# INFECCIÓN EN PACIENTE ONCOLÓGICO NEUTROPÉNICO

## Infecciones fúngicas:

- ❑ Fluconazol (400 mg/día): existen infecciones por *C. krusei* y *C. glabrata* (resistentes a fluconazol)
- ❑ La profilaxis antimicótica de rutina oral con fluconazol (400 mg/día), itraconazol oral (200 mg/día), posaconazol (200 mg/8h) o caspofungina (50 mg/día) se recomienda rutinariamente con la inducción quimioterápica.
- ❑ La elección de un agente específico debe ser determinado por hongos aislados a nivel hospitalario.
- ❑ La profilaxis antimicótica se continua hasta la resolución de neutropenia o la necesidad de terapia dirigida.
- ❑ El itraconazol, dosis bajas/moderadas de anfotericina B, anfotericina B intranasal, anfotericina B lipídica, voriconazol, y equinocandina han sido investigados para *Aspergillus* en profilaxis de pacientes neutropénicos.
- ❑ Posaconazol (200 mg/8h) es más eficaz que el fluconazol 400 mg/día o itraconazol 200 mg/12h en prevenir *Aspergillus* y otras infecciones fúngicas invasivas en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas

## Otras infecciones

- ❑ Trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes con cáncer en riesgo de neumonía por *P. carinii*,
- ❑ Profilaxis antiviral con aciclovir, valaciclovir o famciclovir para reducir el riesgo de reactivación del VHS en pacientes con leucemia aguda sometidos a quimioterapia intensiva.
- ❑ Vacunar contra la varicela proporciona una protección (90%) en niños con leucemia y puede ser útil en adultos seronegativos.
- ❑ La profilaxis antimicrobiana (antibacteriana, antifúngica, antiprotozoarios y antivirales) en pacientes neutropénicos con cáncer requiere sopesar los riesgos y beneficios (problemas de resistencias, toxicidades y otras inquietudes).

## INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TPH

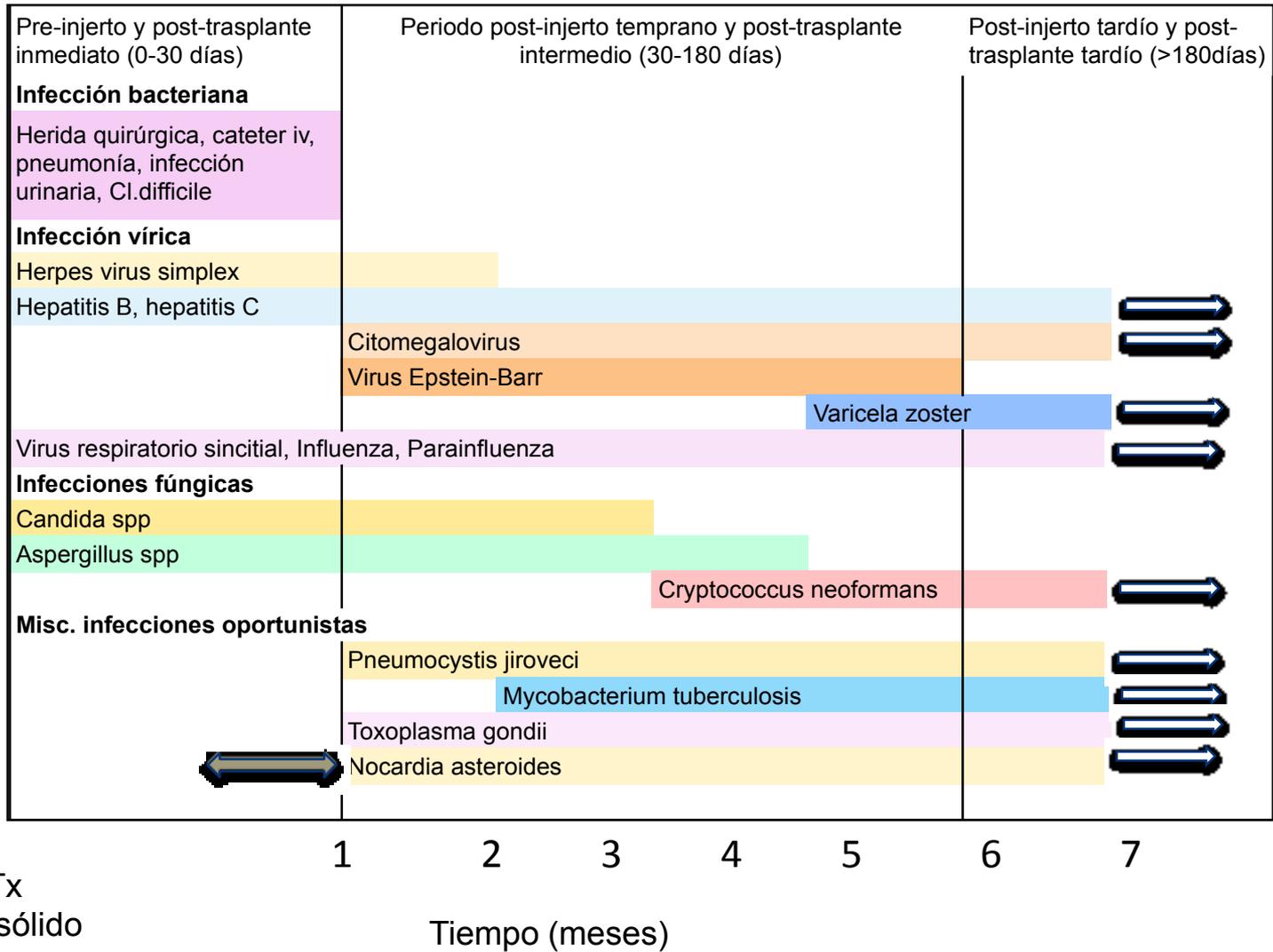
- Los receptores de TPH tienen más riesgo de infección por la prolongada neutropenia.
- Los pacientes que reciben trasplantes alogénicos están en tratamiento con medicamentos inmunosupresores para la prevención y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH).
- Intensivo pretrasplante con regímenes de acondicionamiento (altas dosis de quimioterapia y radiación)
- La Food and Drug Administration (FDA) aprobó sargramostim para insuficiencia medular del injerto en ambos trasplantes autólogos y alogénicos.

## ETIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LAS INFECCIONES

- Los pacientes con trasplantes alogénicos tienen más riesgo de infección tras un TPH.
- Después de los regímenes de acondicionamiento intensivos para eliminar células malignas y evitar el rechazo de células donantes, los pacientes pueden permanecer profundamente neutropénicos 3-4 semanas. En este período pre-trasplante, los pacientes están en riesgo de sufrir las mismas complicaciones infecciosas que se producen en pacientes con cáncer granulocitopénicos (infecciones bacterianas y fúngicas)
- Bacteriemia por Gram-negativos en 20% de pacientes con mortalidad hasta el 25% .
- Las infecciones fúngicas (*Candida* y *Aspergillus spp*), son graves incluso con complicaciones mortales. La tasa de mortalidad asociada con aspergilosis invasiva puede llegar al 90%.

## INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TPH

- Se debe determinar la serología de HSV y CMV antes del trasplante.
- Riesgo de graves infecciones por HSV el primer mes después del trasplante. Sin profilaxis, 80% de pacientes seropositivos experimentan enfermedad mucocutánea tras la quimioterapia intensiva frente al 25% de los seronegativos.
- Defectos en la función de neutrófilos, la inmunidad mediada por células y humoral persisten varios meses después del trasplante y predisponen a complicaciones.
- EICH aguda y crónica dan prolongados períodos de inmunosupresión e infecciones.
- Alto riesgo de CMV los primeros años post-injerto. 70% de los pacientes seropositivos desarrollan la enfermedad tras el trasplante frente al 3% de los seronegativos. Otros factores de riesgo de enfermedad por CMV son: edad avanzada, desajuste de antígeno del linfocito humano, irradiación corporal total, regímenes multiagente, y EICH.
- Pacientes sin evidencia de infección latente por CMV (CMV seronegativos antes del trasplante) pueden desarrollar la enfermedad después de recibir la médula ósea o los productos sanguíneos de donantes CMV-seropositivos.
- La manifestación clínica más grave del CMV es la neumonía intersticial: fiebre, disnea, hipoxia, tos no productiva, e infiltrados pulmonares difusos. Se da en 40% de los pacientes con TPH alogénico. La neumonía intersticial también puede ser por: P. jiroveci, VZV, daño pulmonar por radiación y quimioterapia.



