

REVISTA ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA

www.elsevier.es/ram



Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013

Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología[◊]

PALABRAS CLAVE

Fiebre;
Neutropenia;
Consenso;
Infecciones;
Prevención;
Diagnóstico;
Tratamiento;
Cáncer

KEYWORDS

Fever;
Neutropenia;
Consensus;
Infection;
Prevention;
Diagnosis;
Treatment;
Cancer

Resumen

Los pacientes con cáncer presentan un riesgo incrementado de sufrir complicaciones infecciosas debido a la enfermedad de base y a los tratamientos. Las presentes guías, elaboradas por la Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido de la Sociedad Argentina de Infectología, son una actualización de las publicadas en 2008. Para su elaboración se evaluó exhaustivamente la evidencia científica y la experiencia local. El Consenso comprende una revisión de los factores de riesgo y la epidemiología de las infecciones en los pacientes con cáncer, tanto adultos como pediátricos. Se aborda el manejo del paciente neutropénico febril, incluyendo la categorización del riesgo, el tratamiento empírico inicial en la era de la multirresistencia y el manejo subsecuente. Se presenta una sección dedicada al tratamiento antifúngico empírico y dirigido, y al diagnóstico y tratamiento de las infecciones fúngicas más frecuentes. Se muestran las estrategias de prevención, tanto las generales como aquellas para pacientes categorizados como de alto riesgo, incluyendo los que reciben modificadores de la respuesta biológica. Esta guías deben ser aplicadas en conjunto con una cuidadosa evaluación clínica y teniendo en cuenta los factores epidemiológicos locales.

© 2013 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

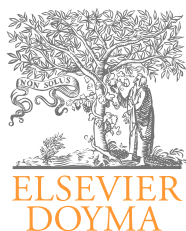
Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of infections in cancer patients 2013

Abstract

Cancer patients pose an increased risk of infectious complications due to their underlying disease and its treatment. The present guidelines, developed by the Commission of Infections in the Immunocompromised Host of the Argentine Society of Infectious Diseases are an updated version of those published in 2008. For the elaboration of these guidelines, both the scientific evidence and the local experience were thoroughly evaluated. This Consensus includes an overview of the risk factors and the epidemiology of infections in both adult and pediatric cancer patients. It deals with the management of the febrile neutropenic patient, the risk categorization, the initial empirical therapy in the multiresistant era and its subsequent management. It includes a section dedicated to the antifungal empirical and directed therapy as well as the diagnosis and treatment of the most frequent fungal infections. Prevention strategies, both general and for high-risk patients, including those receiving biologic response modifiers, are herein shown. These guidelines should be applied in conjunction with a careful clinical evaluation and taking into account local epidemiological factors.

© 2013 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

[◊]En el anexo se relacionan las entidades, autores y revisores que han participado en el desarrollo del documento.



REVISTA ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA

www.elsevier.es/ram



Contenidos

Sección I. Generalidades

1. Introducción	12
Patricia E. Costantini	
2. Definiciones, etiología y epidemiología de las infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer	13
Inés Rocca Rossi	
3. Abordaje clínico y diagnóstico microbiológico	17
Daniela C. D'Alessandro	
4. Rol de los estudios de diagnóstico por imágenes	22
Santiago Rossi y María Cecilia Dignani	
5. Diagnóstico de infecciones virales en pacientes oncológicos: virus respiratorios, herpes simple, varicela y citomegalovirus	26
Cristina Videla	

Sección II. Estratificación del riesgo y tratamiento antibiótico inicial y secuencial

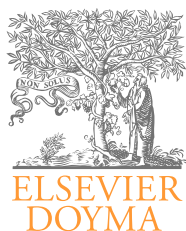
6. Estratificación del riesgo y manejo del adulto neutropénico febril de bajo riesgo	37
Patricia Costantini	
7. Estratificación del riesgo y manejo del niño neutropénico febril de bajo riesgo	40
Silvina Neyro	
8. Tratamiento empírico inicial en pacientes adultos de alto riesgo	46
Graciela Guerrini, Anibal Calmaggi y Claudia Salgueira	
9. Tratamiento empírico inicial en pacientes pediátricos neutropénicos febriles de alto riesgo	55
María Andrea Mónaco	
10. Continuación del tratamiento según la respuesta del paciente al tratamiento empírico inicial	60
Andrea Mora	
11. Manejo de catéteres de larga permanencia	63
Santiago López Papucci y Andrea Nenna	

Sección III. Diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas

12. Métodos diagnósticos micológicos clásicos; detección de antígenos y ácidos nucleicos	66
Roxana G. Vitale y Javier Afeltra	
13. Tratamiento empírico antifúngico y dirigido en adultos	70
Rosana Jordán y José Cozzi	
14. Nuevos antifúngicos con uso en pediatría	76
Silvina Neyro y María Andrea Mónaco	
15. Tratamiento de infecciones causadas por hongos miceliales (I): aspergilosis invasiva.	81
Claudia Salgueira	
16. Tratamiento de infecciones causadas por hongos miceliales (II): mucormicosis y fusariosis	87
Claudia Salgueira	
17. Tratamiento de enfermedad invasora por <i>Candida</i> spp. y <i>Trichosporon</i> spp.	93
María Cecilia Dignani	

Sección IV. Prevención de infecciones

18. Recomendaciones generales	100
Inés Roccia Rossi	
19. Prevención y manejo de la mucositis	103
Patricia Costantini	
20. Profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos adultos	107
José A. Cozzi	
21. Profilaxis antifúngica primaria	111
Fabián Herrera	
22. Profilaxis antifúngica secundaria	118
María Cecilia Dignani	
23. Profilaxis antiviral	122
Andrea Mora	
24. Prevención de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> en pacientes con cáncer	125
Andrea Nenna	
25. Profilaxis antimicrobiana en niños	129
Carolina Epelbaum	
26. Profilaxis en terapias con anticuerpos monoclonales, antilinfocitarias y prevención de hepatitis	131
Alejandra Valledor	
27. Inmunización del paciente oncohematológico adulto	137
Claudia Salgueira y María Cecilia Dignani	
28. Vacunas en niños con cáncer	141
Carolina Epelbaum	
 Agradecimientos	 143
 Anexo: entidades, autores y revisores	 144



REVISTA ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA

www.elsevier.es/ram



Contents

Section I. General considerations

1. Introduction	12
Patricia E. Costantini	
2. Definitions, etiology and epidemiology of infections in cancer patients with neutropenia	13
Inés Rocca Rossi	
3. Clinical assessment and microbiological diagnosis	17
Daniela C. D'Alessandro	
4. Role of imaging	22
Santiago Rossi and María Cecilia Dignani	
5. Diagnosis of viral infections in oncologic patients: Respiratory viruses, herpes simplex, varicella zoster and cytomegalovirus	26
Cristina Videla	

Section II. Risk assessment and empiric therapy

6. Risk stratification and management of low-risk febrile adult neutropenic patients	37
Patricia Costantini	
7. Risk stratification and management of low-risk febrile pediatric neutropenic patients	40
Silvina Neyro	
8. Initial empiric antibiotic therapy in high-risk adult patients	46
Graciela Guerrini, Anibal Calmaggi and Claudia Salgueira	
9. Initial empiric antibiotic therapy in high-risk pediatric patients.	55
María Andrea Mónaco	
10. Follow-up therapy in patients with and without response to initial therapy.	60
Andrea Mora	
11. Management of long-term catheters.	63
Santiago López Papucci and Andrea Nenna	

Section III. Diagnosis and treatment of fungal infections

12. Conventional mycological methods, antigen and nucleic acid detection	66
Roxana G. Vitale and Javier Afeltra	
13. Empiric and diagnostic-driven antifungal therapy.	70
Rosana Jordán and José Cozzi	
14. Novel antifungals in pediatrics.	76
Silvina Neyro and María Andrea Mónaco	
15. Treatment of mycelial fungal infections (I): Invasive aspergillosis.	81
Claudia Salgueira	
16. Treatment of mycelial fungal infections (II): Mucormycosis and Fusariosis	87
Claudia Salgueira	
17. Treatment of invasive infections caused by <i>Candida</i> and <i>Trichosporon</i> species	93
María Cecilia Dignani	

Section IV. Infection Prevention

18. General recommendations	100
Inés Roccia Rossi	
19. Prevention and management of mucositis	103
Patricia Costantini	
20. Antibiotic prophylaxis in adult neutropenic patients	107
José A. Cozzi	
21. Primary antifungal prophylaxis	111
Fabián Herrera	
22. Secondary antifungal prophylaxis	118
María Cecilia Dignani	
23. Antiviral prophylaxis	122
Andrea Mora	
24. Prevention of <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia in cancer patients	125
Andrea Nenna	
25. Antimicrobial prophylaxis in children	129
Carolina Epelbaum	
26. Prevention of hepatitis and other infections in patients treated with biologic therapies	131
Alejandra Valledor	
27. Immunization in adult cancer patients	137
Claudia Salgueira and María Cecilia Dignani	
28. Immunization in pediatric cancer patients	141
Carolina Epelbaum	

Acknowledgements	143
-------------------------------	-----

Appendix: Entities, authors and reviewers	144
--	-----

SECCIÓN I. GENERALIDADES

1. Introducción

Patricia E. Costantini

Los pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos presentan diferente tipo y severidad de inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes y determinan una morbilidad significativa. Si bien la neutropenia es un evento frecuente y prácticamente común a todos los pacientes, el continuo avance de los tratamientos antineoplásicos (anticuerpos monoclonales, terapias antilinfocitarias, diferentes procedimientos de trasplante de células hematopoyéticas (TCH), etc.) ha determinado que muchos enfermos con cáncer presenten riesgo elevado de padecer infecciones graves, aun sin neutropenia.

El apropiado abordaje diagnóstico y terapéutico constituye un desafío para todos los médicos que tratan a diario estos enfermos, y la prevención de las infecciones debería ser un objetivo primario. A lo largo de los años, diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas han demostrado ser útiles en la prevención y el adecuado tratamiento de las infecciones, con reducción de la morbilidad y la mortalidad. Numerosos trabajos han aportado la suficiente evidencia para determinar estándares de cuidado. Sin embargo, en algunos escenarios la evidencia no es concluyente, por lo que diferentes centros alrededor del mundo adoptan diferentes estrategias de manejo. Asimismo, la experiencia del equipo de salud en el manejo de complicaciones infecciosas en estos pacientes, en conjunto con la consideración de factores epidemiológicos locales, juegan un rol fundamental en el momento de la toma de decisiones.

El tema de la prevención de las infecciones en los pacientes receptores de TCH fue abordado en las Guías de Recomendaciones 2011².

El presente documento es una actualización de las Guías publicadas en 2008¹. A tal fin se realizó un taller en Buenos Aires, Argentina, el 1 de octubre de 2012, donde se presen-

taron los temas de mayor controversia y se evaluó la nueva evidencia y la experiencia local. El objetivo final fue la elaboración de las presentes guías, con el fin de poder brindar una herramienta de utilidad para los médicos involucrados en la atención de pacientes con cáncer.

En consonancia con las guías anteriores, se clasificó la evidencia según la tabla 1:

Tabla 1 Clasificación de la evidencia en tres niveles	
Tipo A	Proveniente de estudios aleatorizados y controlados
Tipo B	Proveniente de estudios controlados no aleatorizados
Tipo C	Proveniente de series de casos y opinión de expertos

Toda vez que se disponga del dato, el nivel de evidencia de la recomendación brindada se indicará con la letra correspondiente colocada entre paréntesis, a continuación de aquella.

Bibliografía

1. Comisión de Infecciones en el Paciente Neoplásico y Trasplantado de Médula Ósea, Sociedad Argentina de Infectología. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2008. [On-line] <http://www.sadi.org.ar/>. Consultado 5 de octubre de 2013.
2. Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido. Guías de recomendaciones 2011-Prevención de infecciones en pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas. Hematología. 2011;15:157-206.

2. Definiciones, etiología y epidemiología de las infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer

Inés Roccia Rossi

Introducción

Las infecciones constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cáncer. Ellas son causa de morbilidad^{9,27} y provocan un aumento importante de los costos derivados de hospitalizaciones²⁷. Diversos factores contribuyen a aumentar el riesgo de infección en estos pacientes, son primordiales los defectos de inmunidad humoral y celular debidos a la patología de base, secundarios al tratamiento citostático o radioterapia, o bien aquellos asociados a la desnutrición y a los daños en las barreras anatómicas³. El riesgo y la gravedad de la infección están relacionados con la duración y la profundidad de la neutropenia, y resulta crítica la recuperación de los polimorfonucleares (PMN) para la buena evolución².

La fiebre durante la neutropenia luego de la terapia de inducción puede ser el único indicio de la presencia de una infección grave, dado que los signos y síntomas de la inflamación pueden estar atenuados⁷. Sin embargo, ocasionalmente los pacientes infectados por *Clostridium septicum*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp., aquellos que presentan shock séptico o quienes reciben tratamientos inmunosupresores o con corticoides pueden no presentar fiebre, incluso pueden manifestar hipotermia²⁴.

Las infecciones bacterianas son la principal causa de morbilidad en estos pacientes³⁰. Estas continúan siendo la complicación infecciosa más frecuente y se presentan durante los estadios más tempranos de la neutropenia, mientras que las infecciones fúngicas, particularmente por *Aspergillus* spp., ocurren más tardíamente. Los virus respiratorios pueden presentarse manteniendo la distribución estacional. Los herpes virus (*Cytomegalovirus*: CMV), y dentro de este género, el herpesvirus humano tipo 5 (*Human herpesvirus 5*: HHV-5), junto con los herpesvirus tipos 1 y 2 (*Human herpesvirus 1* and 2 [HHV-1 y HHV-2]), y el herpesvirus tipo 4 (*Human herpesvirus 4* [HHV-4] o *Epstein-Barr virus* [EBV]), son importantes patógenos emergentes en los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas²⁴ (TCH).

Definiciones

Fiebre

Existen diversas definiciones de este término en las diferentes guías^{1,8,13,27}. Debido a la falta de consenso en las Guías Internacionales, la Comisión sugiere considerar "fiebre" como un único registro $\geq 38^\circ\text{C}$ de temperatura axilar.

No se recomienda tomar la temperatura rectal dado que puede precipitar bacteriemia en pacientes con mucositis, hemorroides o fisuras anales²⁴.

Neutropenia

Se define como un recuento de PMN $\leq$ a $500/\text{mm}^3$ o $\leq$ de $1000/\text{mm}^3$ cuando se predice una caída a menos de $500/\text{mm}^3$ en las próximas 48 horas^{1,8}. La neutropenia profunda está definida como un recuento de PMN $\leq$ a $100/\text{mm}^3$ y cuando su duración es $\geq$ a 7 días se considera "prolongada".

Existe "neutropenia funcional" en aquellos pacientes en los que la enfermedad hematológica subyacente produce un defecto cualitativo de los neutrófilos circulantes, aun cuando el recuento sea normal en el estudio hematológico periférico; estos pacientes deben considerarse de la misma manera para el tratamiento empírico inicial (TEI) ante la presencia de fiebre, foco clínico evidente o sepsis^{8,26}.

Etiología y epidemiología de infecciones en pacientes neutropénicos

Infecciones bacterianas

Frecuentemente se detecta fiebre durante la neutropenia inducida por la quimioterapia, esta se presenta en 10-50 % de los pacientes con tumores sólidos y en más del 80 % de aquellos con enfermedades oncohematológicas. La infección clínicamente documentada ocurre en un 20-30 % de los episodios febriles, los sitios probables son el aparato digestivo, el respiratorio y la piel. La bacteriemia se presenta en un 10-25 % de los casos y en su mayoría es en el contexto de neutropenia profunda y prolongada⁸.

Los microorganismos involucrados han variado a través del tiempo: han predominado los bacilos gram negativos (BGN) durante los años 70, para luego emerger los cocos gram positivos (CGP) en la década de los 90. Los factores asociados a este cambio epidemiológico son la gravedad y duración de la neutropenia, la quimioterapia (drogas e intensidad del régimen), los factores relacionados con el huésped y la estadía hospitalaria²⁵. Asimismo, el uso de catéter venoso central favorece las infecciones por estafilococos coagulasa negativos (ECN) y otros CGP; la presencia de mucositis permite la traslocación del grupo estreptococos viridans (GEV) y el uso de profilaxis con quinolonas se relaciona con una disminución relativa de BGN^{23,26,30,36} y con la presión de selección para microorganismos resistentes²⁵. Estudios recientes han demostrado, un incremento en la frecuencia de las bacteriemias por BGN en algunas instituciones^{3,9,21,22,31,33}.

Las bacterias gram positivas causan el 45-70 % de las infecciones documentadas. Sin embargo, esto solo se refiere a los pacientes que cursan bacteriemia, y resulta un dato incompleto, dado que solo el 15-25 % de los pacientes neutropénicos febriles presentan hemocultivos positivos. Debe

considerarse que los sitios de infección más comunes son los aparatos respiratorio, urinario y gastrointestinal, además de piel y partes blandas, donde los microorganismos mayormente responsables de estas infecciones son los BGN (33 %) y la microbiota polimicrobiana, entre la cual, en el 80 % de los casos se documentan BGN. Los microorganismos más frecuentemente aislados son de la microbiota endógena del paciente, como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y *P. aeruginosa*. En un estudio sobre bacteriemias en neutropénicos febriles, Klastersky *et al.* evidencian la mayor mortalidad en las bacteriemias complicadas (aquellas que presentan foco infeccioso) y en las producidas por BGN¹² respecto de las bacteriemias por CGP (18 % vs. 5 %, respectivamente). Estos datos revelan la importancia de cubrir estos microorganismos en el TEI, no solo por su virulencia, sino porque continúan siendo los mayores responsables de infecciones en sitios diferentes de la sangre^{8,25}.

En los últimos años se describe la emergencia de microorganismos habituales con cambios en los patrones de resistencia. Varios estudios evidencian un aumento de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus* y en ECN, la presencia de enterococos resistentes a vancomicina (ERV) y *P. aeruginosa* resistente a carbapenems, así como la aparición de bacilos gram negativos productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas^{3,34} (KPC). La mejor elección del esquema antibiótico empírico inicial deberá ser considerada en cada institución, teniendo en cuenta los patrones de resistencia locales^{11,31}. El TEI adecuado ha disminuido la mortalidad del 21 % al 7 %²⁸ (EORTC 1978-1994), lo que refleja en gran medida su exitosa elección. En este contexto la cobertura contra *P. aeruginosa* es esencial, dada la extensa bibliografía que documenta la alta mortalidad de la infecciones por este microorganismo⁸.

Infecciones fúngicas

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) aumentan la morbimortalidad en los pacientes oncohematológicos¹⁰. Tienden a producirse más tarde en el curso de la neutropenia que las infecciones bacterianas y representan el 2-10 % de las infecciones confirmadas microbiológicamente en los pacientes neutropénicos febriles^{3,35}. La proporción de infecciones fúngicas documentadas se incrementa hasta el 30 % en estos pacientes cuando la neutropenia persiste³. Si bien la frecuencia de las IFI ha aumentado, su incidencia real es subestimada debido a la dificultad en su diagnóstico¹⁵. El 80-90 % de las infecciones fúngicas son causadas por *Candida* spp.¹⁴ (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, etc.), en Latinoamérica *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* son las especies más frecuentes luego de *C. albicans*, y *C. tropicalis* es frecuentemente aislada en estos pacientes debido a la presión de selección que ejerce la profilaxis antifúngica con fluconazol²⁹.

En un estudio realizado en Venezuela, Ecuador y Colombia, el que comprendió 2139 aislamientos, la prevalencia de *C. albicans* fue de 62 %, la de *C. parapsilosis* de 11 %, la de *C. tropicalis* de 8,5 %, y de solo 3,5 % la de *C. glabrata*, a diferencia de lo que muestra la epidemiología del hemisferio norte, donde esta última representa el aislamiento mayoritario¹⁸.

La mejoría en las medidas de soporte, las quimioprofilaxis, los nuevos regímenes quimioterápicos y el uso de antibióticos de amplio espectro han aumentado la supervivencia de estos pacientes, contribuyendo a períodos de neutropenia más prolongados, que es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de IFI, principalmente por *Aspergillus fumigatus*, cuya mortalidad antes del uso del voriconazol era cercana al 70 %¹⁴ y en la actualidad es del 27 %²⁰.

Aspergillus spp. (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*), *Fusarium* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium* spp., *Rhizopus* spp. y *Mucor* spp. representan el 10 a 20 % de los aislamientos¹⁴.

Asimismo, el uso de los nuevos azólicos ha hecho emerger otros hongos como *Fusarium* spp. y Zygomycetes; se trata de hongos filamentosos ambientales ubicuos, que suelen aparecer luego de la segunda semana de neutropenia.

Pneumocystis jirovecii es un importante patógeno oportunista en huéspedes inmunocomprometidos, con una mortalidad del 34-53 % en pacientes oncohematológicos³². La infección se produce por la inhalación o deglución desde fuentes ambientales o por la reactivación de una primoinfección latente²⁷.

El riesgo de infección por *P. jirovecii* depende de la intensidad, el tipo y la duración de la inmunosupresión; además aumenta con la disminución de la inmunidad celular producida por el uso de corticoides, fludarabina y análogos de las purinas.

En la Argentina se está desarrollando el primer registro multicéntrico de vigilancia epidemiológica de micosis invasivas de hongos filamentosos en pacientes inmunocomprometidos no HIV (REMIIN). Los datos preliminares a octubre de 2012 (30 meses) presentan un total de 68 pacientes con micosis documentadas o probables en 14 centros, e informa que el principal aislamiento fue *Aspergillus* spp. seguido por *Fusarium* spp. y Zygomycetes, en coincidencia con los datos publicados en la literatura mundial⁶.

Infecciones virales

Los virus respiratorios de la comunidad, como el virus sincitial respiratorio (*Human respiratory syncytial virus* [RSV]), el virus de la influenza (*Human influenza virus*), el virus parainfluenza (*Human parainfluenza virus* [HPIV 1, 2 y 3]) y el adenovirus (*Human adenovirus* [HAdV]), afectan esporádicamente a estos pacientes y tienen distribución estacional^{4,28}. Presentan prolongados períodos de eliminación y pueden ser de adquisición intrahospitalaria o extrahospitalaria.

Pueden manifestarse como infección respiratoria alta o baja¹⁹. La infección respiratoria alta puede progresar a neumonía en el 35 % de los casos, con una mortalidad del 15 % al 30 % en reportes actuales. Su asociación con otros patógenos es frecuente.

En junio del 2009, sobre la base de las características epidemiológicas y de transmisión del virus de la influenza A H1N1, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la primera pandemia de gripe de este siglo, que culminó en agosto 2010. Este virus pandémico comenzó a circular en la Argentina en abril de 2009. Durante ese año generó en nuestro país cerca de 10 000 casos confirmados y más de

500 defunciones³⁴. La gripe estacional en pacientes oncohematológicos se caracteriza por ser más frecuente y más grave que en la población general. La mortalidad global en receptores de TCH a los 30 días de la infección por influenza es del 10 %, pero puede ascender al 28 % cuando la infección progresa a neumonía¹⁷. En un estudio multicéntrico observacional realizado durante 2009 en Argentina, se evidenció que la presencia de influenza A H1N1 en pacientes oncohematológicos se asoció con una incidencia de neumonía 66 % de y con una tasa de mortalidad a los 30 días de 18 %, con una clínica que varió de la presencia de síntomas leves a casos de neumonía grave y muerte⁵. En vista de estos resultados, considerar la búsqueda microbiológica por hisopado nasofaríngeo e iniciar el tratamiento empírico con oseltamivir en pacientes con síntomas compatibles con cuadro de vías aéreas superiores son prácticas razonables que deben tenerse en cuenta en épocas de influenza.

Los miembros del grupo herpes (HHV-1 y HHV-2, *Human varicellovirus* [HHV-3], HHV-4, HHV-5 y HHV-6) han emergido como patógenos importantes en pacientes seleccionados^{16,20} (TCH, uso de fludarabina u otros derivados de las purinas y alemtuzumab). Las reactivaciones ocurren generalmente por la presencia de mucositis⁷.

Conclusión

El conocimiento de la epidemiología de las infecciones en los pacientes neutropénicos en cada centro y sus cambios a través del tiempo permiten elegir el tratamiento antibiótico empírico más adecuado. Iniciado en forma precoz, este constituye una de las medidas más importantes que modifican la sobrevida de los pacientes neutropénicos febriles³.