## TRATAMIENTO

### Profilaxis y tratamiento de las infecciones en receptores de TPH

Objetivo: prevenir morbilidad y mortalidad infecciosa:

- Prevenir las infecciones bacterianas, micóticas, virales, y fúngicas durante el pre-trasplante y periodos post-injerto
- Tratar eficazmente las infecciones establecidas.
- Las vacunas a administrar son contra patógenos comunes bacterianos y virales: difteria, tos ferina, tétanos, polio inactivada, H. influenzae tipo b, y vacunas contra hepatitis B a los 12, 14, y 24 meses después del trasplante.
- La vacuna antineumocócica se administra a los 12 y 24 meses después del TPH, y la vacuna contra la gripe antes del TPH y repetir 6 meses tras el trasplante, y de por vida.
- Los familiares y contactos de los pacientes TPH deben vacunarse anualmente contra H. influenza. La vacuna contra sarampión-paperas-rubéola debe ser administrada a los 24 meses del TPH ( cuando se considerade inmunocompetentes).
- La vacuna contra la varicela está contraindicada.

## Infecciones Bacterianas

- Profilaxis debe realizarse con las directrices de pacientes neutropénicos febriles.
- Descontaminación selectiva con antibióticos orales.
- Se usan fluoroquinolonas, a menudo combinados con macrólidos o rifampicina, para mejorar actividad sobre gram-positivos.
- Se inicia profilaxis en las 72h de inicio del régimen de acondicionamiento de quimioterapia o el día de la infusión de células madre hematopoyéticas y se continua durante el periodo de neutropenia.
- No se recomienda vancomicina parenteral rutinaria en la terapia profiláctica salvo en instituciones con altas tasas de infección por MRSA entre receptores de TPH.
- Se recomienda profilaxis contra infección bacteriana al final del periodo post-injerto (>100 días tras el trasplante) para pacientes de alto riesgo (trasplantes alogénicos, EICH,..)
- Los antibióticos deben ser dirigidos contra bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* y seleccionados en base a patrones de susceptibilidad locales
- Con trimetoprima-sulfametoxazol para profilaxis de gérmenes oportunistas pueden no necesitar un antibiotico adicional. La profilaxis se mantiene mientras la EICH crónica se está tratando.

# INFECCIÓN EN PACIENTE SOMETIDO A TPH

## Infecciones Virales

- Aciclovir en profilaxis de HSV: 250 mg/m<sup>2</sup>/12h (5 mg/kg/12h) IV o 200 mg/8H vía oral.
- Valaciclovir 500-1.000 mg/día ha sustituido al aciclovir de elección, en muchos hospitales.
- Duración profilaxis: iniciar en el acondicionamiento y hasta el injerto de médula ósea o la resolución de la mucositis (unos 30 días después del TPH).
- Los pacientes que desarrollen HSV o infección por VZV tratarlos con altas dosis de aciclovir (10 mg/kg/8h IV)
- Aciclovir oral 6 meses después del trasplante reduce la reactivación de infecciones por VZV pero el uso rutinario no se recomienda.
- Los pacientes con TPH 24 meses antes o después, o con EICH crónica o con inmunosupresores debe recibir inmunoglobulina varicela-zoster: 625 unidades IM en las 48-96h tras contacto con personas con varicela o herpes zoster.
- En caso de HSV resistente a aciclovir se usa foscarnet.
- Ganciclovir: mayor actividad contra CMV que aciclovir, tiene riesgo de supresión de médula ósea. De elección en infección.
- La profilaxis con ganciclovir sólo se recomienda de forma rutinaria en receptores de TPH alogénico
- Ganciclovir 5 mg/kg/12h IV los primeros 5-7 días tras trasplante, seguido de 5-6 mg/kg/día IV 5 veces por semana hasta el día 100 después del TPH.
- Foscarnet: en pacientes con intolerancia a ganciclovir. D: 60 mg/kg/12h IV 7 días, seguido de 90-120 mg/kg/24h IV. (vigilar riesgo de nefrotoxicidad)
- Valganciclovir oral 900 mg/12h
- Usar las inmunoglobulinas para CMV en pacientes TPH no está recomendado..
- Cidofovir está limitado por el riesgo de nefrotoxicidad.
- Ganciclovir + CMV-IG hiperinmune: eficaz para CMV. De elección en enfermedad por CMV grave o potencialmente mortal.