Bibliografía

- Baden L, Bensinger W, Casper C, Cleveland K, Dubberke E, Freifel A, Gelfand M, Greene J, Greer J, Ison M, Ito J, Karp J, Kaul D, King E, Mackler E, Marcucci G, Marr K, Montoya J, Morris-Engemann A, Pappas P, Rolston K, Segal B, Seo S. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:1412-45.
- Bodey G. Managing infections in the immunocompromised patient. *Clin Infect Dis*. 2005;40 Supl 4:S239.
- Díaz-Mediavilla J, Lizasoain M. Epidemiología de las infecciones en el paciente neutropénico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 Supl 5:S7-13.
- Camps Serra M, Cervera C, Pumarola T, Moreno A, Perelló R, Torres A, Jiménez de Anta MT, Marcos MA. Virological diagnosis in community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir J*. 2008;31:618-24.
- Dignani MC, Costantini P, Jordán R, Salgueira C, Valledor A, Guerrini G, Herrera F, Nenna A, Mora C, Cozzi J, Laborde A, Efrom E, Altclas J, Carbone E, Esposto A, Stecher D, Calmaggi A. Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection in cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients. A multicenter observational study. 16th Symposium on Infections in the Immunocompromised Host. A multicenter observational study. 16th Symposium on Infections in the Immunocompromised Host. 27-30 junio 2010, Budapest, Hungría. Resumen P82. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16 Supl 3:S36.
- Dignani MC, Davel G, Ahlquist A, Chiller T, Rossi S, Valledor A, Laborde A, Pereyra ML, Guerrini G, Rocchia Rossi I, Herrera F, Jordan R, Afeltra J, Zarate A, Peretti H, Vila A, Tula L, Refojo N, Hevia A; Grupo REMIIN. Enfermedad invasora por hongos miceliaes (EIHM) en pacientes inmunocomprometidos no HIV en Argentina: datos preliminares del REMIN (Registro de Micosis Invasoras). *Hematología*. 2012;16(Número Extraordinario):125.
- Epstein JB. Mucositis in the cancer patient and immunosuppressed host. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21:503-22.
- Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, Raad II, Rolston K, Young J, Wingard J. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-93.
- Gupta A, Singh M, Singh H, Kumar L, Sharma A, Bakhshi S, Raina V, Hukkar S. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol*. 2010;27:1037-45.
- Hahn-Ast C, Glasmacher A, Mückter S, Schmitz A, Kraemer A, Marklein G, Brossart P, Von Lilienfeld-Toal M. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:761-8.
- Irfan S, Idrees F, Mehraj V, Habib F, Adil S, Hasan R. Emergence of carbapenem resistant gram negative and vancomycin resistant gram positive organisms in bacteremic isolates of febrile neutropenic patients: a descriptive study. *BMC Infect Dis*. 2008;8:80.
- Klastersky J, Amey L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, Ferrant A, Rapoport B, Rolston K, Paesmans M. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30 Supl 1:S51-9.
- Lee DG, Kim SH, Kim SY, Kim CJ, Park WB, Song YG, Choi JH. Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Korean J Intern Med*. 2011; 26:220-52.
- Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis*. 2010;5:405-15.
- Montagna MT, De Giglio O, Napoli C, Lovero G, Caggiano G, Delia M, Pastore D, Santoro N, Specchia G. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies (aurora project): lights and shadows during 18-months surveillance. *Int J Mol Sci*. 2012;13:774-87.
- Nguyen Q, Estey E, Raad I, Roldston K, Kantarjian H, Jacobson K, Konoplev S, Ghosh S, Luna M, Tarrand J, Whimberly E. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem. *Clin Infect Dis*. 2001;32:539-45.
- Nichols GW, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1300-6.
- Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2010;51:561-70.
- Ohrmalm L, Wong M, Aust C, Ljungman P, Norbeck O, Broliden K, Tolfvenstam T. Viral findings in adult hematological patients with neutropenia. *PLoS One*. 2012;7:e365-43.
- Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, Pastore D, Stanzani M, Cattaneo C, Fanci R, Caramatti C, Rossini F, Luppi M, Potenza L, Ferrara F, Mitra ME, Fadda RM, Invernizzi R, Aloisi T, Picardi M, Bonini A, Vacca A, Chierichini A, Melillo L, de Waure C, Fianchi L, Riva M, Leone G, Aversa F, Nosari A. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica*. 2010;95:644-50.
- Picazzo J. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Supl 1:S1-6.

22. Rabagliati BR, Fuentes LG, Orellana UE, Oporto CJ, Domínguez MI, Benítez GR, Aedo CI, Ramos GG, Garrido SM, García CP. Etiology of febrile neutropenia episodes among cancer patients from Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chilena Infectol.* 2009;26:106-13.
23. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Supl 1:S25-31.
24. Rolston K. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Supl 1:S44-8.
25. Rolston K. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2005;40: Supl 4:S246-52.
26. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin Infect Dis.* 2011;53:798-806.
27. Santolaya M, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán A, Morales R, Braun S, Bronfman L, Ferrés M, Flores C, García P, Lletelier L, Puga B, Salgado S, Thompson L, Tordecilla J, Zubieta M. Consenso. Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chilena Infect.* 2005;22:Supl 2:S79-113.
28. Schimppff SC, Gaya H, Klastersky J, Tattersall MH, Zinner SH. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. *J Infect Dis.* 1978;137:14-29.
29. Sifuentes-Osornio J, Corzo-León DE, Ponce-de-León LA. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012;6:23-34.
30. Solís Y, Álvarez A, Fuentes D, de la Barra D, Avilés C, Becker A, Salgado C, Silva P, Topelberg S, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M, Aedo S, Santolaya M. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004-2009. *Rev Chilena Infect.* 2012;29:156-62.
31. Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial etiology of febrile neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2010;26:49-55.
32. Tasaka S, Tokuda H. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. *J Infect Chemother.* 2012;18:793-806.
33. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis.* 2005;40 Supl 4:S240-5.
34. Vizzotti C, Gaiano A, Katz N, Rossi M, Bentancourt S, de la Sota R, Gentile A, Russ C, Bonvehi P, Stecher D, Lopez E, San Juan C, Stamboulia D, López H, García Jimenez S. Campaña nacional de vacunación antigripal. Argentina 2011. Lineamientos técnicos. Manual del vacunador. Ministerio de Salud, p. 1-52. <http://www.salud.sanluis.gov.ar/saludweb/Contenido/Pagina/File/promocion%20y%20educacion%20para%20la%20salud/Lineamientos%20de%20la%20Campaa%20Gripe%202011.pdf>. Consultado el 15 de diciembre de 2012.
35. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1103-10.
36. Zwitterloot AM, Mavinkurve-Groothuis AM, Galama JM, Verweij PE, Hoogerbrugge PM, Warris A. Importance of neutropenia for development of invasive infections at various phases of treatment for hemato-oncological diseases in children. *Scand J Infect Dis.* 2012;44:355-62.

3. Abordaje clínico y diagnóstico microbiológico

Daniela C. D'Alessandro

Consideraciones básicas

La evaluación clínica resulta fundamental para el abordaje apropiado de las infecciones en pacientes con cáncer; por lo tanto, deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones.

Valorar los defectos inmunes predisponentes y estratificar el riesgo

La valoración del riesgo de desarrollar infecciones graves y complicaciones debe realizarse al inicio de la fiebre.

Los defectos inmunes pueden estar determinados por la enfermedad de base, las comorbilidades, el tipo, la magnitud y la secuencia temporal de los tratamientos inmunosupresores recibidos y por la existencia o no de otras infecciones inmunomoduladoras producidas por *Human immunodeficiency virus 1* (HIV-1), *Cytomegalovirus* (CMV), etc.

La profundidad y duración de la neutropenia es uno de los factores de riesgo más importantes, como así también los otros defectos inmunes potencialmente asociados²² (disfunción celular y humoral, asplenia e hipogamaglobulinemia). La neutropenia funcional (recuento de polimorfonucleares [PMN] normal con defecto en su funcionalidad) debe ser considerada una situación de alto riesgo de infección. Los pacientes que se presenten con neutropenia funcional y fiebre deberán ser considerados candidatos a tratamiento empírico¹¹.

La evaluación apropiada de los diferentes escenarios de riesgo (véanse capítulos 6 y 7) y sus defectos inmunes asociados, que condicionarán el desarrollo de infecciones por patógenos determinados, guiará la terapéutica correcta²⁸.

Conocer la exposición epidemiológica presente o pasada

El huésped inmunocomprometido puede adquirir infecciones del medio ambiente o reactivar infecciones latentes. Por esto será importante conocer contactos familiares con infecciones respiratorias o cutáneas (tuberculosis, *S. aureus* resistente a meticilina), exposiciones ocupacionales, polvo ambiental por construcciones o reformas edilicias en domicilio, mascotas, viajes (especialmente a áreas endémicas de Chagas, strongyloidiasis, etc.) y antecedentes de infecciones que haya padecido en el pasado.

Si ha tenido internaciones previas (sobre todo, si han sido prolongadas o en unidad de terapia intensiva) o ha recibido tratamientos antibióticos por infecciones en ciclos previos de quimioterapia, será relevante conocer si fue colonizado por algún patógeno específico (enterococos resistentes a la vancomicina [ERV], *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [SARM], enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido [BLEE] y *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas [KPC]). Esto permitirá guiar la terapéutica apropiada en futuros episodios de neutropenia y fiebre^{3,28}.

Las manifestaciones clínicas de la infección pueden ser variables o atípicas

Al menos la mitad de los pacientes neutropénicos que desarrollan fiebre tendrán una infección establecida u oculta, y hasta un quinto de los pacientes con menos de 100 PMN tendrán bacteriemia documentada²⁷.

Es importante reconocer que los signos típicos de infección pueden estar disminuidos o ausentes como resultado de la respuesta inflamatoria deprimida del huésped. Esto determinará que en ocasiones la fiebre posquimioterapia sea el único signo de infección, mientras que otras veces esta puede no presentarse^{6,22,27}. La ausencia de fiebre en pacientes neutropénicos que se presentan con signos clínicos de infección y que orientan a un foco infeccioso (dificultad respiratoria, dolor abdominal, dolor en el sitio del catéter o molestia perianal) obliga al inicio de terapia antibiótica empírica sin demora^{11,27}.

Por esto se deberán jerarquizar los signos y síntomas por mínimos que fueran, y el equipo de salud que atiende a estos enfermos deberá estar adecuadamente entrenado y con un alto grado de alerta.

Las infecciones pueden aparecer intraprofilaxis o progresar durante un tratamiento apropiado

Esto se encuentra mayormente condicionado por la persistencia de un déficit inmune grave a lo largo del tiempo y por la selección de determinados patógenos, la que a su vez estará determinada por las estrategias de profilaxis.

La rapidez del diagnóstico etiológico y el tratamiento mejora el pronóstico

Se demostró la reducción de la mortalidad en neutropénicos con bacteriemia y otras infecciones graves cuando los tratamientos empíricos y dirigidos fueron precoces y apropiados. Es por ello que la evaluación inicial y secuencial debe ser exhaustiva y rápida. La neutropenia febril debe ser considerada una emergencia infectológica y el tratamiento empírico inicial (TEI) debe iniciarse inmediatamente luego de la evaluación inicial, no debe demorarse más de 1 hora¹⁰.

Evaluación inicial de pacientes neutropénicos febriles

En la evaluación inicial de todo paciente neutropénico febril se valorará el riesgo individual de desarrollar complicaciones y la mortalidad debida a infección.

Se realizará un examen físico minucioso y diario, buscando los sitios potenciales de infección (catéter venoso central [CVC], piel y partes blandas —incluyendo uñas y lecho subungueal—, área perineal y perianal, aparato respirato-

rio, fauces, encías, faringe, puntos sinusales y abdomen) e intentando identificar el foco clínico y los microorganismos causales²².

En la anamnesis se buscará jerarquizar los factores mencionados en los puntos 1 y 2 de estas consideraciones básicas.

La rutina de laboratorio debe incluir un hemograma con recuento diferencial de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, electrolitos, bilirrubina, enzimas hepáticas, urea y creatinina. Las mediciones de la saturación de oxígeno y del estado ácido-base se realizarán si fuese clínicamente necesario. Los estudios de laboratorio deberán repetirse al menos cada 48-72 h mientras el paciente se encuentra bajo tratamiento antibiótico^{11,22}.

Evaluación microbiológica

La toma de muestras para microbiología debe realizarse sin demoras durante el examen clínico o inmediatamente luego de completarlo, a efectos de comenzar precozmente con el TEI.

Es indispensable para llegar al diagnóstico certero realizar de manera correcta la recolección, el transporte y la conservación de las muestras hasta su procesamiento en el laboratorio de microbiología. En función del microorganismo hacia donde se dirige la sospecha y el material de que se trate, se seleccionará la técnica que se utilizará⁴.

La identificación del agente causal en el menor tiempo posible permitirá ajustar la terapia inicial.

Para los estudios bacteriológicos, el método de elección es el cultivo en medios adecuados bajo las condiciones de incubación apropiadas, lo que permitirá el aislamiento y la identificación fenotípica, al igual que el estudio de la sensibilidad a los antibióticos.

El tiempo promedio desde la toma de la muestra hasta el informe del antibiograma se estima entre 48 y 72 horas, y depende de los requerimientos nutricionales y la velocidad de crecimiento bacteriano. No obstante, a partir de un examen directo del material original o de los caldos de hemocultivo (HC) (coloración de Gram o examen en fresco), en muchos casos puede obtenerse información valiosa como para poder orientar la antibióticoterapia inicial.

En la última década comenzaron a utilizarse numerosos instrumentos que permiten realizar la identificación de bacterias y levaduras en tiempos significativamente menores, entre ellos cabe mencionar Vitek 2 Compact (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia), MicroScan (MicroScan Systems, INC., Renton, EE.UU.) y Phoenix (Becton Dickinson, Franklin Lakes, EE.UU.). Estos instrumentos realizan estudios de identificación y sensibilidad a partir de un cultivo monomicrobiano, obteniéndose los resultados en 6 a 18 horas.

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos en los que se utilizó la espectrometría de masas (MALDI-TOF) para la identificación de bacterias y levaduras. Esta es una opción rápida que se puede emplear a partir de las colonias aisladas en cultivos o del sedimento de una alícuota centrifugada de un caldo de hemocultivo positivo. Además es un método económico y tiene excelente correlación cuando se lo compara con los resultados obtenidos por mé-

todos moleculares^{13,21,23}. En la Argentina esta técnica ha comenzado a ser utilizada recientemente.

A nivel global se encuentra en fase de investigación su utilidad para detectar patrones, resistencia, factores de virulencia y producción de toxinas⁵.

Detección y amplificación de ácidos nucleicos en muestras de sangre entera, de las botellas de hemocultivo y de otras muestras biológicas

Debido a las limitaciones de los métodos fenotípicos y las dificultades que se presentan con bacterias de difícil desarrollo, los métodos moleculares aparecen como complementarios e incluso de referencia. Los ensayos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que están dirigidos a detectar patógenos fúngicos o bacterianos lo hacen a través de la amplificación de las regiones 16S, 23S ARNr, 28S ARNr y gen ITS presentes en bacterias y hongos. En la taxonomía bacteriana, el análisis de la secuencia genética del ARNr 16S es la herramienta más utilizada. La PCR también se utiliza para la detección de SARM, de genes *vanA* y *vanB* y de *Clostridium difficile*, entre otros, en muestras clínicas como hemocultivos e hisopados. En términos de tiempo mejoran la detección, en horas o días, pero la mayoría de las veces presentan dificultades técnicas, como la utilización de métodos no estandarizados de extracción del ácido nucleico, la detección de especies potencialmente consideradas contaminantes como estafilococos coagulasa negativos (ECN) o la falta de identificación de otras bacterias u hongos no comprendidos en el equipo de detección⁷.

Algunos estudios parecerían demostrar alguna utilidad (siempre en combinación con HC) en la detección de hongos, sobre todo en casos de fiebre persistente y sospecha de IFI. El Multiplex Real-Time Light Cycler SeptiFast System (Roche) y la plataforma de Multiplex Tandem PCR (MT-PCR System AusDiagnostics) han demostrado mejorar la identificación de *Candida* spp. y de *Aspergillus* spp. respecto de los HC en pacientes con neutropenia febril. Además, estos métodos disminuyen el tiempo de detección de 24 h a 2,2 días^{7,16}.

La PCR en tiempo real para el diagnóstico y seguimiento de IFI es una técnica aún no validada que se encuentran en fase experimental, con resultados promisorios⁹.

A pesar de que algunos resultados parecen alentadores, ningún estudio controlado y aleatorizado ha demostrado ser capaz de mejorar la evolución y el pronóstico de los pacientes con neutropenia febril y no sustituyen al método de referencia, que continúan siendo los HC⁷.

Se recomienda realizar los estudios que se mencionan a continuación.

Muestras de sangre

Hemocultivos y cultivos transcatéter

Se recomienda tomar HC de una vena periférica y simultáneamente, si el paciente tuviera colocado un CVC, HC a través de cada lumen del catéter (*set* de HC = HC periférico + HC transcatéter). La extracción se debe realizar con técnica aséptica, utilizando para la antisepsia de la piel alcohol al 70 % y luego solución de clorhexidina, para evitar la

contaminación por bacterias que colonizan la piel y pueden conducir a un diagnóstico erróneo.

El volumen de sangre es crucial para diagnosticar infecciones del torrente sanguíneo y las botellas de los sistemas automatizados pueden contener un volumen de hasta 10 ml. Para mejorar el rendimiento en pacientes adultos, se recomienda la toma de tres sets en lugar de dos, ya que se incrementa el rédito diagnóstico de un 80-90 % a un 96-99 % de obtener al microorganismo causal^{2,8}. En pacientes pediátricos, el volumen de sangre dependerá del peso corporal.

Se ha especulado con la alternativa de la extracción únicamente de HC transcáteter en casos en los que la extracción de grandes volúmenes de sangre resulta dificultosa. Si bien es una estrategia posible en esos casos problemáticos, no debería ser una práctica habitual, ya que no permitirá descartar la infección asociada a catéter¹¹ (IAC).

En los casos en que el catéter sea removible, se podrá arribar al diagnóstico de IAC mediante el cultivo simultáneo de la punta del catéter con un HC acompañante.

Si no se dispone de métodos automatizados y hubiera sospecha de hongos filamentosos, en especial *Fusarium* spp., deberían solicitarse HC por lisis-centrifugación. El fundamento del método es lisar con saponina las células sanguíneas, lo que aumenta la recuperación de microorganismos intracelulares. Este método es útil no solo para la detección de fungemias, sino también de micobacteriemias, *Bartonella* spp. y *Brucella* spp.

Con los equipos automatizados de HC se detecta desarrollo dentro de las 2 a 48 horas, lo cual depende del inóculo y de la velocidad de crecimiento del microorganismo. Para el diagnóstico bacteriológico se realizará la coloración de Gram y el subcultivo en los medios adecuados, y se obtendrá el resultado final del antibiograma en 48 horas adicionales. Este tiempo puede reducirse significativamente realizando las pruebas de sensibilidad a los antibióticos directamente del frasco de HC, de acuerdo al tipo de microorganismos que se observen en la coloración de Gram²⁶. Del mismo modo, se pueden realizar algunas pruebas bioquímicas directamente del frasco de HC, las que pueden permitir la identificación presuntiva temprana del microorganismo (por ej.: coagulasa en 2 h).

Los HC se repetirán siempre que exista recaída febril luego de la defervescencia o se produzca un cambio clínico que haga sospechar un nuevo episodio de infección.

Antígeno aspergilar galactomanano (GM) (Platelia Roche en suero)

Este deberá formar parte de la evaluación inicial en aquellos pacientes definidos como de alto riesgo de desarrollar IFI, con determinaciones dos veces por semana con el objetivo de crear una curva que permita predecir y anticipar la infección fúngica y guiar al profesional en la toma de decisión para el tratamiento adecuado.

Muestras de orina

Urocultivo

A pesar de que los pacientes neutropénicos pueden presentar sedimentos urinarios sin leucocituria^{14,22}, la ausencia de factores de riesgo o síntomas urinarios en este grupo hacen que la bacteriuria sea un evento inusual¹².

El urocultivo se solicitará solo ante la presencia de síntomas urinarios, sedimento urinario anormal o cuando el paciente tuviera colocados dispositivos urinarios¹¹ (sonda vesical, talla vesical, catéter doble J).

Antígeno urinario de neumococo

No se ha documentado la utilidad de esta determinación en huéspedes neutropénicos febriles. Esto se fundamenta en su prolongada eliminación urinaria y la posibilidad de seguir detectándolo luego de 1 mes hasta en un 52 % de las veces y luego de 4 meses, en porcentajes menores¹.

La detección de GM

Aun si se sospecha el compromiso urinario por el hongo, no aporta nada adicional con respecto a la detección en suero⁷.

Materia fecal

Determinación de toxinas de *Clostridium difficile*

Si el paciente se presentara con diarrea o dolor abdominal^{11,22}.

Parasitológico seriado

Si hubiera riesgo de parasitosis endémicas (procedencia de área endémica o reciente viaje con exposición real).

Coprocultivo

El cultivo de patógenos bacterianos comunes tiene escaso valor, por lo que su utilidad es limitada. No obstante, en casos de diarrea persistente es importante descartar *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp., que pueden producir bacteriemias en este tipo de pacientes.

Piel

Se realizará punción, *punch* biopsicos o escarificación, según corresponda, de las lesiones cutáneas sospechosas o nuevas para estudio microbiológico de gérmenes comunes, micobacterias y hongos, como así también para examen citológico.

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Se realizará solamente ante la sospecha de meningitis.

La detección de GM, aun si se sospecha compromiso de sistema nervioso central (SNC) por el hongo, no aporta nada adicional con respecto a la detección en suero⁷.

Muestras respiratorias

Hisopado de fauces

Si hubiera odinofagia.

Espustos

Si el paciente presentara tos productiva. Podrán ser de utilidad si se consigue obtener muestras representativas. Se jerarquizará el aislamiento de un patógeno único (monomicrobiano) y siempre deberá ser correlacionado con el cuadro clínico. También pueden aportar datos epidemiológicos acerca de colonizaciones.

Hisopado nasofaríngeo con panel para virus respiratorios
Human respiratory syncytial virus (RSV), *Human influenza-virus A and B*, *Human parainfluenzavirus* (HPIV 1, 2 y 3), *Human adenovirus* y PCR para virus influenza A H1N1, si presentaran síntomas de infección respiratoria aguda.

Lavado broncoalveolar (LBA)

Se recomienda ante la presencia de infiltrados pulmonares (IP) en escenarios donde la etiología no sea predecible: IP sin respuesta al TEI o IP nuevos que aparecen intra-TEI, IP difusos o nodulares, IP en pacientes con neutropenias o internaciones prolongadas; también frente a aquellos pacientes que recibieron tratamientos con corticoides en altas dosis o terapias antilinfocitarias, y cuando se sospeche la presencia de microorganismos multirresistentes¹¹.

El LBA mejora la detección de microorganismos no identificados por otros métodos en un 23 a 27 % de las veces e induce a modificaciones en las decisiones terapéuticas entre el 38,4 y el 55 % de las veces, posibilitando un tratamiento dirigido que reduce en disminución de la mortalidad con escasas complicaciones^{20,25}.

Las muestras obtenidas de LBA se pueden procesar para detección de virus respiratorios por inmunofluorescencia o PCR y para identificación de GM para diagnóstico de IFI pulmonar. En este caso, se ha visto que utilizando valores de punto de corte superiores se obtiene mejoría en la especificidad y el valor predictivo positivo, conservando una buena sensibilidad¹⁷⁻¹⁹. (Véase *Métodos diagnósticos micológicos clásicos, detección de antígenos y ácidos nucleicos*).

Marcadores séricos de inflamación-biomarcadores: procalcitonina-interleuquinas 6-8 y proteína C reactiva

Numerosos estudios buscaron demostrar la utilidad de estos marcadores en la evaluación del paciente neutropénico febril con cáncer. Su naturaleza no específica, los diferentes puntos de corte utilizados en los distintos estudios y la controversia que existe acerca de la capacidad de producción de estos marcadores de inflamación durante los episodios de neutropenia, fundamentalmente de la procalcitonina (PCT), hacen que los resultados sean inconsistentes para ser recomendados como parte de la evaluación de los pacientes con neutropenia febril. No deberían usarse de rutina ni guiar decisiones terapéuticas^{7,11,15,24}.

Bibliografía

1. Andreo F, Prat C, Ruiz-Manzano J, Lores L, Blanco S, Cuesta MA, Giménez M, Domínguez J. Persistence of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:197-201.
2. Andrew L, Mirret S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol*. 2007;45:3546-8.
3. Bodey GP. Managing infections in the immunocompromised patient. *Clin Infect Dis*. 2005;40:239.
4. Baron EJ, Thomson RB. Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. En: Versalovic J, editor. *Manual of clinical microbiology*. 10th edition. Washington DC, ASM Press, 2011, p. 228-71.
5. Burckhardt I, Zimmermann S. Using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry to detect carbapenem resistance within 1 to 2.5 hours. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3321-4.
6. Cameron D. Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia. *Br J Cancer*. 2009;101 Supl 1:S18-22.
7. Chen SC, Kontoyannis DP. New molecular and surrogate biomarker-based tests in the diagnosis of bacterial and fungal infection in febrile neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:567-77.
8. Cockerill FR III, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, Schleck CD, Ilstruo DM, Washington II JA and Wilson WR. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1724-30.
9. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal diseases from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections. Cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycosis study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-21.
10. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31:794-810.
11. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad I, Rolston KV, Young JAH, Wingard JR. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobials agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-93.
12. Herrera F, Contreras R, Isola I, Mykietiak A, Temporiti E, Smayevsky J, Bonvehí P. Is urine culture a useful diagnostic tool for the management of febrile neutropenia? 44th Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America, 2006, Abstract 1554, Toronto, Canada.
13. Jordana-Lluch E, Martró Catalá E, Ausina Ruiz V. La espectrometría de masas en el laboratorio de microbiología clínica. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:635-44.
14. Klaassen IL, de Haas V, Van Wijk JA, Kaspers GJ, Bijlsma M, Bokenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:868-70.
15. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: a critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78:185-94.
16. Lamoth F, Jaton K, Prod'homme L, Senn L, Bille J, Calandra T, Marchetti O. Multiplex blood PCR in combination with blood cultures for improvement of microbiological documentation of infection in febrile neutropenia. *J Clin Microbiol*. 2010;48:3510-6.
17. Luong ML, Filion C, Labbé AC, Roy J, Pépin J, Cadrin-Tourigny J, Carignan S, Sheppard DC, Laverdiere M. Clinical utility and prognostic value of bronchoalveolar lavage galactomannan in patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68:132-9.
18. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, Meersseman W, Meersseman P, Meers S, Verbeken E, Verhoef G, Van Eldere J, Lagrou K. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1688-93.
19. Nguyen MH, Leather H, Clancy CJ, Cline C, Jantz MA, Kulkarni V, Wheat LJ, Wingard JR. Galactomannan testing in bronchoalveolar lavage fluid facilitates the diagnosis of

- invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1043-50.
20. Panda A, McArdle JR. To bronch or not to bronch? A recurring challenge in neutropenic patients with pulmonary infiltrates. *Conn Med*. 2010;74:69-77.
21. Prod'hom G, Bizzini A, Durussel C, Bille J, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for direct bacterial identification from positive blood cultures pellets. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1481-3.
22. Rapaport BL. Management of the cancer patient with infection and neutropenia. *Semin Oncol*. 2011;38:424-30.
23. Rychert J, Burnham CD, Bythrow M, Garner OB, Ginocchio CC, Jennemann R, Lewinski MA, Manji R, Mochon AB, Procop GW, Richter SS, Sercia L, Westblade LF, Ferraro MJ, Branda JA. Multicenter evaluation of the Vitek MS Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of flight mass spectrometry system for identification of Gram positive aerobic bacteria. *J Clin Microbiol*. 2013;51:2225-31.
24. Robinson JO, Lamothe F, Bally F, Knaup M, Calandra T, Marchetti O. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *Plos One*. 2011;6:e18886.
25. Seneviratna A, O'Carroll M, Lewis CA, Milne DL. Diagnostic yield of bronchoscopic sampling in febrile neutropenic patients with pulmonary infiltrate and haematological disorders. *Intern Med J*. 2012;42:536-41.
26. Soloaga RN, Carrion NA, Margari AM, Giovanakis M, Sujemecki A, Efron E, Pidone JC, Guelfand LI, Mendez Aranibar M. Evaluación del antibiograma directo desde el frasco de hemocultivo con el sistema Vitek 2C: su utilidad en la clínica. *Rev Argent Microbiol*. 2012;44:165-9.
27. Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Supl 1:S53-5.
28. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005;40 Supl 4:S240-5.

4. Rol de los estudios de diagnóstico por imágenes

Santiago Rossi y María Cecilia Dignani

Principios generales

En el paciente neutropénico, las infecciones se clasifican en tres categorías: microbiológicamente documentadas (20-30 %), clínicamente documentadas (30-50 %) y fiebre de origen desconocido (30-40 %). Dado que en estos pacientes la mayoría de las infecciones cursan con cultivos negativos y sin síntomas orientadores de foco, es importante recurrir a las imágenes para aumentar la sensibilidad diagnóstica y poder adaptar precozmente el tratamiento. Las imágenes son particularmente útiles para el diagnóstico de enteritis neutropénica (EN), neumonía, sinusitis y micosis crónicas diseminadas.

Enteritis neutropénica

La EN es una infección necrotizante transmural del intestino. Puede progresar a peritonitis, fístulas, perforación y sepsis. Se presenta con fiebre, dolor abdominal (localizado o difuso) y diarrea o vómitos. Los hallazgos en la tomografía computarizada (TC) o en la ecografía abdominal compatibles con EN incluyen obstrucción intestinal, masa en fosa ilíaca derecha, distensión difusa de asas, presencia de perforación intestinal, a veces con neumoperitoneo o neumatosis intestinal; cambios pseudopolipoides en la región cecal, líquido libre pericólico o edema en la pared intestinal³.

Radiografía de abdomen

Tiene baja sensibilidad y especificidad. Ocasionalmente puede orientar al diagnóstico de EN al observarse neumatosis intestinal o la complicación de neumoperitoneo⁵.

Ecografía de abdomen

Es el método inicial para abordar el estudio del abdomen del paciente inmunodeprimido con dolor abdominal, ya que es un método ampliamente disponible, inocuo y fácil de realizar, incluso al lado de la cama del paciente. Puede detectar engrosamiento de la mucosa (ecogénico y asimétrico), engrosamiento de la pared colónica, con presencia de diferentes ecogenicidades por edema, necrosis o hemorragia y ascitis, con alta sensibilidad. No obstante, puede ser limitada para caracterizar dicho engrosamiento y valorar complicaciones como isquemia o neumatosis. También cabe destacar que factores propios del paciente (obesidad) o de su patología (íleo) pueden conspirar contra una óptima evaluación. Las mejoras tecnológicas de los equipos y el aumento de la experiencia del operador en cuanto a su uso han llevado a que hoy la ecografía transabdominal sea útil en cualquier proceso inflamatorio del intestino, al poder evaluar manifestaciones de procesos inflamatorios intestinales de enfermedades tales como EN, además de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y tuberculosis⁶.

Tomografía de abdomen

La TC es el método ideal, ya que permite una rápida evaluación global, incluyendo parénquimas sólidos, vísceras huecas, cavidades (peritoneo, pleura) e incluso estructuras musculoesqueléticas. Detecta con precisión engrosamiento de la pared intestinal y determina su localización. Detecta complicaciones como neumoperitoneo, neumatosis o megacolon tóxico, y también, sobre la base de sus características y hallazgos asociados, sugiere el diagnóstico específico en determinadas situaciones clínicas.

En una revisión de 76 pacientes neutropénicos con alteraciones intestinales en las que se empleó la TC, se estudiaron las etiologías y el patrón de presentación según aquellas. La EN fue la patología más frecuente, seguida de colitis por *Clostridium difficile*, enfermedad injerto contra huésped crónica (EICH), enfermedad por citomegalovirus e isquemia. La EN se caracterizó por tener un engrosamiento promedio de la pared intestinal de 7 mm (rango: 4-15 mm), mayor que el observado en la EICH intestinal (promedio: 5 mm, rango: 3-7 mm) y menor que el observado en la colitis por *C. difficile* (promedio: 12 mm, rango: 8-20 mm).

La neumatosis se vio solamente en EN y en isquemia. Las lesiones nodulares en la pared intestinal fueron más comunes en colitis por *C. difficile* y en el único caso de citomegalovirus, y el refuerzo de la mucosa luego de la administración de contraste y la dilatación del intestino fue más común en la EICH. La EN y la EICH pueden afectar a cualquier parte del intestino, mientras que la colitis por *C. difficile* afecta solamente al colon¹³.

Neumonía y sinusitis

El tratamiento temprano de la infección fúngica invasiva (IFI), especialmente en neumonía y sinusitis, se asocia a una disminución de la mortalidad. Por esto es muy importante la detección precoz de neumonía en el paciente neutropénico.

Radiografía de tórax

Es un método rápido, accesible, de bajo costo, pero de utilidad limitada en el paciente neutropénico. La radiografía (Rx) de tórax digital en decúbito dorsal tiene una sensibilidad para la detección temprana de neumonía en pacientes neutropénicos que va del 46 % (Rx inicial) al 61 % (Rx posterior), con un valor predictivo negativo (VPN) de la Rx inicial y de la Rx posterior del 68 % y 73 %, respectivamente¹⁸. Es decir que por su baja sensibilidad, no es suficiente para la detección temprana de neumonía, y por su bajo VPN, no es suficiente para su exclusión. La baja sensibilidad de la Rx de tórax se pone de manifiesto también en un estudio en el que de 188 Rx de tórax normales correspondientes a 112 pacientes neutropénicos (132/188 eran frente y perfil), el 60 %

presentaban infiltrados en la TC de alta resolución⁹ (TCAR). Teniendo en cuenta lo mencionado, y la elevada necesidad de detectar o descartar la neumonía de forma temprana, algunos autores recomiendan que en el paciente neutropénico febril con más de 48 h se realice Rx de tórax y, en caso de que sea normal, se realice una TCAR¹⁰.

Teniendo en cuenta que en el primer episodio febril del paciente neutropénico, el riesgo de IFI es menor que en la fiebre recurrente o fiebre persistente (aquella que no responde a antibióticos [ATB] de amplio espectro por más de 4 días), nuestra comisión recomienda el mencionado algoritmo (Rx inicial y si es negativa realizar TCAR) en casos de fiebre persistente y fiebre recurrente, teniendo en cuenta que también es válida la opción de realizar directamente la TCAR sin hacer la Rx de tórax, si la situación institucional lo permite.

Tomografía de tórax

La sensibilidad y el VPN de la TCAR para la detección de neumonía temprana en pacientes neutropénicos es del 87 % y 88 %, respectivamente, superando a la Rx de tórax^{9,10}.

La TC de tórax está indicada en pacientes neutropénicos febriles con sospecha de IFI, esta disminuye el tiempo diagnóstico de 7 días a 2 días, y permite así el tratamiento antifúngico temprano, con mejoría del pronóstico¹. Las IFI, principalmente la aspergilosis invasiva (AI), presentan pequeños o grandes nódulos o masas y signo de halo (nódulo o masa rodeado por opacidad en vidrio esmerilado) dado por necrosis coagulativa (nódulos rodeados de hemorragia alveolar). También se puede observar el “signo hipodenso” dado por la invasión de las estructuras vasculares por las hifas, que producen infarto con formación de absceso central.

El signo del halo reverso descrito inicialmente en pacientes con neumonía organizativa criptogénica (vidrio esmerilado rodeado por halo de mayor densidad) puede observarse también en pacientes inmunocomprometidos, tanto en AI como en mucormicosis⁴ (en esta última, además frecuentemente asociada a múltiples nódulos).

En la AI, el intervalo de tiempo entre los primeros hallazgos tomográficos de infección pulmonar y la aparición del signo hipodenso es 3 a 23 días (media: 7,8 días), mientras que el intervalo de tiempo que transcurre entre el signo hipodenso y la aparición de la cavitación, signo de aire creciente o disminución de la lesión es de 2 a 19 días¹¹ (media: 8,3 días).

El seguimiento longitudinal de las lesiones pulmonares con TCAR en pacientes neutropénicos con AI muestra que el signo del halo está presente fundamentalmente al inicio de la infección (en el 68 % de los casos al día 3), para ir desapareciendo más tarde (en el 19 %, al día 14). El signo de aire creciente es poco frecuente al inicio de la infección (8 %), y se hace más prevalente más tarde (63 % al día 14). En el mismo estudio, se observó que el volumen de las lesiones pulmonares en pacientes que recibían tratamiento antifúngico aumenta cuatro veces en la primera semana y se mantenía estable en la segunda semana. Este comportamiento era el mismo, independientemente del tipo de tratamiento antifúngico y en una población con 84 % de respuesta al tratamiento².

Los pacientes con AI que inician el tratamiento antifúngico en presencia del signo del halo (etapa temprana de la

IFI) tienen mejor respuesta que aquellos que inician el tratamiento cuando el signo del halo no está presente y tienen otro tipo de lesiones (etapa más tardía de la IFI) (52 % vs. 29 %; $p \leq 0,001$), y también tienen mejor supervivencia a los 84 días⁷ (71 % vs. 53 %; $p \leq 0,01$).

Los pacientes oncohematológicos que padecen una IFI pulmonar y se recuperan de la neutropenia pueden presentar un fenómeno de reconstitución inmunológica, caracterizado por el empeoramiento de la clínica respiratoria y la progresión de las imágenes pulmonares, con mejoría de los parámetros microbiológicos (por ej.: disminución del GM). Esta presentación ocurre, en general, dentro de los dos días de la recuperación de la neutropenia (rango: -8 a +15 días) y es importante reconocerla para evitar cambios de antifúngicos y estudios diagnósticos innecesarios¹⁴.

Resonancia nuclear magnética (RNM) de pulmón

La RNM de pulmón ha demostrado ser comparable a la TCAR en la detección de infiltrados en pacientes neutropénicos. Este estudio podría considerarse en pacientes que necesitan evitar la exposición a la radiación asociada a la TCAR¹⁵.

Radiografía y tomografía de senos paranasales

La Rx de senos paranasales es poco específica. La TC de senos paranasales es de utilidad en pacientes con sospecha de sinusitis fúngica. En estadios tempranos suele presentarse con fiebre persistente (5.º a 7.º día de ATB) o recaída de fiebre intratratamiento ATB, congestión nasal, cefalea, úlcera necrótica en tabique nasal y dolor sinusal. Generalmente la sinusitis fúngica presenta progresión, con compromiso de las estructuras vecinas a los senos paranasales, destrucción ósea y compromiso de pares craneales o lesiones necróticas en paladar.

Candidiasis crónica diseminada (CCD) o micosis diseminada crónica

La ecografía es un buen método para la detección de lesiones sólidas tipo microabscesos en vísceras. No requiere contraste endovenoso. Sin embargo, la detección de algunas lesiones puede resultar difícil como consecuencia de la ubicación, el tamaño, el hábito del paciente o la presencia de gas intestinal. También es limitada para su caracterización, si bien los microabscesos producidos por *Candida* spp. pueden tener aspecto característico. En inmunocomprometidos, los abscesos por hongos son muy pequeños, con imagen de *bull eye* o *target*. Estos hallazgos son similares a los de infiltración leucémica o linfoma, Enfermedad de Gaucher o sarcoidosis. Pueden confirmarse mediante biopsia aspiración dirigida por ecografía.

En cuanto a la TC y la RNM, son excelentes métodos para detectar focos infecciosos en vísceras sólidas. La RNM tiene mayor sensibilidad¹⁶ y no emplea yodo. Incluso se puede realizar sin ningún tipo de contraste en pacientes con función renal alterada. En una revisión de 22 pacientes con CCD, la RNM demostró tener sensibilidad del 100 %, especificidad del 96 %, VPP 85 % y VPN 100 %. Además se pudo observar un patrón de presentación en RNM que distingue

las infecciones agudas (menos de 2 semanas de evolución y tratamiento, imágenes menores de 1 cm, altamente intensas en T2) de las subagudas (2 semanas a 3 meses de tratamiento, imágenes menores de 1 cm levemente hiperintensas en T1, con anillo perilesional hipointenso visto con gadolinio o sin este) y de las crónicas¹⁷ (más de 3 meses de tratamiento, lesiones de 1-3 cm irregulares, poligonales, que se ven con gadolinio, hipointensas y sin anillo perilesional).

La TC permite un estudio más rápido (importante en pacientes debilitados y con escasa capacidad de colaborar) y más global, incluyéndose pulmones. Probablemente, el algoritmo debería consistir en una evaluación ecográfica seguida por TC. La RNM quedaría como alternativa para resolver casos problema o en pacientes con contraindicación al contraste yodado.

PET/TC

La PET/TC tiene la capacidad de detectar procesos inflamatorios (infecciosos y no infecciosos) y es ampliamente usada en oncohematología. Recientemente se evaluó su utilidad en fiebre persistente de origen desconocido en 20 pacientes neutropénicos. La PET/CT detectó 13/14 sitios de infección también detectados por métodos convencionales. Pero por otro lado, detectó 9 sitios adicionales, no detectados por métodos convencionales, por lo que tuvo un impacto clínico alto en 15 de 20 pacientes⁸ (75 %). Actualmente la PET/TC no tiene un lugar ampliamente recomendado en el manejo del paciente neutropénico febril, pero es importante tenerlo en cuenta para casos difíciles, donde los métodos diagnósticos tradicionales no resultan concluyentes.

Varios autores han evaluado la PET/TC; en general, cualquier proceso infeccioso puede dar positivo en la PET/TC. Este estudio permite la localización precisa de la infección, lo que favorece luego una evaluación etiológica por métodos convencionales. Hasta el momento no hay un punto de corte de *standardized uptake value* (SUV) que permita diferenciar proceso infeccioso de no infeccioso. Prima el criterio clínico, y ante situaciones difíciles, se impone la confirmación por métodos invasivos.

El uso de PET/TC en el diagnóstico y seguimiento de IFI se ha evaluado recientemente por primera vez en forma prospectiva¹². Los resultados de dicho estudio sugieren que la PET/TC podría ser especialmente útil en el diagnóstico y seguimiento de IFI cuando es importante diferenciar lesión residual versus secuelar, para tomar una decisión terapéutica. La TC y RNM detectan solamente anomalías anatómicas, mientras que la PET/TC detecta cambios metabólicos/funcionales, reflejando actividad inflamatoria celular incluso antes de que se manifiesten las anomalías anatómicas en la TC o la RNM¹².

Es importante tener en cuenta que la indicación más importante para solicitar una PET/TC es la evaluación de la enfermedad oncológica de base. Si un paciente debe realizarse una PET/TC y, al mismo tiempo, consulta por un cuadro de fiebre de origen desconocido, debemos tener en cuenta que el resultado de la PET/TC (pedido por causa oncológica) nos puede dar información diagnóstica útil para el cuadro de fiebre de origen desconocido, lo que incluso

puede resultar en un ahorro de tiempo y de estudios diagnósticos.

Bibliografía

1. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, Solary E, Piard F, Petrella T, Bonnin A, Couillault G, Dumas M, Guy H. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol*. 1997;15:139-47.
2. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couillault G, Piard F, Vagner O, Guy H. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001;19:253-9.
3. Cardona AF, Combariza JF, Reveiz L, Ospina EG, Poveda CM, Ruiz CA, Ramos P, Aponte DM. Clinical and microbiological characteristics of neutropenic enterocolitis in adults with blood cancer in the National Cancer Institute of Bogota D.C. (Colombia). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:462-6.
4. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2005;41:60-6.
5. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006;9:249-55.
6. Dietrich CF. Significance of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2009;27:482-93.
7. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, Wingard JR, Herbrecht R, Ribaud P, Patterson TF, Troke PF, Denning DW, Bennett JE, de Pauw BE, Rubin RH. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: Clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007;44:373-9.
8. Guy SD, Tramontana AR, Worth LJ, Lau E, Hicks RJ, Seymour JF, Thursky KA, Slavin MA. Use of FDG PET/CT for investigation of febrile neutropenia: evaluation in high-risk cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1348-55.
9. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildenerberger P, Thelen M. 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.
10. Heussel CP, Kauczor HU, Ullmann AJ. Pneumonia in neutropenic patients. *Eur Radiol*. 2004;14:256-71.
11. Horger M, Einsele H, Schumacher U, Wehrmann M, Hebart H, Lengerke C, Vonthein R, Claussen CD, Pfannenberger C. Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the "hypodense sign" on unenhanced CT. *Br J Radiol*. 2005;78:697-703.
12. Hot A, Maunoury C, Poiree S, Lanternier F, Viard JP, Loulergue P, Coignard H, Bougnoux ME, Suarez F, Rubio MT, Mahlaoui N, Dupont B, Lecuit M, Faraggi M, Lortholary O. Diagnostic contribution of positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:409-17.
13. Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology*. 2003;226:668-74.
14. Miceli MH, Maertens J, Buve K, Graziutti M, Woods G, Rahman M, Barlogie B, Anaissie EJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: proof of principle, description, and clinical and research implications. *Cancer*. 2007;110:112-20.

15. Rieger C, Herzog P, Eibel R, Fiegl M, Ostermann H. Pulmonary MRI-a new approach for the evaluation of febrile neutropenic patients with malignancies. *Support Care Cancer*. 2008;16:599-606.
16. Semelka RC, Shoenut JP, Greenberg HM, Bow EJ. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1992;2:341-5.
17. Semelka RC, Kelekis NL, Sallah S, Worawattanakul S, Ascher SM. Hepatosplenic fungal disease: diagnostic accuracy and spectrum of appearances on MR imaging. *Am J Roentgenol*. 1997;169:1311-6.
18. Weber C, Maas R, Steiner P, Kramer J, Bumann D, Zander AR, Bücheler E. Importance of digital thoracic radiography in the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with bone marrow transplantation during aplasia. *Rofo*. 1999;171:294-301.

5. Diagnóstico de infecciones virales en pacientes oncológicos: virus respiratorios, herpes simple, varicela y citomegalovirus

Cristina Videla

Introducción

Los pacientes oncológicos son especialmente propensos a contraer infecciones virales, la morbimortalidad asociada a este fenómeno es una de las complicaciones más importantes. Dentro de los virus que más frecuentemente afectan a este grupo de pacientes se encuentran los virus respiratorios y algunos miembros de la familia de los herpesvirus, como el herpes simple (*Human herpesvirus 1 and 2* [HHV-1 y HHV-2]), varicela zóster (*Human varicellovirus* [HHV-3 o VZV]) y citomegalovirus (*Cytomegalovirus* [CMV]), y dentro de este género, el herpesvirus humano tipo 5 (*Human herpesvirus 5* [HHV-5]). Su diagnóstico es sumamente necesario para instaurar medidas preventivas y terapéuticas.

Para que resulte efectivo en términos de toma de decisión médica, el diagnóstico debe ser rápido, sensible y específico, y del menor costo posible. En este capítulo se describen los métodos de diagnóstico disponibles para estos virus, su utilidad diagnóstica y sus ventajas e inconvenientes.

Virus respiratorios

El diagnóstico de virus respiratorios se realiza básicamente mediante métodos directos que permiten detectar el virus infeccioso (aislamiento en cultivo), sus antígenos (inmunofluorescencia, ensayos inmunoenzimáticos o ensayos rápidos), o su genoma (PCR o PCR en tiempo real [RT-PCR]). Los métodos serológicos son de escaso valor para el diagnóstico de este tipo de infecciones^{3,5} (tabla 1).

Los virus más frecuentemente estudiados comprenden adenovirus (*Human adenovirus* [HAdV]), virus sincicial respiratorio (*Human respiratory syncytial virus* [RSV]), influenza A y B y virus parainfluenza (*Human parainfluenza virus* [HPIV 1, 2 y 3]), y la inmunofluorescencia (IF) con anticuerpos monoclonales es el método de diagnóstico rápido más utilizado. Otros virus respiratorios que no son incluidos en el diagnóstico de rutina son los rinovirus, los coronavirus tradicionales (OC43 y 229E) y los enterovirus (*Human parechovirus* y los coxsackievirus), ya que el diagnóstico rápido de estos virus es complicado y no se han desarrollado monoclonales adecuados para realizar detección directa de antígeno por inmunofluorescencia^{3,11,13}.

El desarrollo y la aplicación de métodos moleculares a muestras respiratorias han permitido la identificación de nuevos virus asociados a enfermedad respiratoria, además del diagnóstico rápido de los virus ya conocidos. Desde 2001, tras el descubrimiento del metaneumovirus humano (*Human metapneumovirus* [HMPV]), se han descrito una serie de virus respiratorios pertenecientes a distintas familias virales, entre ellos se encuentran los coronavirus: CoV SARS (actualmente no se registran casos), CoV NL63 y CoV HKU1; los parvovirus,

bocavirus (HBoV) y parvovirus 4 (PARV-4), y los poliomavirus KI (KIP yV) y Wu^{11,13,21,23} (WuPyV). Desde el año 2009, también se incluye el virus influenza A H1N1 pandémico.

Cualquiera sea el método de diagnóstico que se utilice, la toma de muestra, su transporte y su almacenamiento hasta el momento de ser procesada son esenciales para alcanzar un diagnóstico preciso.

Tipo de muestras

El éxito del diagnóstico de virus respiratorios depende de la edad del paciente, del tipo de muestra, del momento de recolección, del transporte y del almacenamiento^{5,18,21}.

Es muy importante obtener las muestras tempranamente, en los primeros 5 días de enfermedad, lo óptimo es dentro de los 3 días desde el inicio de los síntomas, ya que el título de virus en secreciones disminuye posteriormente. En el caso de los niños, en los primeros días se detectan altos títulos de virus en el tracto aéreo superior. En los adultos, los títulos son menores y es por eso que los métodos tradicionales aplicados al adulto presentan una menor sensibilidad que en los niños. El período de eliminación del virus es variable y depende del tipo de virus. En general, para el virus influenza se ha estimado un período de 7 días; para RSV, de 1 a 4 semanas; para adenovirus, desde días hasta meses; para rinovirus, de 7 a 10 días, y para PIV, de 1 a 3 semanas. Este período puede extenderse cuando se trata de pacientes inmunocomprometidos. Por ejemplo, en el caso de RSV se han detectado por períodos de 4 meses²¹.

Se pueden obtener diferentes muestras del tracto superior como aspirados nasofaríngeos (ANF) (pacientes internados), hisopados nasales y faríngeos combinados, hisopados nasofaríngeos con hisopos flexibles y lavados nasofaríngeos.

El ANF es la muestra de elección para pacientes pediátricos hospitalizados, ya que contiene gran cantidad de células. El ANF se obtiene mediante la introducción por las fosas nasales de una sonda nasogástrica (K 30 o 33) conectada a un recipiente colector y por aspiración con una bomba de vacío. En casos graves que hagan necesario tomar muestras de tracto respiratorio inferior, se pueden obtener lavados broncoalveolares y aspirados traqueales^{5,21}.

Si se solicita aislamiento en cultivo es indispensable que la muestra se coloque en medio de transporte para virus, para preservar adecuadamente la infectividad. Si se solicita detección de antígenos, la muestra se puede recolectar en solución fisiológica o en medio de transporte para virus⁵.

Todas las muestras para virus respiratorios deben conservarse a 4 °C y enviarse rápidamente al laboratorio, preferentemente refrigeradas en hielo granizado o con enfriadores de uso doméstico para evitar la inactivación térmica del virus si el tiempo de transporte es mayor de una hora. Esto es especialmente importante cuando el diagnóstico es por aislamiento^{5,18,21}.