## Infecciones por hongos

- Profilaxis con fluconazol o itraconazol: D fluconazol: 400 mg/24h IV o vía oral: iniciar el día del trasplante hasta el día de injerto o la resolución de neutropenia.
- Riesgo: la actividad variable de fluconazol contra las *Candida* no albicans y *Aspergillus*.
- Micafungina 50 mg/24h IV es más eficaz que el fluconazol en la prevención temprana de infecciones por *Candida* en pacientes con neutropenia antes de injerto.
- Posaconazol 200 mg/8h es más eficaz que el fluconazol en la prevención de *Aspergillus* y otras infecciones fúngicas en pacientes TPH con EICH.
- El fluconazol, posaconazol y micafungina son recomendados para la profilaxis de infecciones fúngicas en TPH.
- Fluconazol, posaconazol y otros antifúngicos azoles pueden elevar las concentraciones séricas de ciclosporina.

## Infecciones por protozoos: infrecuentes pero con alta mortalidad

- P. jiroveci. Profilaxis: trimetoprim-sulfametoxazol.
- Toxoplasmosis. Profilaxis: trimetoprim-sulfametoxazol

## Uso de Factores estimulantes de colonias

- Filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim y en pacientes con TPH para acelerar la recuperación de la médula ósea, reducir el período de neutropenia y disminuir las complicaciones infecciosas.
- CSF parecen ser eficaces. El uso de los CSF se recomienda de forma rutinaria para movilizar células progenitoras de sangre y reducir el período de neutropenia en trasplantes autólogos.

# INFECCIÓN EN PACIENTE RECEPTOR DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

El trasplante de órganos sólidos (TOS) es un tratamiento para enfermedades en etapa terminal de corazón, pulmones, riñones, hígado, páncreas e intestino delgado.

Las tasas de supervivencia han ido mejorando con la selección de candidatos, técnicas quirúrgicas, evolución en inmunosupresión y manejo de complicaciones.

Las complicaciones infecciosas ocasionan morbilidad y mortalidad elevadas.

**Factor de riesgo** → la terapia inmunosupresora: mayoría de infecciones oportunistas son los primeros 6 meses después del trasplante, cuando la intensidad y dosis inmunosupresores son más altos.

Tratar el rechazo: inmunoglobulinas contra células T (globulina antitimocítica), anticuerpos monoclonales murinos (muromonab), anticuerpos contra los receptores de la IL-2 (basiliximab y daclizumab), células T destructoras de anticuerpos (alemtuzumab), y corticoides a dosis altas IV u oral.

Episodios de rechazo aparecen sobretodo en los 2-4 meses post-trasplante.

La inmunosupresión puede tener que ser reducida para permitir que los pacientes sobrevivan el episodio infeccioso, a expensas de un mayor riesgo de rechazo del injerto.

## Etiología

- Los microorganismos que infectan a pacientes con TOS pueden estar presentes antes del trasplante o se adquieren a partir de fuentes exógenas.
- Destaca el riesgo de infección bacteriana, pero también vírica o fúngica.
- Riesgo de candidiasis mucocutánea o infección fúngica invasiva: sobretodo *Candida* o *Aspergillus*.
- Las infecciones latentes pueden reactivarse y causar enfermedad clínica después del trasplante al recibir inmunosupresores. Se ha observado con virus (HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, virus Epstein-Barr), protozoos (*T. gondii*, *P. carinii*), y micobacterias.
- Test serológicos pre-trasplante para evaluar el riesgo de infección de: hepatitis B, hepatitis C, Legionella
- Las fuentes de infección:
  - Transportados por el aire del ambiente: hongos, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*,
  - Infecciones nosocomiales: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, y *Legionella*,
  - Transmitidas por el órgano trasplantado: HSV, *T. gondii*, y hepatitis B y C, CMV
- Importante conocer la epidemiología de las infecciones y las susceptibilidad en cada hospital.
- CMV: pueden causar neumonía, hepatitis, trastornos hematológicos, y coriorretinitis. Predispone a infecciones oportunistas incluso disfunción o rechazo.
- Órganos de donantes seropositivos para CMV, *T. gondii* o HSV se tratan de evitar en pacientes seronegativos.
- Pacientes VIH: no pueden donar órganos, pero si  $CD4+ > 400$  células/mm<sup>3</sup> pueden recibir TOS o TPH, favorecido por los avances en tratamiento antiretroviral

## **Periodos susceptibles de infección desde el trasplante.**

El riesgo de infección de patógenos específicos varía con el órgano, pero el curso temporal es similar.