Tabla 1 Métodos de diagnóstico para virus respiratorios

Técnica	Tiempo	Virus	Sensibilidad (%)	Aplicación actual
Aislamiento en cultivo de células	2-15 d	Influenza, HAdV, HPIV, RSV, HMPV	100 ^a	Obtención de cepas circulantes para tipificación de virus influenza
		Rhinovirus	Menor sensibilidad por labilidad térmica	
		HBoV, HCoV, Poliomavirus	Difícil cultivo	
Detección antígeno por IF	2-4 h	RSV	No cultivable	
			80-99 ^b	Detección rutina virus respiratorios: Panel respiratorio
		Influenza A	62, 83, 99-100	No detecta HPIV-4
		Influenza B	66, 83, 87	
		HAdH	51-58	
		HPIV 1,2, 3	63-72, 95	
		HMPV	60-63	
Ensayos rápidos (en casete)	15-30 min	Influenza A	10-85 ^b	Útil para resultado rápido en período epidémico
		Influenza B	59-90	
Técnicas de amplificación ácidos nucleicos	Variable horas a 1-2 días	PCR-RT-PCR individuales o múltiples para los virus tradicionales y nuevos	90-100 ^b	Detección de influenza A H1N1 2009
				Para paneles negativos por IF Virus nuevos

^a Considerado tradicionalmente el *gold standard*.

^b Comparado con el cultivo.

Métodos de diagnóstico

Aislamiento en cultivo tradicional y rápido

Antes de la era molecular, al aislamiento viral en cultivo de células se lo consideraba como el método de referencia para el diagnóstico. Se deben utilizar diferentes tipos de líneas celulares y métodos para identificar la acción citopática (ACP) producto de la replicación viral, para abarcar el amplio espectro de virus respiratorios. Esto involucra laboratorios con infraestructura para cultivos celulares y personal entrenado. Los métodos de aislamiento incluyen el cultivo tradicional en tubos o policubetas y el cultivo rápido⁵ (*shell vial*).

En el caso del cultivo tradicional, una vez observada la aparición de la ACP, es necesario identificar al virus con alguna técnica específica, como la IF con anticuerpos monoclonales. El tiempo requerido varía de acuerdo al virus y a su título en la muestra. Así, para obtener el resultado se tarda entre 2 y 14 días.

El cultivo rápido también implica el aislamiento del virus en cultivo celular, pero se incluye un paso de centrifugación de la muestra sobre el cultivo de células (crecidas en *shell vials*), con lo que se disminuye el período de aparición del ACP. La identificación de los antígenos virales en las células se realiza también por IF. Esto permite un diagnóstico mucho más rápido que el cultivo convencional, se obtiene un resultado en 2-3 días^{5,18}.

Métodos rápidos: detección de antígenos

Inmunofluorescencia

A partir de las muestras respiratorias se obtienen por centrifugación las células descamadas del tracto respiratorio y se preparan improntas sobre portaobjetos, para su tinción por IF con anticuerpos monoclonales dirigidos contra los

distintos virus. La IF es el método de elección para el diagnóstico de muchos virus respiratorios. El fundamento del método es detectar los antígenos virales dentro de las células epiteliales presentes en la muestra. Por ello es de fundamental importancia la correcta obtención de la muestra, ya que si esta no contiene células será inadecuada y el diagnóstico será falsamente negativo. Las técnicas empleadas pueden ser IF directa, cuando se utilizan anticuerpos monoclonales específicos para cada virus marcados con fluoresceína, o indirecta, cuando se emplea un monoclonal específico no marcado y, en un segundo paso, un anticuerpo anti-ratón (los monoclonales se preparan en ratón) marcado con fluoresceína.

Los virus que se estudian por esta técnica son RSV, influenza A, influenza B, adenovirus, HPIV 1, 2 y 3 y HMPV. La sensibilidad de esta técnica con respecto al cultivo varía de acuerdo al virus. Para el caso del RSV, es más sensible la IF que el cultivo por la extrema labilidad que tiene este virus. El RSV se inactiva rápidamente en las muestras que no son refrigeradas y no se inoculan en cultivo inmediatamente luego de extraídas. El caso del adenovirus es lo opuesto, la sensibilidad de la IF es bastante pobre, alrededor del 50-60 %. En la tabla 1 se señalan datos de sensibilidad de esta técnica para los diferentes virus^{1,9,15,18}.

Enzimoinmunoensayos (EIA)

Existen numerosos EIA disponibles comercialmente para la detección de virus respiratorios. Estos métodos permiten detectar antígeno fuera o dentro de las células. Una de sus ventajas es que no requieren tanta especialización por parte del operador como las técnicas de IF. Otra ventaja es que pueden adaptarse a equipos semiautomatizados, los que permiten un procesamiento rápido de un gran número de muestras.

La mayor desventaja de los EIA en relación con la IF es que no es posible evaluar la calidad de la muestra. Por lo tanto, si esta carece de células por obtención defectuosa, el resultado podrá ser falsamente negativo^{5,18}.

Ensayos rápidos (inmunocromatografía)

Existen en el mercado numerosos formatos de este tipo de ensayo. Son ensayos individuales, muy sencillos y rápidos, que proveen un resultado en 15-20 minutos y están diseñados para que el médico lo pueda realizar hasta en el consultorio. Están restringidos al diagnóstico de influenza A, influenza B y RSV. Su uso está limitado a períodos de alta circulación viral debido a que tienen una sensibilidad muy variable; para influenza se han publicado sensibilidades que van del 10 % al 85 %, y para RSV del 59 % al 98 %, con una especificidad alta²¹.

Para nombrar algunos ejemplos: BD Directigen RSV, Directigen Influenza A y B, Lateral Flow Meridian Immunocard STAT RSV, BD RSV EZ, Binax RSV, Thermo Biostar RSV, Flu OIA, Quickvue Influenza Test^{5,21}.

Métodos moleculares

La incorporación de los métodos moleculares para detectar virus respiratorios ha cambiado drásticamente el diagnóstico

de las infecciones respiratorias virales. Los métodos tradicionales de detección, que incluyen ensayos rápidos, detección de antígeno por IF y cultivo viral, si bien son herramientas efectivas para el diagnóstico, presentan una sensibilidad inferior a las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, además de estar limitadas a los virus respiratorios tradicionales (RSV, HAdV, influenza A y B y HPIV 1, 2 y 3).

Hay virus que se detectan casi exclusivamente por ensayos moleculares, estos son los llamados “nuevos virus respiratorios” y algunos no nuevos, pero que su detección no es posible por métodos tradicionales, ya que no crecen en cultivo o no existen anticuerpos monoclonales para su detección. Entre ellos se incluyen los coronavirus (229E, OC43, NL63 y HKU1), el PIV tipo 4, el rinovirus y el HBoV^{3,9,17,21,23}.

Para los virus tradicionales hay desarrolladas diferentes PCR, RT-PCR directas y PCR en tiempo real, tanto artesanales como comerciales. Recién a partir de 2009, con el advenimiento de la influenza pandémica, que marcó la necesidad de la detección de virus respiratorios por técnicas moleculares, se incorporó la detección de influenza A e influenza A H1N1 (2009) por esta metodología en los laboratorios de diagnóstico, como una determinación de rutina.

Los primeros estudios de comparación de técnicas de amplificación con los métodos clásicos determinaron que el incremento de la sensibilidad de estas técnicas frente al cultivo y/o la detección directa por IF varía de acuerdo al virus. Por ejemplo, para el RSV aumenta un 7 %, para influenza A un 13 %, para HAdV un 76 %, HPIV-1 un 64 %, para HPIV-2 un 89 %, y para HPIV-3 un 30 %. El porcentaje de virus detectados pasa de un 30 % al 60 %^{16,21,25}.

Estudios realizados en 2009 en EE.UU. durante la pandemia hallaron una prevalencia del 20 % para al menos un virus respiratorio cuando se utilizaron ensayos rápidos (detectan solo 3 virus), del 20 % por IF (detecta 8 virus), del 35 % por cultivo rápido y del 63 % por métodos moleculares¹³ (incluidos 15 virus).

Se han desarrollado PCR múltiples que permiten detectar diferentes especies virales, virus tradicionales y nuevos al mismo tiempo, con diferentes plataformas de detección.

Como ejemplos de ensayos moleculares múltiples comerciales que detectan los diferentes amplicones con *microarrays* podemos nombrar *Hexaplex* (Prodesse Inc.), que detecta los 7 virus clásicos; ID Tag RVP (Respiratory virus Panel) Kit (Luminex), que detecta 20 virus con *microarrays* en microesferas en fase líquida; Pro Flu + assay (Prodesse Inc.), que detecta influenza A y B, RSV A y B; ResPlexII assay (Qiagen), que detecta influenza A/B, PIV 1/2/3/4, RSV-A/B, HMPV, rinovirus, coxsackievirus, echovirus, SARS; NGEN (TM) RVA ASR (Nanogen), que detecta seis virus clásicos; INFINITI RVP automatizado (Autogenomics); CLART® Pneu-moVir (Genomica, bioMérieux), 17 virus (influenza A, B y C, HPIV 1-4, RSV A, RSV B, rinovirus, HAdV, echovirus humano, HBoV, CoV 229, HMPV A y B), y la lista se incrementa año a año. El panel respiratorio ID Tag RVP de Luminex fue aprobado por la FDA para el diagnóstico de 20 virus respiratorios. Se observó que detecta un 42 % más virus que el cultivo y la detección de antígeno por IF, y presenta una sensibilidad global del 98,5 % y especificidad del 96 %^{9,20}.

En la actualidad, no se discute la alta sensibilidad del diagnóstico molecular frente a la IF o inclusive frente al cultivo, tanto es así que se propone a este método como el

nuevo método de referencia para el diagnóstico de virus respiratorios¹⁸ (tabla 1).

Pero aún quedan algunas preguntas por contestar cuando se detecta un virus con técnicas moleculares: ¿cuál es el significado clínico de un resultado positivo por esta metodología? ¿está el paciente realmente infectado? ¿está eliminando virus viable?

La detección del ácido nucleico no asegura que el virus sea infeccioso, para determinar este aspecto son necesarios estudios comparativos a lo largo del tiempo con PCR y cultivo. La otra cuestión es la detección de infecciones múltiples con dos o más virus que se detectan con la aplicación de los nuevos métodos moleculares; la pregunta en ese caso es si el paciente está realmente infectado con un virus o con más, y si todos estos virus se pueden transmitir¹³.

Finalmente, la incorporación de la biología molecular al diagnóstico de rutina de virus respiratorios permitirá aumentar la detección de los virus tradicionales y expandir el diagnóstico a los nuevos virus, especialmente en pacientes adultos, donde las técnicas rápidas presentan baja sensibilidad. Hasta que esto se pueda implementar en nuestro país, el diagnóstico directo por IF y la aplicación en los casos negativos de PCR o PCR en tiempo real de los virus individuales más frecuentes, como RSV e influenza, sería una muy importante alternativa, especialmente en el caso de pacientes inmunocomprometidos.

Familia *Herpesviridae*

Herpes simple 1 y 2 (*Human herpesvirus 1 and 2* [HHV-1 y HHV-2])

El diagnóstico de HHV-1 y HHV-2 (tabla 2) puede realizarse en forma directa mediante el aislamiento del virus en cultivo de células, o por la detección de antígeno viral o la amplificación del ácido nucleico. Otra forma de realizar el diagnóstico es por serología, esto último está indicado en ciertos casos, como en la determinación del estado inmune pretrasplante, en la mujer embarazada y para el diagnóstico de infección en casos dudosos por otros métodos.

Tipo de muestras

En el diagnóstico directo, el tipo de muestra depende del cuadro clínico. El HHV-1 y el HHV-2 se pueden aislar de lesiones cutáneas, lavado broncoalveolar (LBA), aspirados traqueales, saliva, lágrimas, LCR, sangre o biopsias. En la mayoría de los casos, para la toma de la muestra y transporte se requiere un medio adecuado para la viabilidad del virus, que consiste en una solución tamponada con rojo fenol, antibióticos y una fuente proteica, como la albúmina. El lavado broncoalveolar, la sangre con EDTA (en el caso de una infección diseminada) y el LCR se recolectan en tubos estériles sin medio de transporte.

Para el diagnóstico de lesiones en piel o mucosa, las muestras se obtienen a partir de la vesícula, rompiéndola con aguja o bisturí, y con un hisopo se frota el fondo de la lesión para obtener células, que es donde el virus se está replicando. Los hisopos que se emplean son de dacrón con mango de plástico. El hisopo se coloca en un tubo con me-

dio de transporte para virus, si vamos a realizar cultivo del virus. Para el caso de utilizar la técnica rápida de IF o métodos moleculares, la muestra puede colocarse en medio de transporte o en solución fisiológica⁷.

Con las células de los hisopados obtenidas por centrifugación se preparan improntas sobre portaobjetos para su tinción por IF. Si se van a realizar cultivos o ensayos moleculares, se puede utilizar el sobrenadante o toda la muestra (células más sobrenadante).

Las lesiones deben ser frescas y no costrosas, ya que la sensibilidad de cualquiera de los métodos disminuye significativamente: cuando se utiliza detección de antígeno por IF y cultivo, casi un 80 %, y cuando se emplean métodos moleculares, un 20-30 %^{18,26}.

Otras muestras que se pueden obtener para diagnóstico y que requieren medio de transporte son los hisopados oculares y biopsias. Las muestras deben enviarse al laboratorio en frío, en recipiente cerrado con un refrigerante, y se pueden conservar 48 h a 4 °C hasta su procesamiento^{2,7}.

Métodos diagnósticos

Aislamiento viral en cultivo de células

Este es el método de referencia. Se puede utilizar el formato tradicional de cultivo celular en tubos o el rápido en *shell vials*. El aislamiento viral se realiza en cultivo de células HEp2, A549 o fibroblastos. La ACP que producen HHV-1 y HHV-2 consiste en un agrandamiento de células en focos y lisis celular y se debe identificar mediante una técnica específica, generalmente IF con anticuerpos monoclonales, que no solo permiten la identificación sino también la tipificación en HHV-1 y -2. El tiempo requerido para obtener un resultado puede ir de 7 días (cultivo tradicional) a 2-3 días^{2,7,18} (cultivo rápido). Este método tiene una sensibilidad cercana al 100 %. Presenta todas las desventajas del cultivo de virus en cuanto a los cuidados de la muestra (para que el virus no se inactiva), requiere un laboratorio con infraestructura de cultivo de células y personal entrenado.

Detección directa de antígeno

La técnica más frecuentemente utilizada es la IF con anticuerpos monoclonales, ya sea directa o indirecta. Es una técnica sencilla y rápida (el diagnóstico puede obtenerse en horas) y está al alcance de laboratorios sin infraestructura específica para virología. Se realiza sobre improntas de las células obtenidas de las lesiones.

Su eficacia diagnóstica está en relación con el estadio de la lesión, varía desde el 100 % en el caso de vesículas hasta un 25 % cuando las improntas se realizan a partir de las costras. Como sucede con todas las muestras para diagnóstico microbiológico, no debe demorarse el transporte al laboratorio ni su procesamiento^{2,7}.

Tinción de Tzanck

Este método es utilizado por los patólogos para el diagnóstico de HHV-1 y HHV-2. Es una técnica de tinción con Wright o Giemsa del extendido de células obtenidas de la lesión.

Tabla 2 Métodos de diagnóstico de *Human herpesvirus 1* and 2 (HHV-1 y HHV-2)

Método	Muestra	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Ventajas	Desventajas
Cultivo tradicional o rápido	Contenido vesícula	> 90	100	<i>Gold standard</i>	Laboratorios especializados
Identificación por IF	Lesión fresca	95		Tipificación viral	Requiere medio de transporte
	Costras	70		Test de resistencia	Transporte rápido y refrigerado para evitar inactivación viral
	Mucosa sin lesión	30			Resultados 2-7 d
	Biopsias	??			No útil para LCR
Citológico (Tinción Tzanck)	Conjuntiva				
	Piel/Mucosa	73	100	Bajo costo, rápido	Lesiones frescas 1-3 días de duración, No tipifica
Detección de antígeno por IF	Biopsia				
	Improntas de conjuntiva				
Detección de antígeno por IF	Impronta de base de vesícula, conjuntiva	41-70	> 95	Rápido	Vesículas frescas
				Tipificación	Laboratorio especializado
EIA	Contenidos o hisopado de vesículas	41-80	80	HHV-1 y -2	No estandarizado
				No requiere integridad de la muestra	Vesículas frescas
Métodos	LCR	97-98	100	Rápido	Laboratorios especializados
				Tipificación	Laboratorios especializados
Moleculares	Humor vítreo	Detecta un 30 % más que la IF		Sensibilidad	No estandarizada
PCR	Lesiones piel, mucosa			Tipificación	Hay comerciales
PCR tiempo real				HHV-1 y HHV-2	
				PCR: resultado 24-48 h	No validada para todas las muestras
				Tiempo real: resultado en horas	PCR: falsos + por contaminación
				Cuantitativo	
				Menor riesgo de contaminación	

Permite observar la acción citopática del virus, que consiste en la formación de células multinucleadas^{2,7} (sincicios).

Métodos moleculares

La PCR o PCR en tiempo real (PCR-RT) aumenta mucho la sensibilidad de detección del virus. Estas técnicas son im-

prescindibles para el diagnóstico de HHV-1 y HHV-2 en infecciones del sistema nervioso central (SNC). Se han desarrollado diferentes PCR dirigidas a distintos genes: glicoproteína B, C, D y G, timidina quinasa, ADN polimerasa. En la actualidad, la amplificación del ADN de HHV-1 y HHV-2 en LCR se considera el método de referencia para el diagnóstico de este tipo de infecciones, y ha reemplazado

al aislamiento de estos virus a partir de la biopsia de cerebro.

El HHV-1 y el HHV-2 se detectan en el LCR desde el primer día del comienzo de los síntomas hasta un promedio de 4 días, aunque se los ha detectado hasta 30 días desde el inicio de la terapia antiviral.

La PCR convencional es una metodología de mayor complejidad y requiere más tiempo que la detección directa de antígeno. Sin embargo, con la incorporación de la PCR en tiempo real se acortan los tiempos, con un aumento de la sensibilidad en el diagnóstico de este tipo de infecciones. Asimismo, la utilización de la PCR en tiempo real disminuye el riesgo de falsos positivos por contaminaciones. En la actualidad existen diferentes *real time* comerciales que utilizan diferentes químicas para la detección de HHV-1 y HHV-2.

De acuerdo a lo que informan distintos estudios, el diagnóstico por PCR en tiempo real, comparado con el cultivo, produjo aumentos en la detección de HHV-1, -2 en lesiones de piel muy variables, que fueron del 10-20 % hasta el 300 %^{9,26,28}.

Métodos indirectos

La serología para HHV-1 y HHV-2 está indicada en casos precisos y no se utiliza en el diagnóstico de rutina; permite: a) determinar el estado inmune ante HHV-1, -2 para el caso de embarazadas, pretrasplante o tratamiento de quimioterapia; b) resolver el diagnóstico de casos sospechosos mediante la determinación de seroconversión.

Los métodos más utilizados en la serología son la IF indirecta y el EIA. La IF indirecta no permite discriminar entre anticuerpos contra HHV-1 y HHV-2.

Los EIA están diseñados con sustrato de distinto origen. Solo los ELISA que utilizan la glicoproteína G de envoltura de HHV-1 y HHV-2 como sustrato distinguen anticuerpos específicos para cada uno de estos virus. Estas glicoproteínas pueden ser sintéticas o recombinantes. Para el diagnóstico de infección primaria se requiere detectar IgM y/o conversión serológica.

Otros métodos serológicos que se pueden utilizar son el *Western blot*, no disponible comercialmente, y los métodos rápidos llamados *point of care*, que están disponibles solo para HHV-2^{2,7}.

Varicela zóster (*Human varicellovirus* [HHV-3] o VZV)

Tipo de muestras

Como en el caso del HHV-1 y -2, el HHV-3 se puede detectar en las vesículas de las lesiones que produce, tanto en la infección primaria como en el zóster y en otras muestras, entre ellas exudados y lavados respiratorios, biopsias, LCR y líquidos amnióticos. Las muestras de vesículas o exudados se recogen en medio de transporte para virus. El fluido de vesículas es muy conveniente para el cultivo, mientras que el raspado celular obtenido por hisopado enérgico de la base de estas lesiones está particularmente indicado para el diagnóstico directo por IF. Este método es el procedi-

miento de elección y su sensibilidad es mayor que el cultivo, dada la dificultad que tiene este virus para multiplicarse en los cultivos celulares. Incluso las costras se pueden utilizar si se realiza con ellas una impronta con solución salina en un portaobjetos, con el fin de depositar las células sobre este.

Cuando el HHV-3 está implicado en otras patologías que no cursan con lesiones manifiestas, como la afectación del sistema nervioso central, en la infección congénita o en infecciones respiratorias graves en el transcurso de una varicela o inmediatamente después de esta, es importante establecer el diagnóstico. Las muestras de LCR y líquido amniótico se recogen sin medio de transporte y se envían rápidamente al laboratorio^{7,19}.

Métodos de diagnóstico

Aislamiento en cultivo celular

El HHV-3 es un virus muy asociado a los sistemas celulares y que pierde fácilmente viabilidad. Incluso en condiciones óptimas, la sensibilidad del cultivo convencional en tubo no supera el 40-60 %, si lo comparamos con la detección de antígeno por IF. El tiempo de evolución de la lesión afecta negativamente al aislamiento del virus en cultivo (no suele aislarse en muestras obtenidas después de los 5 días desde el inicio del cuadro), al igual que bajo el tratamiento antiviral. No existen muchos sustratos celulares que soporten bien el crecimiento del HHV-3. En general, las células diploides de pulmón embrionario humano, como los fibroblastos MCR-5 y las células A549, dan resultados satisfactorios y pueden obtenerse de fuentes comerciales. La ACP característica no suele aparecer antes de los 4 días de inoculación de los cultivos y la media se sitúa en torno a una semana. El método de cultivo rápido en *shell vial* utiliza anticuerpos monoclonales frente al HHV-3 para detectar los cultivos positivos antes que la ACP sea evidente, permite adelantar el diagnóstico a 2-5 días. Aunque la sensibilidad frente al cultivo tradicional es ligeramente mayor, no supera a la detección directa de antígeno^{7,18,19}.

Tinciones convencionales: prueba de Tzanck

La prueba de Tzanck es la tinción convencional del material celular procedente del raspado de las lesiones, es una prueba rápida y sencilla aplicable a las infecciones mucocutáneas. En caso positivo se observa la presencia de células gigantes multinucleadas, es sensible (hasta el 85 %), pero no permite diferenciar el HHV-3 de los HHV 1 y 2^{7,19}.

Detección directa de antígeno

Constituye en la actualidad el método de elección para las infecciones cutáneas. Además de su sencillez y flexibilidad, la sensibilidad del método puede alcanzar el 90-100 % en las lesiones tempranas. Puede llevarse a cabo mediante IF directa o indirecta. Permite confirmar una sospecha diagnóstica en 1-2 horas, con elevada especificidad: en manos de técnicos entrenados, la especificidad es cercana al 100 %. Si se utilizan anticuerpos monoclonales no hay reactividad

cruzada con los HHV-1 y HHV-2. La detección de antígeno puede ser positiva también cuando las lesiones están más evolucionadas (5-7 días después), aunque el porcentaje de resultados positivos decrece con el tiempo. En estos casos, si la prueba fuese negativa y se requiriese un diagnóstico virológico, habría que recurrir a técnicas más sensibles, como la detección de ácidos nucleicos^{7,9,19}.

Métodos indirectos

La detección de anticuerpos puede aplicarse tanto al diagnóstico de las infecciones activas como para la determinación del estado inmune pretrasplante, en la mujer embarazada y en el personal de salud. La detección de IgM para el diagnóstico de infección primaria es menos sensible que la detección directa de antígeno, que alcanza el 48 %^{7,19,27}. Para la detección de IgG e IgM se pueden utilizar técnicas de IF indirecta y EIA. En pacientes inmunocomprometidos, la respuesta de anticuerpos puede ser pobre y tardía. La detección de IgM puede estar indicando una infección primaria por varicela o una reactivación.

Métodos moleculares

Es la técnica de elección para las infecciones en el SNC. El HHV-3 representa entre el 6 y el 30 % de todos los herpes virus que se aíslan en SNC y es uno de los virus que más frecuentemente se detectan en LCR, en particular en pacientes inmunocomprometidos^{9,13}.

La PCR es mucho más sensible que el aislamiento en cultivo del HHV-3, sobre todo debido a su labilidad, y a que, en ocasiones, la carga viral es muy escasa en determinadas muestras. Actualmente se reconoce su mayor sensibilidad y rapidez diagnóstica en líquidos de vesículas, costras, muestras respiratorias, líquido articular y humor vítreo. Algunos estudios señalan un aumento en la detección del virus en muestras de vesículas desde 71 % a más del 100 % con respecto al cultivo. Existen diferentes diseños de PCR convencional y en tiempo real, artesanales y también comerciales^{8,27,28}.

Citomegalovirus (*Human herpesvirus 5* [HHV-5])

Métodos diagnósticos (tabla 3)

Histopatología

Fue el primer método utilizado para el diagnóstico de HHV-5. En cortes histológicos de tejidos obtenidos por biopsia o autopsia, se pueden observar las características inclusiones (denominadas “en ojo de búho”) mediante tinciones histológicas habituales, aunque la sensibilidad de este método es baja debido a que las lesiones presentan a veces distribución focal.

Estas células con inclusiones pueden observarse en numerosos tejidos, como riñón, pulmón, tracto gastrointestinal, glándulas salivares, y resultan menos frecuentes en cerebro. El empleo de técnicas inmunohistoquímicas permite confirmar los hallazgos.

La citología sobre ciertos tipos de muestras, como lavado broncoalveolar, también permite detectar células con in-

clusiones, aunque la sensibilidad de este método es menor a la del cultivo^{6,7}.

Aislamiento en cultivo celular clásico

El aislamiento en cultivo es un método clásico de diagnóstico. Se puede realizar en tubos que contienen cultivos primarios de fibroblastos humanos, habitualmente de prepucio humano, o en células MRC-5 o WI-38.

Las muestras pueden ser leucocitos de sangre periférica, orina, líquido amniótico, hisopados faríngeos o de cuello uterino, semen, LBA y biopsias.

La ACP se distribuye en forma focal en los cultivos y se presenta como racimos de células redondeadas refringentes, se visualiza generalmente en 1 a 2 semanas de incubación, pero puede demorar hasta 1 mes. Luego se realiza la identificación del aislamiento del HHV-5 por IF con anticuerpos específicos en las células infectadas.

El aislamiento en cultivo es el método de referencia que permite recuperar la cepa viral, lo cual es de importancia en caso de ser necesario el estudio de su sensibilidad a las drogas antivirales.

Algunas desventajas que presenta son su alto costo y complejidad, ya que requiere un laboratorio con la infraestructura necesaria para cultivos y personal entrenado; el prolongado tiempo de espera del resultado -debido a la lenta aparición del ACP, no pueden descartarse los cultivos como negativos hasta los 30 días posinoculación- y la gran labilidad del HHV-5 a temperatura ambiente, por esta razón el transporte al laboratorio debe ser rápido, manteniendo la temperatura de 4 °C, y debe procesarse inmediatamente, para evitar la inactivación del virus^{6,7}.

Aislamiento en cultivo rápido (*shell vial*)

Un avance muy importante en el aislamiento de HHV-5 fue el desarrollo del cultivo rápido o *shell vial*. Este método significó una revolución en el diagnóstico de HHV-5, ya que permite un diagnóstico rápido, a las 24 o 48 h. Los pasos esenciales de este método son los siguientes: a) la inoculación de la muestra en cultivo de fibroblastos crecidos en portaobjetos redondos en el fondo de un tubo; b) la centrifugación de la muestra a baja velocidad sobre las células, para aumentar la adsorción del virus a los fibroblastos; y c) la tinción por IF con anticuerpos monoclonales dirigidos contra los antígenos tempranos (*immediate early antigens*: proteína p72), que el HHV-5 expresa en el núcleo de las células infectadas pocas horas después de la infección y antes de la aparición de la ACP^{6,7}.

Por ello, este procedimiento combina el aislamiento en cultivo con la detección de antígenos por IF. Pueden emplearse las mismas muestras que en el método clásico. Hay que recordar que, al igual que el cultivo convencional, requiere virus viable, por ello el envío de las muestras debe realizarse rápidamente, a fin de evitar la inactivación térmica del virus^{6,7,19}.

Este método no es muy útil para la detección de viremia por su pobre sensibilidad, además se observa efecto tóxico de los leucocitos sobre las células.

En la actualidad, la detección de antígeno temprano se aplica para identificar la infección activa de HHV-5 con gran

Tabla 3 Métodos de diagnóstico de <i>Human herpesvirus 5</i> (HHV-5)			
Métodos	Aplicación	Ventajas	Desventajas
Clásicos			
<i>Histología: inclusiones en forma de ojo de búho</i>	Diagnóstico enfermedad HHV-5 en órgano: LBA, biopsia	Accesible, barato	Baja sensibilidad
<i>Aislamiento viral</i>			
Cultivo clásico en células crecidas en tubo. Observación de ACP	Detección infección activa	Obtención cepa	Resultado lento: 1-4 semanas, baja sensibilidad para viremia. Laboratorios especializados, cultivo de células Viabilidad del virus
Cultivo rápido en células crecidas en <i>shell vials</i> : Detección de antígeno temprano (p72)	Detección de infección activa Diagnóstico de enfermedad en LBA y biopsias	Resultado: 24-48 h	Laboratorios especializados. Baja sensibilidad para viremia. Viabilidad del virus
Métodos rápidos			
<i>Detección de antígeno pp 65 en leucocitos de sangre periférica</i>	Detección de infección activa	Semicuantitativo	Laborioso
	Determinación de terapia preventiva	Resultados: Número de núcleos +/200 000 células	Procesamiento dentro de las 12 h, caso contrario se pierde el antígeno
	Seguimiento de terapia antiviral		Menor sensibilidad y detección más tardía que PCR
Biología molecular			
PCR cualitativa	En sangre: Detección precoz de infección activa en pacientes neutropénicos	Sensibilidad	Por su alta sensibilidad, no discrimina infección activa con enfermedad de infección asintomática
PCR tiempo real	En LCR: Diagnóstico de infección en SNC Detección de infección activa	Cuantitativa	No existe valor de <i>cut off</i> consenso para distintas situaciones diagnósticas
Carga viral	Instaurar terapia preventiva Seguimiento terapia antiviral Identificar pacientes con infección recurrente		Costos Resultados dependientes de reactivo, método extracción, compartimiento, tipo de sondas, <i>primers</i> y gen blanco

valor predictivo de enfermedad en muestras como LBA y biopsias^{6,10}.

Detección de antígenos

La detección directa de antígenos virales por IF en orina, LBA, líquido amniótico o biopsias es un método rápido, pero de sensibilidad baja: menor del 70 % respecto del aislamiento en cultivo, y mucho menor que la de los métodos moleculares¹⁰.

Antigenemia pp65

Este método revolucionó el diagnóstico de HHV-5, ya que la detección de antigenemia pp 65 indica infección activa y se asocia significativamente con enfermedad. Además, permite cuantificar al virus en forma rápida, lo que provee una medida de la intensidad de la infección.

El fundamento del método es la detección del antígeno denominado pp 65 en los leucocitos de sangre periférica. Este antígeno es una fosfoproteína de matriz del HHV-5

(proteína estructural de 65 kDa) que se acumula en el núcleo de los polimorfonucleares y da una imagen muy característica en las tinciones por inmunoperoxidasa o por IF con anticuerpos monoclonales específicos, esta última es la más sensible. Puede ser cualitativa o cuantitativa. Es de procesamiento laborioso, ya que requiere la separación de los leucocitos polimorfonucleares de sangre periférica, su recuento y posterior dilución, para obtener una suspensión con 200 000 células, además de la citocentrifugación y la fijación en un portaobjetos. Luego, se realiza la tinción por IF, la lectura y el recuento del número de células que exhiben el antígeno pp65 en la preparación sobre 200 000 leucocitos.

Los niveles clínicamente relevantes del número de células positivas difieren en las distintas poblaciones de pacientes. Se han establecido distintos valores de corte para el comienzo de la terapia con antivirales; así por ejemplo, en pacientes con trasplantes de riñón, más de 10 células positivas/200 000 células examinadas sugieren la necesidad de la terapia preventiva, mientras que en los pacientes con trasplante de médula ósea, la presencia de más de 1 o 2 células/200 000 células^{6,10,18}.

El transporte de la muestra debe ser rápido y la muestra debe procesarse antes de las 24 h, para evitar la degradación del antígeno. Este método puede aplicarse solamente a muestras de sangre. En los pacientes neutropénicos no siempre es posible obtener la cantidad de células necesarias para una preparación adecuada, por lo que esta técnica puede presentar menor sensibilidad para su seguimiento^{6,7,10,18}. Tiene una sensibilidad mayor que la del cultivo y, además, presenta la ventaja de que puede ser semicuantitativa, por lo que se utiliza no solo para detectar una infección activa e instaurar la terapia preventiva, sino también para el seguimiento del tratamiento. El diagnóstico puede realizarse en 6-8 h, por lo que el resultado estará disponible en el día^{6,7,10,18}.

Métodos moleculares

Detección del ARNm

Una alternativa al uso de métodos cuantitativos es la detección de ARNm de proteínas tempranas o tardías del HHV-5 por la técnica de RT-PCR. Estos transcritos solo se expresan cuando hay infección activa de HHV-5, y de esta manera, se pueden identificar pacientes en riesgo de desarrollar una infección sintomática. Se han puesto a punto ensayos comerciales basados en la técnica conocida como NASBA (*nucleic acid sequence-based amplification*) para la detección de ARNm de proteínas inmediatamente tempranas y la tardía pp 67.

Estos ensayos se han utilizado para la detección de infección activa en sangre y LCR. En general han demostrado menor sensibilidad que otros métodos, pero presentan alta especificidad para el diagnóstico de enfermedad por HHV-5^{6,10,18}.

Detección de ADN viral por PCR cualitativa

Para el diagnóstico de HHV-5, se pueden amplificar distintos fragmentos de genes, entre ellos genes tardíos (UL 83) que codifican la pp 65 (fosfoproteína de matriz), genes tempranos (UL 123) que codifican la p 72 (proteína temprana del

immediate early 1, o IE 1), o también segmentos de genes que codifican la envoltura (UL 55). En todos los casos, el fragmento por amplificar deberá ser altamente conservado y con una baja tasa de mutación.

Para aumentar la sensibilidad, también se ha utilizado PCR que amplifica dos regiones genómicas, de la región temprana y la tardía; esta estrategia permite detectar distintas cepas circulantes. También se puede aumentar la sensibilidad y especificidad del método molecular utilizando formatos de *nested PCR*^{9,10}.

La técnica de PCR cualitativa se ha utilizado con éxito para la detección de ADN de HHV-5 en una amplia variedad de muestras clínicas de pacientes inmunocomprometidos, pacientes con sida y en niños con infección congénita. Sin embargo, el principal inconveniente proviene de su gran sensibilidad, ya que no permite distinguir entre enfermedad activa e infección asintomática o latencia. La viremia por HHV-5 se considera el mejor marcador de enfermedad por HHV-5; diferentes estudios han reportado la detección de ADN de HHV-5 tanto en sangre entera como en leucocitos de sangre periférica, en plasma y en suero por PCR cualitativa.

En el seguimiento de pacientes luego del trasplante, la detección de ADN de HHV-5 en leucocitos de sangre periférica se positiviza muy tempranamente, esto precede en una semana a la detección de antigenemia y al aislamiento en cultivo rápido. Por ello es de gran utilidad para el diagnóstico rápido de infección. Sin embargo, como consecuencia de esta elevada sensibilidad, una vez instaurado el tratamiento con antivirales puede continuar siendo positiva, aun cuando la replicación de HHV-5 haya disminuido o cesado debido al tratamiento antiviral (antigenemia pp 65 y viremia negativas). Por lo tanto, la PCR directa cualitativa no sería útil en el seguimiento de la terapia antiviral y en este caso cobra importancia la determinación de carga viral por PCR cuantitativas o por PCR en tiempo real¹⁰.

La PCR cualitativa es de utilidad en determinados escenarios clínicos, entre ellos, en la detección de HHV-5 en LCR de pacientes con encefalitis o polirradiculomielitis; en orina, líquido amniótico o sangre fetal en las infecciones congénitas; en el humor vítreo o acuoso en pacientes con retinitis, y en la sangre de pacientes con alto riesgo de contraer una infección primaria por HHV-5, como en el caso de los trasplantados receptor negativo y donante positivo, y en pacientes neutropénicos^{10,12,22,24}.

Métodos moleculares cuantitativos. Carga viral

La medición de los niveles de ADN en sangre es necesaria para predecir y diagnosticar enfermedad por HHV-5 y luego realizar el seguimiento del tratamiento antiviral. La carga viral se puede determinar por diferentes ensayos cuantitativos y semicuantitativos artesanales y comerciales.

Se han realizado estudios en los que se compara la carga viral determinada por antigenemia y por diferentes ensayos moleculares cuantitativos, y se observó que estos últimos proveen resultados cuantitativos comparables a los obtenidos por la antigenemia; asimismo, resultan más sensibles y permiten predecir antes la aparición de enfermedad por HHV-5.

Hay diferentes ensayos de carga viral, comerciales y artesanales. Uno de los ensayos comerciales que están aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) es el que utiliza la captura de híbridos (HHV-5 v3.0) de Digene Corporation en su formato cualitativo, y también existe en forma cuantitativa, aunque no está aprobada por la FDA. La PCR en tiempo real es la metodología más utilizada para la determinación de carga viral. Esta metodología combina los procedimientos básicos de la PCR con sondas fluorescentes para la detección del producto amplificado en el mismo tubo o pocillo, y midiendo la fluorescencia emitida a medida que se amplifica el ADN en tiempo real, con cada ciclo de amplificación. Se han utilizado distintos tipos de sistemas de detección del ácido nucleico para cuantificar el ADN de HHV-5: a) SYBR® Green; b) sondas 5' nucleasas (Taqman); c) *molecular beacons*; y d) sondas de hibridación FRET⁹.

Recientemente, la FDA aprobó la determinación de carga viral de HHV-5 en el formato de *real time* del laboratorio Roche (COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test). Este ensayo es trazable con el primer estándar internacional para el ácido nucleico de CMV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) NIBSC 09/162.

Los pacientes trasplantados y los enfermos de sida con infección activa por HHV-5 tienen altos niveles de copias de ADN, y es sabido que un rápido aumento de copias se correlaciona con la presencia de síntomas de enfermedad y la falla del tratamiento. Sin embargo, todavía no se han establecido valores absolutos de copias de ADN (carga viral) que determinen o predigan enfermedad, parece ser más importante monitorear los cambios relativos en los niveles de copias de ADN en muestras seriadas de sangre que los valores absolutos de carga viral^{4,10}.

Las dificultades para determinar un valor de corte que permita identificar pacientes en riesgo de enfermedad surgen de las diferencias que aparecen en la aplicación de los distintos ensayos moleculares, estas diferencias se hacen más evidentes especialmente en los métodos cuantitativos. Las variables que intervienen son la muestra utilizada (sangre entera, plasma, leucocitos), el método de extracción del ácido nucleico, el gen blanco, la secuencia de los *primers*, las sondas que se utilizan para la detección y el estándar para cuantificación utilizado. Los métodos de carga viral que se emplean en la actualidad, tanto artesanales como comerciales, utilizan su propio estándar para la cuantificación. La aplicación del nuevo estándar internacional de HHV-5 (a partir de 2011) permitirá estandarizar los diferentes ensayos cuantitativos y, probablemente, disminuir en parte esas diferencias. Además de estas variables, para establecer los valores de *cut off* se deben considerar las distintas situaciones diagnósticas y el estado de inmunosupresión de las distintas poblaciones de pacientes^{10,14}.

El coeficiente de variación de muchos ensayos de carga viral en las concentraciones cercanas al límite de detección presenta valores que llegan al 30 %. Es por eso que en el seguimiento de pacientes, una diferencia de 0,5 log (o sea, 3 veces el límite) entre dos cargas virales consecutivas podría no representar una diferencia real, sino ser parte de la variabilidad del método. Se considera que una diferencia de 5 veces entre una carga y otra (es decir, 0,7 log) sería más adecuada⁴.

Conclusiones

La detección de antígeno por IF para los distintos virus descritos en este capítulo constituye una metodología rápida, que proporciona un resultado en horas; presenta especificidad adecuada y una sensibilidad variable, que depende del virus en estudio. Es importante conocer sus limitaciones y sus aplicaciones, y recurrir a los métodos moleculares cuando la situación lo requiera.

La aplicación de los ensayos moleculares al diagnóstico viral, en especial la técnica de PCR en tiempo real, tanto en la detección como en la cuantificación, presenta enormes ventajas. Son ensayos de elevada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad, y reducen significativamente el tiempo de detección, lo que permite un tratamiento adecuado del paciente. Además, tienen la posibilidad de ser usados aun cuando la muestra no ha sido bien conservada para aislamiento. La detección en LCR mediante estas técnicas está especialmente indicada en caso de encefalitis, cuando los demás métodos no son efectivos.

Se ha desarrollado una amplia variedad de técnicas moleculares para los diferentes virus, que difieren en diversos aspectos: blancos de amplificación, pares de *primers*, sondas, condiciones de extracción de ácidos nucleicos, de amplificación, controles y estándares cuantificados. Es por eso que los ensayos artesanales deben ser optimizados y validados, y aun cuando se utilicen los comerciales, que ya están estandarizados, estos deben ser validados en cada laboratorio.

Se debe tener en cuenta que algunas muestras (orina o LCR) pueden presentar inhibidores inespecíficos que deben ser eliminados con el método de extracción de ácidos nucleicos elegido; asimismo se requerirá la utilización de controles adecuados.

Una desventaja que influye en la utilización de los métodos moleculares en nuestro medio son los costos de los ensayos, en especial de los comerciales, y la necesidad de equipos y personal especialmente entrenado en técnicas moleculares.

Existen diferentes factores que influyen en la sensibilidad, la especificidad y la utilidad de cada método diagnóstico (tabla 4), estos deben ser considerados a la hora de elegir un método e interpretar los resultados.

Tabla 4 Métodos de diagnóstico viral. Factores que influyen en el desempeño

Método	Sensibilidad y especificidad depende de:
Cultivo viral	Calidad de la muestra y conservación, virus, inactivación del virus, calidad de los cultivos de células, reactivos
Detección directa por IF	Calidad de la muestra, edad del paciente, virus, anticuerpos monoclonales, experiencia del lector, microscopio
Ensayos rápidos	Calidad de la muestra, marca reactivo, época del año, virus
Métodos moleculares	Calidad de la muestra, reactivos, diseño PCR: gen blanco, <i>primers</i> , sondas. Método de extracción de ácido nucleico, control de calidad, estándar para cuantificación

Bibliografía

- Aslanzadeh J, Zheng X, Haijing Li, Tetreault J, Ratkiewicz I, Meng S, Hamilton P, Tang YW. Prospective evaluation of rapid antigen tests for diagnosis of respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections. *J Clin Microbiol*. 2008;46:1682-5.
- Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, Bellizzi A, Barucca V, Chiarini F, Pietropalo V. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virol J*. 2009;6:40-51.
- Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol*. 2008;143:455-67.
- Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in haematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009;113:5711-9.
- Carballal G. Virus Respiratorios. En: Caraball G, Oubiña J, editors. *Virología médica*. Editorial Corpus, Buenos Aires, Argentina, 2013.
- Carballal G, Videla C. Citomegalovirus. En: Caraball G, Oubiña J, editors. *Virología médica*. Editorial Corpus, Buenos Aires, Argentina, 2013.
- Cardona CG, Navarro Ortega D, de Oña Navarro M, Perez Saenz J. Diagnóstico de laboratorio de las infecciones por herpesvirus. En: Cercenado E, Rafael Cantón, editors. *Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica 2005*. (On line) <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia8a.pdf> Consultado 16 de junio de 2012.
- Espy M, Teo R, Ross T, Svien K, Uhl W, Smith T. Diagnosis of varicella-zoster virus infections in the clinical laboratory by light cyler PCR. *J Clin Microbiol*. 2000;38:3187-9.
- Espy M, Uhl J, Sloan L, Buckwalter S, Jones M, E. Vetter E, Yao J, Wengenack N, Rosenblatt J, Cockerill III F, Smith T. Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:165-256.
- Ferreira González A, Caliendo A. Viral infections in transplant patients. En: Debra G, Bagg A, Caliendo A, Kaul K, Van Deerlin V, editors. *Molecular pathology in clinical practice*. Springer Science Business Media, LLC, Nueva York, Estados Unidos de América, 2007, p. 425-35.
- Fox J, Tilley P. Respiratory pathogens. En: Debra G, Bagg A, Caliendo A, Kaul K, Van Deerlin V, editors. *Molecular pathology in clinical practice*. Springer Science Business Media, LLC, Nueva York, Estados Unidos de América, 2007, p. 459-69.
- Ginocchio C. Viral infections of central nervous system. En: Debra G, Bagg A, Caliendo A, Kaul K, Van Deerlin V, editors. *Molecular pathology in clinical practice*. Springer Science Business Media, LLC, Nueva York, Estados Unidos de América, 2007, p. 437-47.
- Ginocchio CC, McAdam A. Current best practices for respiratory virus testing. *J Clin Microbiol*. 2011;49:S44-8.
- Hayden RT, Yan X, Wick MT, Rodríguez A, Xiong X, Ginocchio C, Mitchell MJ, Caliendo AM. Factors contributing to variability of quantitative viral PCR results in proficiency testing samples: a multivariate analysis. *J Clin Microbiol*. 2011;50:337-44.
- Jun K, Woo Y, Sung H, Kim M. Detection of human metapneumovirus by direct antigen test and shell vial culture using immunofluorescent antibody staining. *J Virol Methods*. 2008;152:109-11.
- Kuypers J, Wright N, Ferrenberg J, Huang M, Cent A, Corey L, Mattow R. Comparison of real time PCR assay with fluorescent-antibody assays for diagnosis of respiratory virus infections in children. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2382-8.
- Kuypers J, Campbell A, Guthrie K, Wright N, Englund J, Corey L, Boeckh M. WU and KI polyomaviruses in respiratory samples from allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Emerg Infect Dis*. 2012;19:1580-7.
- Leland D, Ginocchio C. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:49-78.
- Leung J, Harpaz R, Baughman AL, Heath K, Loparev V, Vazquez M, Watson B, Scott Schmid D. Evaluation of laboratory method for diagnosis of varicella. *Clin Infect Dis*. 2010;51:23-32.
- Mahony J, Chong S, Merante F, Yaghoobian J, Sinha T, Lisle C, Janeczko R. Development of a respiratory virus panel (RVP) test for detection of twenty human respiratory viruses using multiplex PCR and a fluid microbead-based assay. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2965-70.
- Mahony J. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:716-47.
- Meyding-Lamadé U, Strank C. Herpesvirus infections of the central nervous system in immunocompromised patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5:279-96.
- Pavia A. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Supl 4):S284-9.
- Razonable R, Paya C, Smith T. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2002;40:746-52.
- Rovida F, Percivalle E, Zavattoni M, Torsellini M, Sarasini A, Campanini G, Paobucci S, Baldanti F, Revello G, Gerna G. Monoclonal antibodies versus reverse transcription-PCR for detection of respiratory viruses in a patient population with respiratory tract infections admitted to hospital. *J Med Virol*. 2005;73:336-47.
- Singh A, Preiksaitus J, Romanoski B. The laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16:92-8.
- Sauerbrei A, Eichorn U, Schacke M, Wutzler P. Laboratory diagnosis of herpes zoster. *J Clin Virol*. 1999;14:31-6.
- Weidmann M, Meyer-König U, Hufert F. Rapid detection of herpes simplex virus and varicella zoster virus infections by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2003;41:1565-8.

SECCIÓN II. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INICIAL Y SECUENCIAL

6. Estratificación del riesgo y manejo del adulto neutropénico febril de bajo riesgo

Patricia Costantini

Introducción

En las últimas décadas se han publicado numerosos trabajos que intentan identificar pacientes neutropénicos febriles (NF) de bajo riesgo, pasibles de recibir una terapia menos agresiva, incluyendo el manejo ambulatorio y el tratamiento oral. El primer problema metodológico con que nos encontramos al analizar la literatura son las diferencias en los criterios de valoración o *end-points*¹⁶. Mientras algunos trabajos identifican pacientes con bajo riesgo de complicaciones y muerte, otros identifican pacientes con bajo riesgo de bacteriemia o con falta de respuesta a los antibióticos (ATB). Si bien muchos factores son similares, independientemente del *end-point*, nos focalizaremos en aquellos trabajos que identifican pacientes con bajo riesgo de presentar complicaciones y muerte, ya que esto nos permitirá seleccionar los pacientes pasibles de recibir diferentes modalidades del tratamiento^{8,11}.

Existen modelos estadísticos como el de Talcott^{26,27}, o más recientes, como el de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*¹⁹ (MASCC) (véase tabla 1), este último con una sensibilidad superior (71 % contra 30 %). El modelo de la MASCC identifica pacientes con bajo riesgo de complicaciones (< 5 %) y mortalidad (< 1 %). Una dificultad con su aplicación es la naturaleza poco clara de uno de sus criterios mayores, la ausencia de síntomas o presencia de síntomas mínimos, basado en cuán enfermo luce el paciente en el momento de la evaluación. Ambos esquemas han sido validados y al aplicarlos a la práctica clínica han surgido problemas, como un alto requerimiento de reinternación con el modelo de Talcott²⁸, o que pocos de los pacientes identificados como de bajo riesgo fueron efectivamente tratados como tales debido a diversas razones médicas con el modelo del MASCC^{3,17}. Estudios más recientes en pacientes con tumores sólidos (TS) o linfomas muestran que un mayor número de pacientes elegibles usando el modelo de MASCC pueden ser tratados en forma segura usando ATB orales^{2,13}. Recientemente, Paesmans *et al.*²¹ demostraron que el hecho de incorporar al modelo factores que podrían predecir bacteriemia no mejora su valor predictivo.

En cuanto a los modelos clínicos, hay criterios utilizados en casi todos los trabajos, como ausencia de inestabilidad hemodinámica, alteración de la conciencia, o de la función hepática o renal, intolerancia oral, embarazo y alergia a los ATB elegidos. Otros criterios son aplicados solo por algunos autores e incluyen tipo de enfermedad oncológica, dura-

Tabla 1 Puntuación del score de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) (no aplica a menores de 16 años)

Puntuación máxima: 26	
Punto de corte: 21 (S = 71 %, E = 48 %, VPP = 94 %)	
Condición	Puntaje
Gravedad de la enfermedad: leve o ausente*	5
Sin hipotensión	5
Sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido u oncohematológico sin IFI	4
Sin deshidratación	3
Gravedad de la enfermedad: moderada*	3
Ambulatorio	3
Menor de 60 años	2

* Se evalúa una sola vez. La gravedad de la enfermedad es valorada según escala visual de 1 a 9, y en referencia a la pregunta formulada al ingreso: ¿cuán enfermo se ve el paciente?: nada: 1-2; leve: 3-4; moderado: 5; grave: 6-7; moribundo: 8-9.

ción esperada de la neutropenia menor de 7 días y ausencia de determinados focos de mal pronóstico, como neumonía, abdominal, piel y partes blandas y catéter^{7,16,18,24,31}.