Más riesgo los primeros 6 meses después del trasplante.

Como con TPH, el curso de tiempo total para las infecciones se pueden dividir en tres períodos generales después del trasplante (ver diapositiva esquema).

Periodo post-trasplante inmediato (primer mes post-trasplante): riesgo de infecciones presentes y arrastradas del período pre-trasplante, infecciones postoperatorias por heridas quirúrgicas o catéter, infección del donante como trasplante de pulmón con neumonía, y reactivación de HSV.

Periodo intermedio post-trasplante (2-6 meses post-trasplante), más riesgo de infecciones virales: CMV, Epstein-Barr, hepatitis B y C. Alto riesgo de infecciones oportunistas: *P. carinii*, *Aspergillus* y *Nocardia*

Periodos post-trasplante (>6 meses post-trasplante): riesgo de infecciones persistentes sobretodo virales, reactivación de VZV y *C. neoformans*, y las infecciones rutinarias de la población general .

Los pacientes que requirieren terapia inmunosupresora adicional por rechazo tienen riesgo mayor de infecciones oportunistas (*Aspergillus* y *P.jiroveci*) .

## **Tipos de infecciones y la presentación clínica**

Los pacientes trasplantados que están en riesgo de infecciones que se producen en una variedad de sitios: piel, heridas quirúrgicas, tracto urinario, pulmones, sangre, abdomen y SNC.

Sin embargo, la mayoría de las infecciones se producen en o cerca del sitio del órgano trasplantado.

## Prevención de la infección en el trasplante de órganos sólidos

- Minimizar el riesgo de infección del ambiente.
- Vacunar con la antineumocócica una vez y la vacuna contra la influenza cada año.

En lo posible, evitar órganos o hemoderivados de donantes seropositivos en pacientes seronegativos: HVS, CMV, Toxoplasma.

Profilaxis: Ganciclovir (5 mg/kg/12h IV) o valganciclovir oral (900 mg/24h-1.000 mg/8h).

Aciclovir oral dosis alta puede reducir la incidencia de infección por CMV post-trasplante renal. Ganciclovir previene CMV en pacientes con TOS (la supresión de la médula ósea no es tan problemática en los receptores de TOS como en los pacientes de TPH)

CMV-IG como profilaxis en pacientes CMV-seronegativos en trasplante de riñón, corazón, pulmón e hígado de donantes CMV-seropositivos. CMV-IG + ganciclovir en casos graves.

Aciclovir: profilaxis en pacientes VHS-seropositivos sometidos a TPH.

Profilaxis antibiótica: Imprescindible en TOS. Cefazolina perioperatoria en trasplante renal.

## INFECCIÓN EN PACIENTE RECEPTOR DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

- Frecuentes infecciones pulmonares en trasplantados de pulmón y corazón-pulmón por bacterias que colonizan vías respiratorias de los órganos enfermos pre-trasplante.
- Antibióticos perioperatorios de pulmón y corazón-pulmón se seleccionan sobre la base de cultivos pre-trasplante de esputo.
- Profilaxis *P. jirovecii*: Trimetoprim-sulfametoxazol oral a dosis bajas (1comp doble dosis) 6-12 meses. Eficaz frente *T. gondii*, y *N. asteroides*
- Descontaminación intestinal selectiva con antibióticos no absorbibles + dieta baja en bacterias (sin frutas y verduras frescas) reduce la colonización orofaríngea y gastrointestinal de bacterias gram-negativos aerobios y *Candida* en pacientes sometidos a trasplante de hígado.
- La descontaminación intestinal selectiva no se recomienda de rutina.
- Hígado, páncreas, y pequeños receptores de trasplante de intestino: alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas → profilaxis con fluconazol (400 mg/día).
- Profilaxis para pulmón y trasplante de corazón-pulmón con altas dosis de fluconazol, itraconazol o voriconazol,
- Interacción de inmunosupresores con azoles: Monitorizar