En una serie de 757 pacientes de bajo riesgo, el 58 % de los episodios correspondieron a fiebre de origen desconocido, 21 % a infecciones clínicamente documentadas y 21 % a aquellas bacteriológicamente documentadas; la mitad de estas últimas debidas a cocos gram positivos (CGP) y el resto, a bacilos gram negativos (BGN) e infecciones polimicrobianas.

Por lo tanto, estos pacientes requerirán un esquema de tratamiento antibiótico de amplio espectro¹⁵.

Evaluación del riesgo

En función de la experiencia local^{5,6} y la revisión de la literatura^{9,10}, recomendamos para la selección de pacientes de bajo riesgo la utilización del modelo del MASCC (B), seleccionando pacientes ambulatorios con 21 o más puntos, que

además reúnan los siguientes criterios clínicos: buena tolerancia oral, ausencia de focos de mal pronóstico (neumonía, abdominal, piel y partes blandas, perianal y catéter), ausencia de alteración de la función hepática (definida esta última por valores de transaminasas 5 veces mayores que los normales) o renal (*clearance* de creatinina menor de 30 ml/minuto), o de otras comorbilidades, y neutropenia esperada menor de 7 días (B). Los pacientes que reciben o han recibido tratamiento de inducción contra leucemia mieloide aguda (LMA), o que se encuentren internados al momento de presentar neutropenia febril, se consideran de alto riesgo.

Tratamiento de pacientes de bajo riesgo

Vidal y colaboradores³¹ publicaron un metanálisis que demuestra que el tratamiento oral es efectivo y seguro, y que no presenta diferencias en el éxito ni en la mortalidad comparado con el tratamiento endovenoso. En algunas series que incluyeron pacientes oncohematológicos adultos, estos tuvieron mayor incidencia de falla y necesidad de reinternación, pero no mayor mortalidad. El esquema más utilizado es la combinación de ciprofloxacina 500 mg cada 8-12 horas y amoxicilina-ácido clavulánico 1 g cada 8-12 horas (A). El efecto adverso más común es la intolerancia gastrointestinal, con una incidencia reportada de entre 10 % y 16 %. Las nuevas quinolonas son promisorias, pero no han sido extensamente estudiadas aún^{2,4,23,25}.

En caso de alergia a beta lactámicos, se puede utilizar ciprofloxacina más una de las siguientes opciones: clindamicina 600 mg cada 8 horas, azitromicina 500 mg/día o doxiciclina 100 mg cada 12 horas^{9,13,20}. Otra alternativa es la monoterapia con moxifloxacina 400 mg/día o levofloxacina 750 mg/día²⁰ (C).

Esta estrategia está contraindicada si el paciente ha recibido profilaxis con quinolonas.

Internado o ambulatorio

Si bien hay pocos trabajos aleatorizados y la mayoría comprende un pequeño número de pacientes, casi todos los estudios incluyen el manejo ambulatorio luego de un período variable de observación en el hospital. Carstensen y Sorensen¹ publicaron una extensa y minuciosa revisión en la cual analizan diez trabajos que totalizan 1125 pacientes, 841 de los cuales fueron manejados en forma ambulatoria, sin diferencias en el éxito ni en la mortalidad respecto del grupo que permaneció internado. Teuffel *et al.*³⁰ publicaron un metanálisis de los trabajos aleatorizados que incluyeron tanto pacientes pediátricos como adultos, y arribaron a idénticas conclusiones. A pesar de las limitaciones debido a la heterogeneidad de los estudios analizados, se considera que la experiencia es suficiente para recomendar el manejo ambulatorio de pacientes de bajo riesgo cuidadosamente seleccionados y adecuadamente controlados.

El manejo ambulatorio ofrece varias ventajas. Los pacientes pueden recuperarse en un entorno físicamente y psicológicamente más confortable. Se eliminan potenciales riesgos asociados a la internación y se mejora la calidad de

vida de los pacientes. Varios estudios han demostrado, además, que tanto con la modalidad de tratamiento oral como endovenoso ambulatorio hay una considerable reducción de costos, de alrededor del 50 %^{7,12,29}.

Además de los criterios de selección mencionados previamente, para el manejo ambulatorio del paciente se deben considerar los siguientes criterios adicionales: a) contar con un centro con infraestructura y personal capacitado para el manejo de estos pacientes; b) observación del paciente en el hospital las primeras 4 a 48 horas; c) aceptación por parte del paciente y el grupo familiar; d) consideración de las condiciones socioeconómicas del paciente, que deben incluir ayuda familiar las 24 horas, teléfono y movilidad vehicular; y e) domicilio del paciente a menos de 90 minutos del centro asistencial. Al momento de la externación, se deberá entregar al paciente la provisión de ATB e indicaciones escritas, que incluyan la abundante hidratación oral y pautas de alarma⁹ (C).

Seguimiento del paciente

El seguimiento del paciente deberá constar de los siguientes pasos:

- Reevaluación en el centro asistencial cada 48 horas
- Realización de examen físico y de laboratorio
- Evaluación de cultivos, respuesta y toxicidad

En presencia de las siguientes situaciones se deberá rotar a medicación parenteral e internar al paciente:

- Intolerancia a la medicación oral
- Persistencia de la fiebre al 3.^{er}/5.^o día
- Deterioro clínico/progresión de la infección
- Aislamiento de gérmenes resistentes
- Complicaciones clínicas

Duración del tratamiento

- Sin foco: 5 a 7 días, con recuperación de neutrófilos y 48 h de apirexia.
- Con foco y/o documentación microbiológica: suspender antibióticos luego de la recuperación de neutrófilos y la desaparición de todos los signos y síntomas de infección, de acuerdo a criterio clínico, en general, 10 a 14 días¹⁰.

Conclusiones

Existen diversas modalidades de tratamiento para los pacientes NF categorizados como de bajo riesgo, tales como inicio endovenoso con monoterapia²² y pasaje precoz a la vía oral, la que resulta más segura para centros con menor experiencia con esta modalidad terapéutica; oral internado, para pacientes que no reúnen las condiciones para su externación; ambulatorio endovenoso, para centros con hospital de día y pacientes con catéter venoso central; y ambulatorio oral. Debemos seleccionar aquel que se adecue a cada paciente y cada centro en particular^{14,24}.

Bibliografía

1. Carstensen M, Sorensen JV. Outpatient management of febrile neutropenia: time to revise the present treatment strategy. *J Support Oncol*. 2008;5:199-208.
2. Chamilos G, Bamias A, Efstathiou E, Zorzou PM, Kastiris E, Kostis E, Papadimitriou C, Dimopoulos MA. Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral monofloxacin. *Cancer*. 2005;103:2629-35.
3. Cheriff H, Johansson M, Bjorkholm, Kalin M. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2006;91:215-22.
4. Cooper MR, Duran CR, Beaulac MT, Steinberg M. Single-agent broad spectrum fluoroquinolones for the outpatient treatment of low-risk febrile neutropenia. *Ann Pharmacother*. 2011;45:1094-102.
5. Costantini P, Salgueira C, Palazzo E, Rubio A, Cabalar M. Risk factors associated with complications and death in febrile neutropenia. 10.th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host, 1998, Resúmen 008, Davos, Suiza.
6. Costantini P, Cerchietti L, Cabalar M, Cicco J. Oral therapy for low risk febrile neutropenic cancer patients: results from a single center in Argentina. 11.th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host, 2000, Resúmen 028, Halifax, Nova Scotia, Canadá.
7. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, Avritscher EB, Shi YC, Ensor J, Bekele BN, Gralla RJ, Talcott JA, Rolston K. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 2008;26:606-11.
8. Escalante CP, Weisser M A, Manzullo E, Benjamin R, Rivera E, Lam T, Ho V, Valdres R, Lee EL, Badrina N, Fernandez S, DeJesus Y, Rolston K. Outcomes of treatments pathways in outpatients of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004;12:657-62.
9. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer MN, Langstone AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Practical Guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31:794-810.
10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JH, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of the antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:56-93.
11. Freifeld A, McNabb J, Anderson J, Ullrich FA. Low-risk patients with fever and neutropenia during chemotherapy: current clinical practice patterns. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Resúmen 8089. *J Clin Oncol*. 2004;22:Supl14.
12. Hendricks AM, Loggers ET, Talcott JA. Costs of home versus inpatient treatment for fever and neutropenia: analysis of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:3984-9.
13. Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumors and lymphomas using the multinational association for supportive care cancer risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer*. 2008;16:485-91.
14. Innes H, Marshall E. Outpatient therapy for febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:294-8.
15. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, Frisbee-Hume S, Rolston KV. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer*. 2005;104:422-6.
16. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2006;42:533-40.
17. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, Lalami Y, Aoun M, Barette M. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol*. 2006;24:4129-34.
18. Klastersky J, Paesmans M. Risk-adapted strategy for the management of febrile neutropenia in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007;15:477-82.
19. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Bayer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18:3038-51.
20. Lyman G, Rolston KV. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2010;6:149-52.
21. Paesmans M, Klastersky J, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, Ferrant A, Rapoport B, Rolston K, Ameye L. Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter? *Support Care Cancer*. 2011;19:1001-8.
22. Paul M, Soares-Wieser K, Leibovici L. β -lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1111-9.
23. Rolston KV, Frisbee-Hume SE, Patel S, Manzullo EF, Benjamin RS. Oral moxifloxacin for outpatient treatment of low-risk febrile neutropenic patients. *Support Care Cancer*. 2010;18:89-94.
24. Rubenstein EB, Rolston KV. Risk-adjusted management of the febrile neutropenic cancer patient. En: Rolston KV, Rubenstein E, editors. *Textbook of febrile neutropenia*. London, Martin Dunitz Ltd., 2001, p.167-88.
25. Sebban C, Dussart S, Fuhrmann C, Ghesquieres H, Rodrigues I, Geoffrois L, Debaux Y, Lancry L, Chvetzoff G, Bachelot T, Chelghoum M, Biron P. Oral moxifloxacin or intravenous ceftriaxone for the treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients suitable for early hospital discharge. *Support Care Cancer*. 2008;16:1017-23.
26. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988;148:2561-8.
27. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992;10:316-22.
28. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on validated prediction rule. *J Clin Oncol*. 1994;12:107-14.
29. Teuffel O, Amir E, Alibhai SM, Beyene J, Sung L. Cost effectiveness of outpatient treatment for febrile neutropenia in adult cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;104:1377-83.
30. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM, Beyene J, Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2011;22:2358-65.
31. Vidal L, Paul M, Ben dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:29-37.

7. Estratificación del riesgo y manejo del niño neutropénico febril de bajo riesgo

Silvina Neyro

Introducción

Las complicaciones infecciosas representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en los niños con patología oncológica⁹.

De acuerdo al Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), entre los años 2000 y 2008 se diagnosticaron 11 445 casos de cáncer en niños menores de 15 años en Argentina, lo que corresponde a una tasa anual de incidencia en el país de aproximadamente 124 casos por cada 1 000 000 de niños de esa edad. En este período, el número de casos nuevos registrados por el ROHA, tanto en el país como en la mayoría de las provincias, se ha mantenido estable²¹ (entre 100 y 147 casos/millón de niños menores de 15 años).

Si bien el número neto de pacientes oncológicos pediátricos no ha sufrido modificaciones de importancia en los últimos años, su sobrevida se ha visto francamente mejorada en función de nuevos tratamientos, avances en las medidas de soporte y cuidados del paciente neutropénico febril (NF).

En los niños con cáncer, la inmunosupresión provocada tanto por la patología de base como por el tratamiento al que se exponen (quimioterapia, radioterapia, corticoterapia), sumada al desafío de diferentes variables (internaciones frecuentes y prolongadas, procedimientos invasivos, posibilidad de colonización con gérmenes multirresistentes intranosocomiales y uso de profilaxis antimicrobiana, entre otras), genera una mayor vulnerabilidad frente a enfermedades infecciosas.

La neutropenia es una complicación frecuente y tanto su profundidad como su duración se relacionan directamente con un mayor riesgo de infección, y con una mayor gravedad de esta^{2,20}.

Estas infecciones no solo producen una significativa morbilidad, poniendo en riesgo la vida del paciente o, en ocasiones, simplemente retrasando los tiempos óptimos para la administración de los esquemas citostáticos (lo cual puede influir en el resultado final del tratamiento de la enfermedad de base); sino que además generan altos costos de hospitalización.

La categorización de los niños neutropénicos febriles según el riesgo permite ofrecer al grupo clasificado como “de bajo riesgo” alternativas terapéuticas seguras y eficaces, que implican el pasaje precoz del tratamiento parenteral a la vía oral, el acortamiento de los tiempos de tratamiento a través de la suspensión temprana de antibióticos, y la posibilidad de manejo ambulatorio.

Definiciones

Neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN; suma de neutrófilos en cayado y neutrófilos segmentados) $\leq 500/\text{mm}^3$, o $\leq 1000/\text{mm}^3$ cuando se predice una caída a menos de 500 PMN/ mm^3 dentro de las siguientes 48 horas^{7,17}.

Clasificación

- Neutropenia profunda: $< 100/\text{mm}^3$.
- Neutropenia prolongada: duración de la neutropenia por un período mayor de 7 días.
- Neutropenia funcional: presencia de neutrófilos circulantes con funcionalidad defectuosa. Estos pacientes deben ser considerados neutropénicos, a pesar de presentar recuentos normales o elevados en el estudio hematológico de sangre periférica^{7,17} (ej.: debut leucémico).

Fiebre

Único registro de temperatura axilar mayor de 38,5 °C, o dos registros mayores de 38 °C (con una separación entre ambos de al menos una hora), en el lapso de las últimas 12 horas^{7,17}. No se recomienda el uso de temperatura rectal, dado que puede precipitar bacteriemia en pacientes con mucositis, hemorroides o fisuras anales. Los episodios de neutropenia febril en pacientes oncológicos deben ser considerados una urgencia infectológica.

Epidemiología

La mayoría de los cuadros infecciosos en pacientes NF son causados por la microbiota endógena del paciente, dado que en el contexto de la inmunosupresión y el compromiso de ciertas barreras de defensa naturales (piel, mucosas, etc.), estos agentes pueden tornarse patógenos. El segundo lugar en frecuencia corresponde a las infecciones de adquisición intrahospitalaria. Sin embargo, solo en aproximadamente el 25 % de los episodios de neutropenia febril se identifica al patógeno causal.

Los agentes más frecuentemente involucrados son las bacterias⁸ (60 % de los casos). Las infecciones bacterianas suelen ocurrir en estadios tempranos de la neutropenia²⁰. Entre el 15 y el 25 % de los niños con neutropenia febril presentarán bacteriemia, especialmente si se encuentran

bajo una neutropenia profunda o prolongada; y otro porcentaje similar (20-30 %) evidenciará infecciones bacterianas focales⁷.

La epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes NF ha sufrido modificaciones en las últimas décadas. Esto puede relacionarse con los nuevos tratamientos quimioterápicos utilizados³ (que generan mayor compromiso de mucosas); la mayor intensidad, frecuencia y duración de los episodios de neutropenia; la mayor presión de selección generada por el uso de profilaxis antimicrobiana; los esquemas terapéuticos más efectivos contra gérmenes gram negativos; el mayor uso de procedimientos invasivos (ej.: catéteres venosos centrales, especialmente de larga permanencia); y los tiempos más prolongados de internación^{7,20}. Como consecuencia, a partir de la década de los noventa se comenzó a evidenciar un resurgimiento de las infecciones causadas por cocos gram positivos^{7,33} (CGP), con disminución en la frecuencia de enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores (BGNNF).

En la actualidad, y de acuerdo a la serie y los centros considerados, predominan las infecciones por gérmenes gram positivos, los que pueden ocasionar el 45 al 70 % de las infecciones documentadas, la mayoría de ellas son bacteriemias^{8,12,20,29}.

En los últimos años, se ha hecho necesario considerar también la emergencia de gérmenes habituales con cambios en los patrones de resistencia antimicrobiana (enterococo resistente a vancomicina [ERV], grupo estreptococos viridans [GEV] con resistencia a β -lactámicos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [SARM], bacilos gram negativos productores de β -lactamasas de espectro extendido o de carbapenemasas), que pueden afectar a pacientes NF^{5,13,19}.

Cabe destacar que existen amplias diferencias institucionales en cuanto a la prevalencia de estos microorganismos, con patrones de resistencia diferentes. Por tal motivo es importante mantener la vigilancia epidemiológica en forma estricta, tanto de los gérmenes aislados como de sus patrones de sensibilidad. Solo el conocimiento de la microbiología local llevará a utilizar un tratamiento empírico racional y acorde con la realidad de cada institución.

También se ha observado un leve aumento en la frecuencia de las infecciones fúngicas en niños con neutropenia febril^{17,32,34}. Estas ocurren generalmente como complicaciones tardías del episodio de neutropenia febril, y deberán considerarse en caso de neutropenia profunda y persistencia de la fiebre luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado. Suelen presentarse como infecciones secundarias, y menos del 5 % se expresan como el cuadro de inicio en un niño con neutropenia y fiebre.

En el 80-90 % de los casos son producidas por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., el primero de estos agentes es el patógeno fúngico más frecuente.

Se describe como grupo de mayor riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas a los pacientes con leucemias mieloides agudas (LMA) y los trasplantados de células hematopoyéticas²³ (TCH).

Es importante remarcar que en los últimos años se ha reportado el surgimiento de *Candida no albicans* resistente a azoles (ej.: *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*); así como de infecciones producidas por

hongos emergentes (ej.: Zygomycetes, *Fusarium* spp., entre otros), muchas veces resistentes a antifúngicos de uso habitual^{32,34}.

Las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* prevalecen en niños con diagnóstico de leucemia que no reciben profilaxis y en aquellos que se encuentran bajo terapias antilinfocitarias^{4,6}.

Categorización del paciente neutropénico febril

Al final de la década de los 60, Bodey *et al.* establecieron la existencia de un aumento significativo en la incidencia de infecciones graves en relación con la magnitud y la duración de la neutropenia². Desde ese entonces y en forma consensuada, se estableció la administración empírica de antibióticos de amplio espectro en forma precoz (antes de realizar el diagnóstico clínico o microbiológico de la infección), al reconocer que un niño neutropénico puede cursar una infección grave manifestada únicamente por la presencia de la fiebre; premisa que sigue vigente en la actualidad y que llevó a un descenso en la mortalidad de estos pacientes.

Hacia los años ochenta, Talcott *et al.* demostraron que no todos los episodios de neutropenia febril tienen la misma gravedad ni conllevan igual mortalidad, y que los pacientes NF representan un grupo heterogéneo de enfermos que evolucionan de manera diferente, de acuerdo a las características de sus patologías de base y de las complicaciones asociadas^{6,24,29,30}.

Posteriormente, se han producido avances significativos en la categorización del riesgo de pacientes con neutropenia febril. Se utilizaron diferentes variables para medir este riesgo, las más analizadas fueron bacteriemia, infecciones bacterianas graves y mortalidad^{1,14-16,30}. Varios estudios han demostrado que existen diversos factores desde el punto de vista clínico y de los exámenes complementarios que permiten predecir el riesgo anteriormente mencionado. Estos factores deben definirse y analizarse al ingreso del paciente NF. Según describen diversas publicaciones^{1,6,12,24,28-30}, algunos de ellos son los siguientes.

Neutropenia

La profundidad y la duración de la neutropenia tienen relación directa con la incidencia de infecciones^{2,22}. Se deberá tener en cuenta el tipo de enfermedad de base, su estadio y la quimioterapia recibida. Una expectativa prolongada de neutropenia (mayor de 7-10 días) establece mayor riesgo²², así como un RAN menor de 100/mm³ o un recuento de monocitos menor de 100/mm³ (A).

Foco clínico de infección

La presencia de un foco clínico de infección puede sugerir mayor riesgo de mortalidad. Las infecciones de piel y partes blandas de la zona de la cara, boca, catéter y periné son las más predictoras de mortalidad. Es en este tipo de infecciones donde participan en su génesis bacilos gram negativos (BGN), incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* (A). La presen-

cia de compromiso enteral o respiratorio también es considerada un factor de alto riesgo.

Comorbilidad asociada

La asociación de complicaciones no infecciosas en niños que presentan NF aumenta en forma significativa la mortalidad, especialmente cuando no remiten con un tratamiento adecuado. Dentro de las comorbilidades más frecuentemente descritas se encuentran: sangrados incoercibles, trastornos metabólicos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trastornos del sensorio, insuficiencia cardíaca, distrés respiratorio, hipertensión arterial e hipertensión endocraneana (A).

Bacteriemia

Como fue señalado antes, entre un 15 % y un 25 % de los niños NF tendrán hemocultivos positivos. Este factor ha sido señalado por varios autores como un elemento marcador de riesgo (A).

Exámenes complementarios

La neutropenia profunda y la plaquetopenia menor de 50 000/mm³ representan factores predictores de riesgo de infección y muerte señalados por diversos autores. Un valor de proteína C reactiva sérica mayor de 90 mg/l o interleuquina 8 (IL8) > 300 pg/ml se correlaciona en forma estadísticamente significativa con mayor incidencia de infecciones bacterianas severas^{17,26,27} (A).

Otros factores

La adquisición del episodio en forma intranosocomial, la edad menor de un año y la recaída del episodio de neutropenia febril son factores de alto riesgo que deben ser considerados.

En la tabla 1 se brinda un resumen de los criterios que deben analizarse al ingreso en los niños con neutropenia febril, para categorizar el riesgo que presenta el paciente.

La categorización en grupos de riesgo ha permitido implementar estrategias terapéuticas racionales y, a su vez,

Tabla 1 Factores de riesgo de bacteriemia, infección bacteriana grave y/o mortalidad al ingreso

Criterios	Factores de riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
Criterios onco-hematológicos	Enfermedad de base	Controlada/en remisión	No controlada: • inducción • recaída • segundo tumor • segunda línea de tratamiento • compromiso medular • enfermedad genética asociada
	RAN/monocitos	≤ 100/mm ³	< 100/mm ³
	Recuento de plaquetas	≤ 50 000/mm ³	< 50 000/mm ³
	PCR/IL8	< 90 mg/l/< 300 pg/ml	> 90 mg/l/> 300 pg/ml
	Última quimioterapia	Alejada (> 10 días)	Reciente (< 7 días)
	Expectativa de neutropenia	< 7 días de duración	> 7 días de duración
Criterios clínicos	Edad	> 1 año	< 1 año
	Estado general	Bueno	Malo
		Hemodinámicamente compensado	Hemodinámicamente inestable
	Foco clínico	Ausencia de: • mucositis grave • gingivitis necrotizante • celulitis de cara o pericatéter • compromiso perianal • enteritis/tiflitis • neumopatía/distrés respiratorio • sepsis	Presencia de: • mucositis grave • gingivitis necrotizante • celulitis de cara o pericatéter • compromiso perianal • enteritis/tiflitis • neumopatía/ distrés respiratorio • sepsis
	Comorbilidades	No	Sí
	Inicio del episodio	Extranosocomial	Intranosocomial

más selectivas y conservadoras para los pacientes de bajo riesgo, con importantes beneficios, como la opción de alta precoz y tratamiento vía oral.

Manejo terapéutico del paciente neutropénico febril de bajo riesgo

Los pacientes NF deben recibir un tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, bactericida, de baja toxicidad y de bajo costo, que debe ser administrado en forma precoz, ya que las infecciones en este grupo de pacientes progresan con rapidez y pueden ocasionarles la muerte.

Habitualmente la selección del esquema de tratamiento antibiótico (ATB) inicial es empírica; se debe tener en cuenta la categorización de riesgo del paciente y la situación epidemiológica de la institución donde es atendido el niño.

Se han ensayado diferentes esquemas antibióticos en este tipo de pacientes. La combinación de un β -lactámico con un aminoglucósido es aún la más utilizada, sin embargo, no existe ningún esquema antibiótico que pueda ser recomendado para ser utilizado en forma inequívoca en todos los pacientes neutropénicos febriles.

Paciente de bajo riesgo. Tratamiento empírico inicial.

En los episodios de bajo riesgo se recomienda el uso de ceftriaxona (75-100 mg/kg/día EV cada 24 h), con amicacina (15 mg/kg/día cada 24 h) o sin esta, como tratamiento empírico inicial (TEI) (fig. 1).

No se recomienda el uso empírico de cefalosporinas o penicilinas con acción antipseudomonal, ya que el riesgo de padecer una infección por *Pseudomonas aeruginosa* en este marco es extremadamente bajo^{1,6,11,14,16-18,24,30,31} (menor de 5 %) (A).

Puede contemplarse como alternativa el uso de una cefalosporina de cuarta generación como cefepime, en monoterapia. No se recomienda el uso de carbapenems.

En principio, todos deberán recibir el tratamiento empírico inicial en forma parenteral, independientemente del manejo internado o en forma ambulatoria del paciente NF.

El tratamiento de inicio oral y ambulatorio es una modalidad posible, descrita y estudiada, que requiere para su implementación centros de alta complejidad, con estructura y posibilidad de seguimiento adecuado, y que por el momento no constituye una recomendación ante el episodio de neutropenia febril.

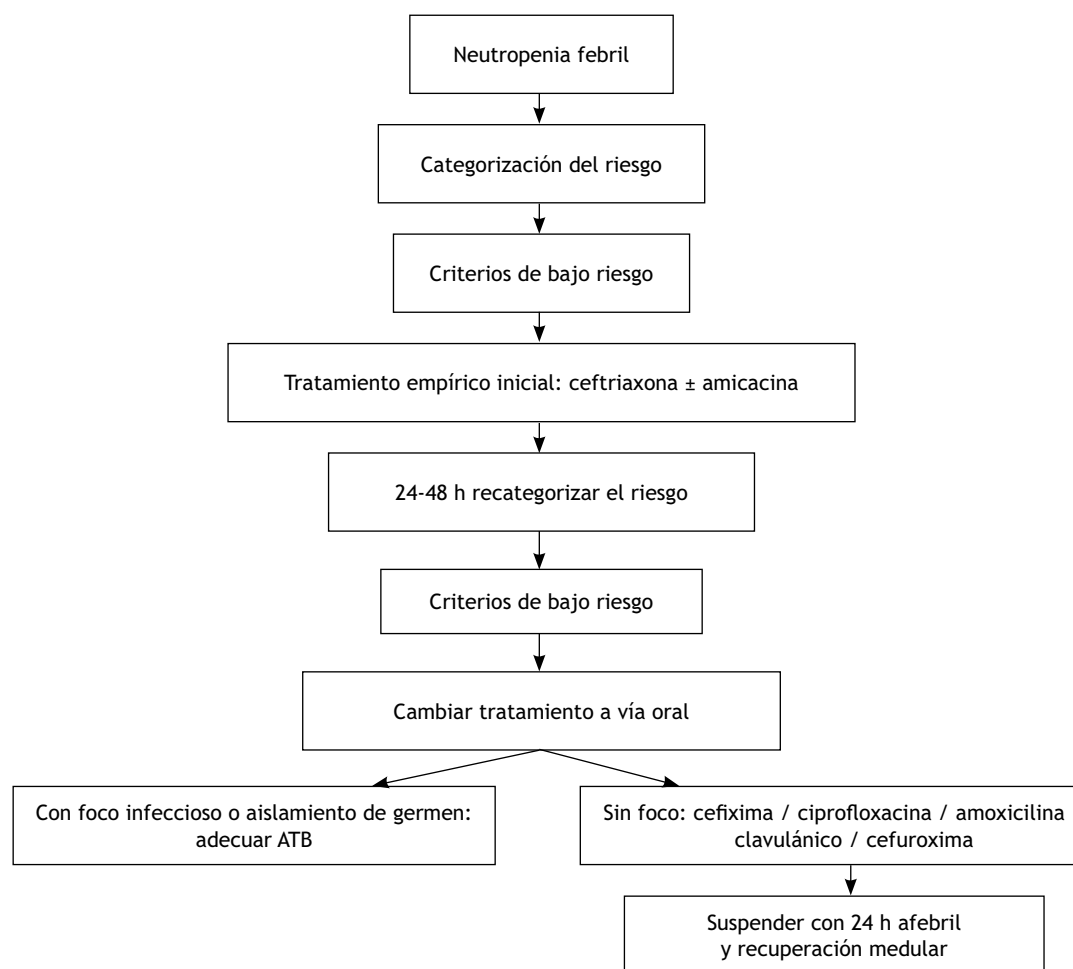


Figura 1 Manejo terapéutico del paciente neutropénico febril de bajo riesgo.

Tabla 2 Reevaluación de los factores de riesgo (a las 48-72 h de evolución)

Criterios	Factores de Riesgo	Bajo Riesgo	Alto Riesgo
Criterios clínicos	Persistencia de la fiebre	No	Sí
	Foco clínico de ingreso	Controlado	No controlado
	Aparición de foco clínico de riesgo (ver tabla 1)	No	Sí
	Aparición de comorbilidad	No	Sí
Criterios de laboratorio	Hemocultivos	Negativos	Positivos
	Evidencia de recuperación medular (RAN o linfomonocitos)	Sí	No
	Proteína C reactiva	En descenso	Aumentada

Paciente de bajo riesgo. Seguimiento

Los pacientes clasificados al inicio como de de bajo riesgo deben revalorarse a las 24-48 h de haber comenzado el tratamiento parenteral, con el fin de reconfirmar su categorización^{6,7,17,27} (tabla 2 y fig. 1). De persistir con criterios de bajo riesgo, se podrá evaluar la posibilidad de continuar tratamiento con antimicrobianos orales^{10,18,25} (A).

Estudios prospectivos y aleatorizados llevados a cabo en nuestro país han mostrado que estas terapias secuenciales realizadas en niños NF de bajo riesgo, al ser realizadas en forma exclusivamente ambulatoria, tienen eficacia y seguridad comparable a la modalidad de manejo hospitalario, con un éxito terapéutico superior al 95 % y mejor evolución psicológica y emocional del niño. Es importante considerar que para la realización de este tipo de tratamiento, se debe contar con una infraestructura apropiada para la atención ambulatoria de pacientes con cáncer y se debe categorizar apropiadamente al paciente y su familia antes de indicar el tratamiento^{18,27} (ej.: evaluar cercanía al hospital, medio de transporte adecuado o disponibilidad de teléfono para su contacto).

Los antibióticos ensayados en pediatría para administración oral son los siguientes: cefixima 8 mg/kg/día cada 12 h, ciprofloxacina 20-30 mg/kg/día cada 12 h, acetil-cefuroxima 30-50 mg/kg/día cada 12 h, amoxicilina-clavulánico 50-100 mg/kg/día cada 8-12 h^{6,17,18,24,25} (A).

Duración del tratamiento

La duración total del tratamiento ATB se definirá de acuerdo a la situación de cada paciente en particular:

- Los niños de bajo riesgo *con foco clínico de infección documentado y controlado* recibirán tratamiento adecuado al foco infeccioso o al aislamiento microbiológico.
- En niños de bajo riesgo en los que *no se haya constatado foco infeccioso ni aislamiento de germen* se tomará en cuenta el estado clínico del paciente, la evolución de la curva térmica y la evidencia de recuperación medular para definir la duración del tratamiento. Se recomienda mantener el tratamiento hasta que permanezcan 24 h afebriles y logren una curva de RAN en ascenso^{10,18,25} (más de 100/mm³) (B).

Todos los niños NF seguirán siendo evaluados diariamente hasta que su episodio haya terminado, esto es cuando su recuento de RAN sea mayor de 500/mm³ o bien cuando haya finalizado el tratamiento antibiótico (B).

Agradecimiento

Dra. Noemí Rivas.

Bibliografía

1. Ammann RA, Hirt A, Ridolfi Luthy A, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:61-7.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64:328-40.
3. Bodey GP, Rolston KV. Management of fever in neutropenic patients. *J Infect Chemother*. 2001;7:1-9.
4. Bollée G, Sarfati C, Thiéry G, Bergeron A, de Miranda S, Menotti J, de Castro N, Tazi A, Schlemmer B, Azoulay E. Clinical picture of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. *Chest*. 2007;132:1305-10.
5. Bradley SJ. Control of glycopeptide resistant enterococci in an oncology unit. *Pharmacotherapy*. 2000;20:S203-12.
6. Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108:e47-e70.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:427-31.
8. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:623-9.
9. Klastersky J, Zinner SH, Calandra T, Gaya H, Glauser MP, Meunier F, Rossi M, Schimpff SC, Tattersall M, Viscoli C. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: lessons from four EORTC trials. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988;24 Supl 1:S35-45.
10. Lehnbecher, T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hkim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur A, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach WJ, Villarroel M, Zaoutis T, Sung L. Guideline for the

- management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30:4427-38.
11. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 1996;14:929-4.
12. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet*. 2002;359:723-52.
13. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Díaz VM. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gramnegative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:775-81.
14. Paganini H. Diez pautas básicas para el manejo del paciente oncológico con neutropenia y fiebre. *Arch Arg Pediatr*. 1999;97:116-23.
15. Paganini H, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier RG, Ensink G, Vrátnica C, Flynn L, Iacono M, Zubizarreta P; Febrile Neutropenia Study Group. A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer*. 2007;109:2572-9.
16. Paganini H, Bologna R, Debbag R, Casimir L, Gomez S, Rosanova M, Scopinaro M. Fever and neutropenia in children with cancer in one pediatric hospital in Argentina. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15:1-9.
17. Paganini H, Santolaya ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chilena Infectol*. 2011;28 Supl 9:S10-38.
18. Paganini H, Sarkis C, De Martino M, Zubizarreta PA, Casimir L, Fernández C, Armada AA, Rodríguez-Brieschke MT, Debbag R. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer*. 2000;88:2848-52.
19. Paganini H, Staffolani V, Zubizarreta P, Casimir L, Lopardo H, Luppino V. Viridans streptococci bacteraemia in children with fever and neutropenia: a case-control study of predisposing factors. *Eur J Cancer*. 2003;39:1284-9.
20. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Supl 1:S25-31.
21. Registro Oncopediátrico Argentino. Resultados 2000-2008. Fundación Kaleidos. Buenos Aires. [On-line] http://www.fundacionkaleidos.org/O_Roha_publicaciones.html. Consultado junio de 2012.
22. Rolston KV. Prediction of neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16:113-5.
23. Rüping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs*. 2008;68:1941-62.
24. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Cumsille MA, O'Ryan ML, Payá E, Salgado C, Silva P, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalizations of children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol*. 2001;19:3415-21.
25. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Cumsille MA, O'Ryan ML, Payá E, Salgado C, Silva P, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalizations of children with cancer, fever and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol*. 2004;22:3784-9.
26. Santolaya ME, Cofré J, Beresi V. C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1994;18:589-95.
27. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R, Braun S, Bronfman L, Ferrés M, Flores C, García P, Letelier LM, Puga B, Salgado C, Thompson L, Tordecilla J, Zubieta M. Consenso de manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22 Supl 2:S79-113.
28. Santolaya ME, Villarroel M, Avedaño LF, Cofré J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 1997;25:92-7.
29. Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D, de la Barra D, Avilés CL, Becker A, Salgado C, Silva P, Topelberg S, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M, Aedo S, Santolaya ME. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004-2009. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29:156-62.
30. Talcott JA. Outpatient management of febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Ag*. 2000;16:169-71.
31. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988;148:2561-8.
32. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:1071-8.
33. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:1103-10.
34. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Prasad PA, Chu JH, Walsh TJ. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:723-7.

8. Tratamiento empírico inicial en pacientes adultos de alto riesgo

Graciela Guerrini, Anibal Calmaggi y Claudia Salgueira

La neutropenia ha sido reconocida por décadas como el principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia. El paciente neutropénico debe recibir rápidamente un tratamiento antibiótico empírico cuando comienza con fiebre. El mismo principio es aplicable a los pacientes neutropénicos afebriles con síntomas o signos de infección¹⁷.

El retraso en el tratamiento antimicrobiano en aquellos pacientes que presentan una infección grave se asocia a una elevada mortalidad. Esta mortalidad puede evitarse con una terapia empírica precoz^{1,2,29,31,44,67}.

Este principio se fundamenta en la rápida progresión de la infección que pueden presentar estos pacientes, y en la imposibilidad de distinguir en forma confiable los pacientes que presentan infecciones bacterianas de aquellos que presentan fiebre de otro origen, ya que en la actualidad no contamos con pruebas rápidas, sensibles y específicas que permitan hacer un diagnóstico diferencial de las causas de fiebre^{43,54,55}.

A partir de estudios vinculados con neutropenia y fiebre en pacientes con cáncer, se ha comunicado una mortalidad que va del 5 % al 37,5 %, con aumento de la cifra en proporción directa con el número de comorbilidades, complicaciones y necesidad de admisión en la unidad de cuidados intensivos^{21,30,36,49,58}.

Como ya se mencionó, en la práctica clínica se utilizan definiciones de neutropenia y fiebre consensuadas previamente, a partir de las cuales se toma la decisión clínica de iniciar un tratamiento antibiótico empírico.

Consideraciones generales

- No existe ningún régimen antibiótico que pueda recomendarse para ser aplicado en forma inequívoca en todos los pacientes neutropénicos febriles.
- A pesar de que se dispone de numerosos estudios clínicos realizados desde los años setenta, los resultados no son comparables debido a la falta de uniformidad en las definiciones y a las variaciones en los patrones de resistencia bacteriana a lo largo de los años y en los criterios de evaluación de respuesta.
- Si bien hay consenso en que existen varios regímenes antimicrobianos efectivos y seguros para el tratamiento de los episodios de neutropenia y fiebre, la selección cuidadosa de los antimicrobianos sobre la base de los patrones microbiológicos locales puede optimizar la eficacia manteniendo la seguridad y minimizando los costos. Esta decisión, tomada a partir de la microbiología local, es la más importante a la hora de seleccionar un esquema empírico inicial y sus modificaciones posteriores²⁸.
- La selección del esquema antimicrobiano debe considerar los focos clínicos de infección (tabla 1).

Factores que deben considerarse en la selección de un tratamiento inicial

Los factores que intervienen en la elección del tratamiento antibiótico inicial se detallan a continuación¹:

- Valoración del riesgo individual de infección grave o de evolución desfavorable.
- Sitio corporal probable o documentado de infección.
- Patógenos potenciales locales más frecuentes, incluyendo microorganismos de difícil tratamiento.
- Patrones de sensibilidad de los patógenos locales.
- Actividad antimicrobiana específica de los antibióticos (ATB).
- Evidencia de inestabilidad clínica (ej.: hipotensión arterial, disfunción orgánica).
- Tratamiento ATB previo (incluyendo profilaxis antibiótica).
- Presencia de disfunciones orgánicas preexistentes.
- Antecedentes de alergia a los ATB.

Se recomienda realizar una evaluación inicial con el objetivo de predecir la probabilidad de que un paciente neutropénico con cáncer desarrolle complicaciones serias o que tenga una evolución desfavorable durante un episodio febril. Esta evaluación es de utilidad para determinar si el paciente puede recibir en forma segura tratamiento antibiótico fuera del hospital o antibióticos por vía oral, o requiere la internación y la administración de antibióticos por vía intravenosa (véase capítulo 7: Estratificación del riesgo y manejo del niño neutropénico febril de bajo riesgo).

Evaluación del riesgo individual de infección grave o evolución desfavorable

Pacientes de alto riesgo

Se considera que el paciente tiene alto riesgo de presentar complicaciones y mayor mortalidad ante la presencia de cualquiera de los siguientes factores^{17,27,39,40,49,59}:

- Paciente ya internado al inicio de la fiebre
- Neutropenia prolongada: RAN < 100/mm³ durante 7 o más días
- Comorbilidad significativa dada por:
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Mucositis oral o intestinal que interfiere con la deglución o causa diarrea grave
 - Otros síntomas gastrointestinales incluyendo dolor abdominal, náuseas o vómitos
 - Cambio del estado mental o neurológico
 - Infección del catéter vascular

Tabla 1 Hallazgos clínicos y microbiológicos y selección de antimicrobianos		
Hallazgo clínico	Microorganismos de sospecha	Alternativas antibióticas
Dolor abdominal	BGN y anaerobios, <i>C. difficile</i> (realizar test diagnóstico en materia fecal) Raramente <i>Candida</i> spp.	Piperacilina-tazobactama, imipinem y meropenem tienen actividad antianaeróbica. Si se utiliza cefepima, agregar metronidazol IV. Ante sospecha o diagnóstico de <i>C. difficile</i> , metronidazol oral (evaluar gravedad)
Infección perianal	BGN y anaerobios	Utilizar esquema con actividad antianaeróbica (ídem anterior)
Diarrea	<i>C. difficile</i> (realizar test diagnóstico en materia fecal)	Metronidazol oral (evaluar gravedad)
Neumonía (se consideran neumonías asociadas al cuidado de la salud)	Neumococo, BGN	Esquemas convencionales (excepto ceftacídima)
	Microorganismos atípicos	Considerar agregar macrólidos o fluoroquinolonas
	<i>P. jirovecii</i>	Considerar agregar TMS
	SARM	Considerar agregado de vancomicina según forma clínica (ver texto) y epidemiología local
Nuevo infiltrado, imagen pulmonar sin recuperación de PMNN	Infecciones fúngicas, microorganismos multirresistentes, etiología no infecciosa	Procedimiento diagnóstico. Agregado de antifúngicos. Considerar cambio de esquema antimicrobiano de acuerdo a cuadro clínico y patrones de resistencia antimicrobiana locales
Celulitis, infecciones de herida, infección asociada a catéter	CGP	Vancomicina
Sinusitis inicial	Gérmenes comunes	Cubierto por el TEI
Sinusitis tardía/antecedente de neutropenia prolongada/lesiones necróticas en paladar o nariz	Infección fúngica	TC
Dolor retroesternal (esofagitis)	<i>Candida</i> spp., HSV- 1, -2 y raramente HHV-5	Consulta con ORL para toma de muestras y tratamiento quirúrgico
		Agregado de antifúngicos
		Fluconazol (si no recibe profilaxis)
Hemocultivos positivos para BGN	Enterobacterias, <i>Pseudomonas</i> spp., en algunos centros: no fermentadores	Aciclovir
		Ante la falta de mejoría en 48-72 h, realizar procedimiento diagnóstico
Hemocultivos positivos para CGP	ECN	β-lactámicos o carbapenem más aminoglucósido o ciprofloxacina. La segunda droga puede ser suspendida de acuerdo a tipificación, sensibilidad y evolución clínica. Considerar esquemas dirigidos a multirresistentes de acuerdo a exposición previa y patrones locales de resistencia
		Agregar vancomicina o linezolid de acuerdo a exposición previa y patrones locales de resistencia
		SARM
	Enterococo	

- Infiltrado pulmonar nuevo o hipoxemia o enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Otra infección complicada al inicio
- Evidencia de anormalidad hepática (definida por valores de transaminasas que superan en más de 5 veces a los valores normales) e insuficiencia renal (definida por un *clearance* de creatinina plasmática menor de 30 ml/min)
- Neoplasia progresiva o no controlada
- *Score* MASCC < 21
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénicas

Estrategias terapéuticas en pacientes de alto riesgo

Existen varias estrategias para el inicio del tratamiento empírico en el manejo del paciente neutropénico con fiebre, todas ellas basadas en los resultados de estudios controlados y aleatorizados con un gran número de pacientes. Las opciones de tratamiento son las siguientes:

- Monoterapia (A)
- Tratamiento combinado (A)
- Monoterapia o tratamiento combinado, con la adición de vancomicina

Elección de la estrategia terapéutica

Es específica de cada centro, y se deben considerar varios aspectos:

- Características de la población de pacientes del centro: tumores sólidos, oncohematología, trasplante de células hematopoyéticas progenitoras
- Análisis de patrones microbiológicos locales: prevalencia de microorganismos, patrones de resistencia
- Experiencia institucional e individual
- Costos

Monoterapia

Numerosos estudios demuestran que no existen diferencias significativas de mortalidad y falla terapéutica entre la monoterapia y el tratamiento combinado con aminoglucósidos para el tratamiento empírico de neutropenia y fiebre (NF) en casos no complicados, aun con bacteriemia documentada^{7,11,20,25,42,46,48,50,53,56,65} (A).

Drogas recomendadas

Las drogas recomendadas para monoterapia son las indicadas en la tabla 2.

Limitación actual de la utilidad de la ceftacídima como monoterapia

La ceftacídima actualmente es utilizada en muy pocos centros como monoterapia. *Es una recomendación de esta Comisión que no sea incluida en el tratamiento empírico inicial del paciente neutropénico febril.*

Este cambio ha sido generado por múltiples motivos:

- Varios de los estudios iniciales de ceftacídima empírica no tuvieron en cuenta la adición de vancomicina a ceftacídima como tratamiento combinado. Considerar la combinación de glucopéptidos y β -lactámicos como monoterapia es un sesgo metodológico que oscurece la ventaja de la

Tabla 2 Dosis recomendada de antimicrobianos

Antibiótico	Dosis recomendada
Cefepima*	2 g cada 8-12 h
Imipenem	0,5 g cada 6 h
Meropenem	1 g cada 8 h
Piperacilina/Tazobactama	4,5 g cada 6 h

* Existen estudios que alertan sobre una mayor mortalidad y daño neurológico en pacientes neutropénicos tratados con cefepima. Esto fue desestimado en 2009 por un estudio de la FDA, aunque se siguen publicando editoriales acerca del tema^{18,37,70}.

superior cobertura para gram positivos provista por otros antimicrobianos de amplio espectro¹⁵.

- Muchos estudios con ceftacídima se efectuaron antes de la emergencia de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) como un problema significativo de resistencia, lo que ha disminuido ostensiblemente la utilidad de la ceftacídima como monoterapia. Esto se ha evidenciado en estudios clínicos^{13,16,22}.
- La CIM de ceftacídima frente a cocos gram positivos (CGP) es elevada¹⁹.

Tratamiento combinado con aminoglucósidos

Se señalan a continuación las posibles ventajas del tratamiento combinado^{2,3,30,53,63}:

- Actividad sinérgica potencial frente a ciertos bacilos gram negativos (BGN), aun con resistencia. El uso empírico de la combinación de aminoglucósidos y un β -lactámico en los pacientes con sospecha de BGN resistentes es recomendada por la *European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL) con nivel de evidencia CIII (<http://www.ebmt.org>).
- Los aminoglucósidos activos son fuertemente bactericidas, aunque esta propiedad no se ha demostrado en los pacientes neutropénicos febriles.

Desventajas^{6,23,32,62}

1. Falta de evidencia suficiente a favor o en contra de la combinación para garantizar una mejor sobrevida frente a monoterapia en bacteriemias complicadas (elevada resistencia antimicrobiana, bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*).

2. Nefrotoxicidad/ototoxicidad de los aminoglucósidos
Factores para considerar a favor de su elección:

- Patrones microbiológicos locales (prevalencia/resistencia).
- Tratamiento antibiótico previo.
- Infecciones complicadas, incluyendo neumonía y enterocolitis neutropénica³⁰.
- Severidad de la infección evidenciada por hipotensión o *shock*²⁸.

A pesar de no haber suficiente evidencia del impacto sobre la mortalidad con el uso de esquemas de tratamiento

antimicrobiano combinado, la emergencia de bacilos gram negativos multirresistentes ha hecho reconsiderar el uso de la terapia combinada en ciertos contextos clínicos y epidemiológicos, con el fin de lograr un esquema antibiótico de mejor actividad antimicrobiana hasta contar con la bacteriología y evolución clínica del paciente²¹.

Si se elige el uso de terapia combinada empírica, se deberá considerar la suspensión del aminoglucósido ante la ausencia de documentación de BGN de difícil tratamiento. No es necesario mantener el aminoglucósido en las bacteriemias no complicadas por enterobacterias.

El uso de otras combinaciones serán consideradas en otra sección de este capítulo.

Según recomienda el *National Institute for Health and Care Excellence* (<http://www.nice.org.uk>), para el *paciente neutropénico que no reúne las características antes mencionadas, la elección de tratamiento empírico inicial (TEI) es la monoterapia*.

Opciones de tratamiento combinado

Aminoglucósido^a + piperacilina/tazobactama (A)

Aminoglucósido^a + cefepima (A)

Aminoglucósido^a + imipenem (A)

Aminoglucósido^a + meropenem (A)

Ciprofloxacina^b + piperacilina/tazobactama

^a Tanto la amikacina como la gentamicina deben ser utilizadas en una dosis única diaria^{33,57}.

^b No puede ser utilizada si el paciente ha recibido profilaxis con fluoroquinolonas⁵ (A).

Se transcribe la recomendación de la Comisión:

- En el paciente neutropénico de alto riesgo, se debe iniciar tratamiento empírico con monoterapia utilizando piperacilina-tazobactama, cefepima o carbapenems, excepto que existan contraindicaciones de origen microbiológico local.
- El tratamiento combinado con aminoglucósidos debe iniciarse solo cuando existen indicaciones de acuerdo a la microbiología local, infecciones clínicamente documentadas de presentación severa y sepsis grave.

Indicaciones de vancomicina en el tratamiento empírico

La administración de vancomicina en el tratamiento empírico inicial (o su adición posterior) debe limitarse a indicaciones específicas para disminuir el riesgo de emergencia de bacterias resistentes, especialmente enterococo y *Staphylococcus aureus* (<http://www.ebmt.org>).

El agregado de vancomicina no ha demostrado influir en la duración de la fiebre ni la mortalidad global en pacientes con neutropenia y fiebre^{8,38,68}.

En instituciones con alta frecuencia de infecciones por grupo estreptococos viridans (GEV), la vancomicina puede incorporarse en el tratamiento inicial en algunos pacientes de alto riesgo, pero debe ser discontinuada a las 24-48 horas si no hay documentación microbiológica. En pacientes con infecciones por GEV, la mortalidad puede ser mayor si

el paciente no recibe inicialmente vancomicina, debido a que 10 a 25 % de los aislamientos tienen sensibilidad disminuida a la penicilina^{14,24,64} (CIM = 0,12 µg/ml).

Cabe aclarar que con cefepima, piperacilina/tazobactama y carbapenems se logra una excelente cobertura frente a GEV. Esto permitiría, en ausencia de hipotensión o distrés respiratorio, evitar el uso de vancomicina ante la sospecha de bacteriemia debida a GEV. El uso de vancomicina empírica en el paciente con sospecha de sepsis o con síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado a GEV quedaría limitado a instituciones con documentación de GEV resistente por CIM a penicilina y cefalosporinas de tercera generación, ya que el trabajo que muestra mayor sobrevida con el uso de vancomicina incluye, en su mayoría, esquemas empíricos iniciales con ceftacídima⁶⁴.

Indicaciones de vancomicina

- Infección grave asociada a catéter venoso central (CVC) clínicamente aparente (ej.: catéter malfunctionante, infección de trayecto subcutáneo, escalofríos o fiebre luego de uso del catéter), o infección de piel y partes blandas.
- Hipotensión o *shock* séptico en ausencia de identificación de un patógeno.
- Neumonía grave documentada por hipoxia o infiltrados pulmonares extensos, o si se sospecha *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).
- Colonización previa por SARM.
- Identificación de CGP en hemocultivos.

Existe menor peso de evidencia disponible en relación con el uso de teicoplanina.

Reevaluar a las 48-72 h la continuidad del tratamiento con vancomicina. Considerar su suspensión si no se identifica un patógeno gram positivo resistente.

Consideraciones actuales en el tratamiento empírico inicial y sus modificaciones posteriores en la era de la resistencia antibiótica

Existe escasa evidencia sobre el uso de los antimicrobianos para el tratamiento de microorganismos resistentes; asimismo, no está bien estudiado cuál es el método para optimizar la exposición a drogas en el huésped oncohematológico (farmacocinética, farmacodinamia y PK/PD).

Varios estudios evidencian que la falta de cobertura contra patógenos resistentes, incluyendo las bacterias productoras de BLEE, afecta negativamente la evolución en forma independiente y significativa en los pacientes oncohematológicos^{12,41,47,60}.

Recientemente se ha publicado la presentación de la *European Conference on Infections in Leukemia* 2011 (ECIL-4), donde se plantea un abordaje diferente en el esquema empírico inicial en la era de la resistencia antibiótica (<http://www.ebmt.org>).

Así, se han enumerado los siguientes factores de riesgo para infección por microorganismos multirresistentes:

- Exposición previa a ATB de amplio espectro, especialmente cefalosporinas de tercera generación
- Gravedad de la enfermedad
- Infección nosocomial
- Hospitalización prolongada
- Catéter vesical
- Edad avanzada
- Internación en unidad de cuidados intensivos

A partir de la presencia o no de estos factores de riesgo de multirresistencia se proponen dos estrategias de tratamiento empírico inicial:

1. **Escalación:** régimen inicial antibacteriano dirigido a las bacterias más frecuentes, incluyendo *P. aeruginosa* y enterobacterias. No contempla microorganismos productores de BLEE, carbapenemasas ni otros BGN no fermentadores. De acuerdo a la evolución del paciente y a los hallazgos microbiológicos, se realiza la “escalación” a un régimen más amplio.

2. **Descalación:** régimen inicial antibacteriano de muy amplio espectro, que considera la cobertura contra bacterias multirresistentes (productoras de BLEE, carbapenemasas, CGP resistentes). De acuerdo a la evolución del paciente y a los hallazgos microbiológicos se realiza la descalación a un régimen de menor espectro.

Tanto una como otra modalidad tiene ventajas y desventajas, y no han sido validadas formalmente (tabla 3).

Cualquiera de los dos abordajes elegidos exige la reevaluación crítica del esquema a las 48-72 h. En el paciente que persiste febril pero se encuentra estable, se puede aguardar hasta el quinto día para realizar modificaciones, mientras se realizan otros estudios que orienten a identificar la causa de la fiebre persistente, como cultivos, determinación de galactomananos, tomografía computada pul-

monar. En cambio, en el paciente que persiste febril luego de las 48-72 h y que presenta inestabilidad clínica, se debe considerar realizar los mismos estudios junto a un cambio en el esquema antimicrobiano.

Junto a estas estrategias se sugiere el uso de esquemas cortos de tratamiento en el paciente estable con respuesta clínica y microbiológica, con el fin de reducir la exposición a antibióticos de amplio espectro⁶⁶. En el paciente sin foco, estable y afebril con neutropenia, podría suspenderse el esquema empírico inicial luego de permanecer afebril por más de 48 h.

En los pacientes con infección clínicamente o microbiológicamente documentada, el esquema elegido podrá suspenderse ante el control del foco y erradicación microbiológica, con estabilidad clínica durante 7 días, con al menos 4 días de ausencia de fiebre. Estas nuevas modalidades de manejo exigen un seguimiento estricto del paciente, con el fin de detectar la emergencia tanto de complicaciones bacterianas como micóticas.

La estrategia de descalación solo debería implementarse en los centros donde se documentan regularmente patógenos multirresistentes al comienzo de la neutropenia y fiebre, en aquellos pacientes con factores individuales para infección por patógenos resistentes y que inician el episodio de neutropenia febril con una presentación complicada. Cuando se elige esta modalidad de manejo inicial, esta debe realizarse junto a un estricto programa de control de infecciones.

En las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de 2010, se sugiere que en pacientes con hemocultivos positivos, con sospecha de infección por microorganismos resistentes o inestables (B), podrán realizarse modificaciones empíricas hasta disponer de resultados definitivos. Los factores de riesgo para el desarrollo de resistencia antimicrobiana incluyen la infección o colonización previa con ERV, SARV, BGN productores de BLEE o carbapenemasas y el tratamiento en un hospital con alta endemicidad de estos microorganismos.

Tabla 3 Características de la estrategia de descalación y escalación

	Descalación	Escalación
Ventajas	Probabilidad de cubrir las primeras 48 h antes de contar con los resultados de los cultivos	Evita el uso precoz de ATB de amplio espectro Menor costo y selección de resistencia
Desventajas	Uso innecesario de ATB de amplio espectro Elevado riesgo de desarrollo de resistencia Difícilmente se interrumpe un esquema exitoso rápidamente	Peor pronóstico por falla del TEI

1. Datos previos de infección, colonización o endemicidad local:

- SARM: Considerar adición temprana de vancomicina, linezolid o daptomicina (B), de acuerdo a la CIM de la vancomicina.
- ERV: Considerar adición temprana de linezolid o daptomicina (B).
- BLEE: Considerar el uso temprano de un carbapenem (B).
- Carbapenemasas: Considerar el uso temprano de colistina o tigeciclina (C), habitualmente en esquemas combinados.

2. Modificaciones sobre la base de datos clínicos o microbiológicos parciales:

- Adición de vancomicina o linezolid por cuadro de celulitis o neumonía grave. Esta recomendación surge ante la emergencia de SARM de la comunidad y su impacto potencial en el huésped inmunocomprometido. En la Argentina, el neumococo resistente a penicilina no modifica la selección de los esquemas empíricos en la actualidad.
- Agregado de aminoglucósido y cambio del β -lactámico a un carbapenem por neumonía o hemocultivos con bacilos gram negativos.

3. Tratamientos sugeridos para situaciones con documentación de bacterias resistentes:

Este tratamiento deberá acordarse con el médico infectólogo, basándose en pruebas de sensibilidad, con determinación de las CIM. En estos casos se deben seleccionar drogas con actividad específica (ej.: TMS contra *Stenotrophomonas maltophilia*) así como antibióticos de espectro reducido, y privilegiar el uso de penicilinas y penicilinas asociadas a inhibidores de β -lactamasas sobre cefalosporinas y carbapenems, si la actividad *in vitro* es similar.

3.1. Tratamiento contra bacterias resistentes a glucopéptidos

Como ocurre con la vancomicina, los nuevos agentes con actividad contra microorganismos gram positivos, como linezolid, quinupristina-dalfopristina, tigeciclina, telavancina o daptomicina, no han probado tener un rol principal en el esquema empírico inicial.

En un estudio retrospectivo se determinó la incidencia de infecciones en pacientes neutropénicos de alto riesgo colonizados por ERV⁵². El 38 % de los pacientes colonizados desarrollaron infección por ERV (20/53), la bacteriemia fue la infección más frecuente. Se describieron resultados similares en un análisis prospectivo de una cohorte de trasplante de células hematopoyéticas (TCH), donde se documentó una elevada mortalidad⁶⁹. Estos datos no pudieron ser reproducidos en otro centro de nuestro país en un estudio prospectivo observacional (Guerrini y colaboradores, datos no publicados). En ese estudio se documentó bacteriemia en el 1,5 % de los colonizados.

En esta situación podrá utilizarse linezolid, daptomicina o tigeciclina, teniendo en cuenta algunos riesgos asociados al empleo de estas drogas. Algunos de ellos son la supresión de la médula ósea y la emergencia de enterococo resistente a linezolid, artralgias graves con el uso de quinopristina-dalfopristina^{26,34}.

La daptomicina no debe ser usada en caso de neumonía, ya que se inactiva en presencia del surfactante pulmonar^{9,51}.

La tigeciclina (B) tiene bajos niveles en sangre, existe una limitada experiencia con ERV, no es activa frente a *P. aeruginosa* y se dispone de escasa información sobre uso en NF. En cuanto a su seguridad, se ha emitido una comunicación en la FDA relacionada con neumonías, donde se ha reportado un aumento del riesgo de muerte con tigeciclina comparada con otros antibióticos utilizados para tratar infecciones similares, especialmente neumonía asociada a la ventilación mecánica¹⁰.

Por estas razones, estos antimicrobianos deben ser empleados para el tratamiento dirigido o solo ante pacientes colonizados de alto riesgo.

3.2. Tratamiento contra bacilos gram negativos resistentes a β -lactámicos y carbapenems

Las infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE se asocian con una mayor mortalidad, tanto en el huésped neutropénico como en el no neutropénico con cáncer^{12,13,22,61}.

Por otra parte, la bacteriemia debida a BGN productores de carbapenemasas ha generado controversias respecto de su manejo, ya que sería necesario el tratamiento combinado para modificar la sobrevida del paciente^{45,60}.

La combinación de un antimicrobiano activo *in vitro*, como tigeciclina o colistina, junto al carbapenem estaría asociada a una mejor sobrevida en las bacteriemias debidas a cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas.

Es así que se sugiere (B) que algunos antibióticos deberían ser combinados con otros antibióticos activos *in vitro*. En el caso de BGN productores de carbapenemasas, puede utilizarse el carbapenem a dosis altas, aun con CIM elevada. Estas combinaciones podrían basarse en el uso del antimicrobiano junto a tigeciclina, colistina, fosfomicina, rifampicina o un aminoglucósido. Muchas veces debe recurrirse a varias combinaciones debido a la presencia de multirresistencia. Estos esquemas solo deben ser evaluados en conjunto con el infectólogo de la institución, y el apoyo del laboratorio de microbiología.

La dosis de colistina en pacientes con infecciones graves se ha revisado recientemente, surge de allí la recomendación de emplear dosis de carga y mantenimiento mayores que las utilizadas habitualmente⁴.

El tiempo de infusión y la dosis de betalactámicos y carbapenems deberían ser modificados³⁵.

La indicación de antimicrobianos de uso infrecuente, además de no contar con suficiente evidencia en relación con su eficacia, conlleva la potencial consecuencia del daño colateral determinado por la emergencia de resistencia, infecciones por *Clostridium difficile*, infecciones fúngicas, aumento de la mortalidad y costos.

Con el fin de reducir la emergencia de microorganismos resistentes y optimizar el uso de antimicrobianos en centros oncohematológicos se deberá trabajar en los siguientes puntos:

- Limitar el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro en las salas de oncohematología y unidades de TCH.
- Utilizar los antimicrobianos en dosis y duración adecuadas.
- Individualizar la dosis en el paciente crítico. Ej.: dosis de carga y mantenimiento de vancomicina y colistina.
- Monitoreo de fármacos con el uso de vancomicina y aminoglucósidos.
- Evaluar interacciones y toxicidad de las combinaciones de fármacos.
- Considerar el uso de infusiones prolongadas o continuas en fármacos con mecanismos de acción tiempo-dependientes.
- Conocer la prevalencia de microorganismos y su perfil de resistencia antibiótica en cada institución.
- Vigilar el impacto de la profilaxis antibiótica sobre la microbiología institucional a través de la vigilancia de colonización por microorganismos resistentes, de acuerdo con normas establecidas por la institución.
- Vigilar el consumo de antimicrobianos.
- Trabajo colaborativo entre los servicios de Farmacia, Control de Infecciones, Infectología, Microbiología y Hematología.

- Implementar principios básicos de control de infecciones en pacientes oncohematológicos (véase capítulo 18: Recomendaciones generales).
- Reforzar las medidas de aislamiento estándar y, en particular, para ciertos microorganismos como SARM, ERV y BGN productores de carbapenemasas, donde es necesario el aislamiento de contacto.
- Lavado de manos.
- Realizar cohortes.
- Mantenimiento, limpieza y ventilación adecuada de las habitaciones y de la institución.
- Seguir normas, en caso de construcción o de remodelaciones edilicias.
- Elaborar normas institucionales para la prescripción de antimicrobianos basadas en datos locales.

Conclusiones

Al igual que hace más de cuatro décadas, continúa siendo imprescindible el inicio temprano del tratamiento antibiótico empírico y apropiado.

Los microorganismos causantes de las infecciones en el neutropénico febril no han variado sustancialmente, sino que se producen variaciones en su incidencia, con un creciente desarrollo de resistencia antimicrobiana.

Esto nos obliga a centrar la discusión en la vigilancia microbiológica, en el control de infecciones y en la selección del mejor esquema empírico local y global.

Bibliografía

1. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, Garzon R, Greene JN, Greer JP, Ito JI, Karp JE, Kaul DR, King E, Mackler E, Marr KA, Montoya JG, Morris-Engemann A, Pappas PG, Rolston K, Segal B, Seo SK, Swaminathan S, Naganuma M, Shead DA. Prevention and treatment of cancer related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:1412-45.
2. Bassetti M. Strategies for management of difficult to treat Gram-negative infections: focus on *Pseudomonas aeruginosa*. *Infez Med*. 2007;15 Supl 2:S20-6.
3. Bassetti M, Righi E, Viscoli C. *Pseudomonas aeruginosa* serious infections: mono or combination antimicrobial therapy? *Curr Med Chem*. 2008;15:517-22.
4. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, Zhao M, Lee H, Nation RL, Li J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:213-23.
5. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, Samonis G, Christodoulou C, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1146-56.
6. Bodi M, Garnacho J. *Pseudomonas aeruginosa*: combined treatment vs. monotherapy. *Med Intensiva*. 2007;31:83-7.
7. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdière M, Schwazer AP, Segal BH, Seymour JF, Szer J, Sanche S. A Randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2006;43:447-59.
8. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, Engelhard D, Marchetti O, Akan H, Skoutelis A, Korten V, Vandercam M, Gaya H, Padmos A, Klastersky J, Zinner S, Glauser MP, Calandra T, Viscoli C; International antimicrobial therapy group of the European Organization for Research Treatment of Cancer. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis*. 2003;37:382-9.
9. Chafartari AM, Hachem R, Mulanovich V, Chemaly RF, Adachi J, Jacobson K, Jiang Y, Raad I. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36:182-6.
10. Chemaly RF, Hanmod SS, Jiang Y, Rathod DB, Mulanovich V, Adachi JA, Rolston KV, Raad II, Hachem RY. Tigecycline use in cancer patients with serious infections: a report on 110 cases from a single institution. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:211-20.
11. Cherif H, Bjorkholm M, Engvall P, Johansson P, Ljungman P, Hast R, Kalin M. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:593-600.
12. Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek R, Hatahet D, Chaudhry K, Pogue JM, Rahbar H, Chen T, Truong T, Rodriguez V, Ellsworth J, Bernabela L, Bhargava A, Yousuf A, Alangaden G, Kaye KS. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:3936-42.
13. Dhillon RHP, Clark J. ESBIs: A clear and present danger? *Crit Care Res Pract*. 2012;62:51-70.
14. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis*. 1992;14:1201-07.
15. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis*. 1997;25:247-59.
16. Falagas ME, Tansarli GS, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Konstantinos Z. Impact of antibiotic MIC on infection outcome in patients with susceptible gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis Vardakas. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4214-22.
17. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:427-31.
18. Freifeld AG, Sepkowitz K. Cefepime and death: reality to the rescue. *Clin Infect Dis*. 2010;51:390-1.
19. Fritsche TR, Sader HS, Jones RS. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum β -lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;47:435-40.
20. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:231-42.
21. Glasmacher A, Von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Prentice A. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:17-23.

22. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Cisnal M, Duarte R, Arnan M, Marin M, Carratala J, Gudiol F. Bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:333-41.
23. Hajkowicz KM, Post JJ. Does aminoglycoside therapy cause significant acute kidney injury in febrile neutropenia? *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:78-81.
24. Han XY, Kamana M, Rolston KV. Viridans streptococci isolated by culture from blood of cancer patients: clinical and microbiologic analysis of 50 cases. *J Clin Microbiol.* 2006;44:160-5.
25. Johnson MP, Ramphol R. β -lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis.* 1990;162:981-3.
26. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2006;42:597-607.
27. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18:3038-51.
28. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: A critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2011;78:185-94.
29. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106:2258-66.
30. Legrand M, Max A, Schlemmer B, Elie Azoulay E, Gachot B. The strategy of antibiotic use in critically ill neutropenic patients. *Ann Intensive Care.* 2011;1:22.
31. Lyman GH, Rolston KV. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J Oncol Pract.* 2010;6:149-52.
32. Marcus R, Paul M, Elphick H, Leibovici L. Clinical implications of β -lactam-aminoglycoside synergism: systematic review of randomised trials. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:491-503.
33. Mavros MN, Polyzos KA, Rafailidis PI, Falagas ME. Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:251-9.
34. Mehta S, Johnson J, Venezia R, Forrest G. Emergence of linezolid resistant enterococci in a neutropenic patient. *J Hosp Infect.* 2006;62:125-7.
35. Moriyama B, Henning SA, Childs R, Holland SM, Anderson VL, Morris JC, Wilson WH, Drusano GL, Walsh TJ. High-dose continuous infusion beta-lactam antibiotics for the treatment of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunocompromised patients. *Ann Pharmacother.* 2010;44:929-35.
36. Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F; ESMO guidelines working group. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21:252-6.
37. Nguyen TD, Williams B, Ocampo N. Cefepime therapy and all-cause mortality. Correspondence: Reply to Paul et al. *Clin Infect Dis.* 2009;49:641-2.
38. Nucci M, Landau M, Silveira F, Spector N, Pulcheri W. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:651-3.
39. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VMH, Ruiz MA, Silla L, Yurie Tanaka P, Simoes BP, Trabasso P, Seber A, Lotfi CJ, Zanichelli MA, Araujo VR, Godoy C, Maiolino A, Urakawa P, Cunha CA, de Souza CA, Pasquini R, Nucci M. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:775-81.
40. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16:107-11.
41. Paterson DL, Ko W, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, McCormack JG, Yu VL. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol.* 2001;39:2206-12.
42. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:176-89.
43. Phillips RS, Wade R, Lehnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med.* 2012;10:6.
44. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993;328:1323-32.
45. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, Polsky B, Adams JM, Doi Y. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2108-13.
46. Raad II, Escalante C, Hachem RY, Hanna HA, Husni R, Afif C, Boktour MR, Whimbey EE, Kontoyiannis D, Jacobson K, Kantarjian H, Levett LM, Rolston KV. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer.* 2003;98:1039-47.
47. Rodríguez-Martínez JM, Nordmann P, Ronco E, Poiriel L. Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3484-8.
48. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2005;40 Suppl 4:S246-52.
49. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1999;29:515-21.
50. Rolston KV, Bodey GP. Comment on: empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:478.
51. Rolston KV, McConnell SA, Brown J, Lamp KC. Daptomycin use in patients with cancer and neutropenia: data from a retrospective registry. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2010;8:249-56.
52. Rossaer JB, Hall PD, Garrett-Mayer E. Incidence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) infection in high-risk febrile neutropenic patients colonized with VRE. *Support Care Cancer.* 2010;19:231-7.
53. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:19-27.
54. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection.* 2008;36:396-407.
55. Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated

- C-reactive protein plasma concentrations. Clin Infect Dis. 2006;43:468-73.
56. Soares PM, Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003;326:1111-20.
 57. Stabler SN, Ensom MH. Extended-interval aminoglycoside therapy for adult patients with febrile neutropenia: a systematic review. Can J Hosp Pharm. 2011;64:182-91.
 58. Taccone A, Artigas A, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. Crit Care. 2009;13:R15.
 59. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol. 1992;10:316-22.
 60. Thomson KS. Extended-spectrum- β -lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. J Clin Microbiol. 2010;48:1019-25.
 61. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi E, Tumietto F, Marchese A, Spanu T, Ambretti S, Ginocchio F, Cristini F, Losito AR, Tedeschi S, Cauda R, Bassetti M. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. Clin Inf Dis. 2012;55:943-50.
 62. Traugott KA, Echevarria K, Maxwell P, Green K, Lewis JS. Monotherapy or combination therapy? The *Pseudomonas aeruginosa* conundrum. Pharmacotherapy. 2011;31:598-608.
 63. Trecarichi EM, Tumbarello M, Caira M, Candoni A, Cattaneo C, Pastore D, Fanci R, Nosari A, Vianelli N, Busca A, Spadea A, Pagano L. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in adult patients with hematologic malignancies. Haematologica. 2011;96:e1-3.
 64. Tunkel A, Sepkowitz K. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. Clin Infect Dis. 2002;34:1524-9.
 65. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Crokaert F, Glauser MP, Calandra T. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. Clin Microbiol Infect. 2006;12:212-6.
 66. Waal L, Jongman LR, Lugtenburg PJ, Rijnders BJ. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. Eur J Cancer. 2009;45:2810-7.
 67. Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 1993;7:293-315.
 68. Wade JC, Glasmacher A. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. Cancer Treat Rev. 2004;30:119-26.
 69. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, Aubrey T, Gudiol C, Riedel E, Young JW, Kiehn TE, Zuccotti G. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13:615-21.
 70. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007;7:338-48.

9. Tratamiento empírico inicial en pacientes pediátricos neutropénicos febriles de alto riesgo

María Andrea Mónaco

Introducción

Los episodios de neutropenia febril (NF) constituyen una urgencia infectológica³⁰. Es por ello que para el adecuado manejo inicial del paciente neutropénico febril debe realizarse una correcta categorización del riesgo, junto con el inicio urgente del tratamiento antibiótico de amplio espectro^{9,22} (A).

Este abordaje integral ha permitido el descenso de la mortalidad secundaria a sepsis, fundamentalmente debido a la reducción de las bacteriemias provocadas por bacilos gram negativos^{17,32} (BGN).

Epidemiología

La fiebre puede ser la única manifestación inicial de enfermedad, se presenta en aproximadamente el 35 % de los niños neutropénicos (rango: 10-60 %). Los episodios de NF son más frecuentes luego de tratamientos mieloablativos agresivos o en los pacientes con trasplante de médula ósea⁵ (TCH).

Los diagnósticos clínicos más frecuentes son la fiebre de origen desconocido (56-79 %) y la bacteriemia (10-20 %), habitualmente relacionada a catéter, en tanto que la micosis invasiva se presenta en solo el 2 % de los casos, usualmente en forma tardía²³. El 50 % de los pacientes tienen foco clínico de infección^{18,20} (en orden decreciente: cutáneo, respiratorio, gastrointestinal y urinario).

Es importante que la evaluación del paciente sea exhaustiva y reiterada, y que se busquen signos de dolor en los sitios que se afectan con mayor frecuencia^{6,31,26} (A).

Categorización del riesgo

En la categorización inicial debe considerarse que:

- El número de neutrófilos está en relación inversa con la incidencia de infección.
- La duración de la neutropenia está en relación directa con la infección²⁷ (< de 7 días: 95 % de respuesta favorable; > de 15 días: 32 % de respuesta favorable).

A su vez, diferentes estudios han permitido la estratificación del riesgo de bacteriemia, infección bacteriana severa y mortalidad^{1,10,11,28,29}, estableciendo las variables relacionadas con un mayor riesgo (véase tabla 1, capítulo 7).

Paganini y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico a través del cual se confeccionó y validó un score de riesgo de mortalidad¹⁹. Las variables predictoras de alto riesgo fueron el estadio avanzado de la enfermedad de base

(3 puntos), la presencia de comorbilidad asociada (2 puntos) y la bacteriemia (1 punto). En el set de validación se constató que los niños que presentaron un puntaje mayor de 4 tenían un riesgo alto de mortalidad (sensibilidad: 84 %; especificidad: 83 %; VPN: 99,5 %). La aplicación de scores de riesgo permite la adecuada categorización del niño.

Superinfecciones

Son aquellas infecciones que ocurren durante la terapia antimicrobiana del episodio de neutropenia febril y hasta 7 días después de su finalización.

En un estudio prospectivo realizado en el Hospital Garrahan, la frecuencia de aparición de superinfecciones fue del 17 %, con una mortalidad del 4 %. El diagnóstico se realizó dentro de los primeros 10 días del episodio de NF, con una mediana de aparición de 5 días²¹. En el análisis multivariado se observaron como factores de riesgo el episodio febril con menos de 10 días desde la última quimioterapia, la leucemia y la condición de portador de catéter venoso central (CVC).

Tratamiento

La terapia empírica inicial debe ser de amplio espectro, con actividad contra los bacilos gram negativos (BGN) y cocos gram positivos (CGP) que habitualmente causan enfermedad en pacientes oncológicos, considerando los patrones de sensibilidad de los gérmenes aislados en cada institución (A). En la figura 1 se ilustra el algoritmo de tratamiento del paciente neutropénico febril de alto riesgo.

Situaciones clínicas (véase figura)

1. Paciente estable sin foco: La monoterapia con betalactámicos con acción antipseudomonal ha demostrado ser tan efectiva como el tratamiento combinado con aminoglucósidos en pacientes hemodinámicamente estables. En los estudios realizados no se observaron diferencias en la mortalidad, en tanto que el uso de aminoglucósidos se asoció con mayor toxicidad^{15,25,34}. Sin embargo, la asociación con aminoglucósidos está recomendada en el caso de sepsis o shock séptico (B), sospecha de infección asociada al catéter, sospecha de infección por BGN resistentes e infección confirmada por *Pseudomonas aeruginosa*.

Debe considerarse, en el caso de elegir ceftacídima como antibiótico empírico, la epidemiología de la institución, ya que algunas cepas de BGN presentan resistencia frente a este antibiótico. Por otra parte, ceftacídima presenta me-

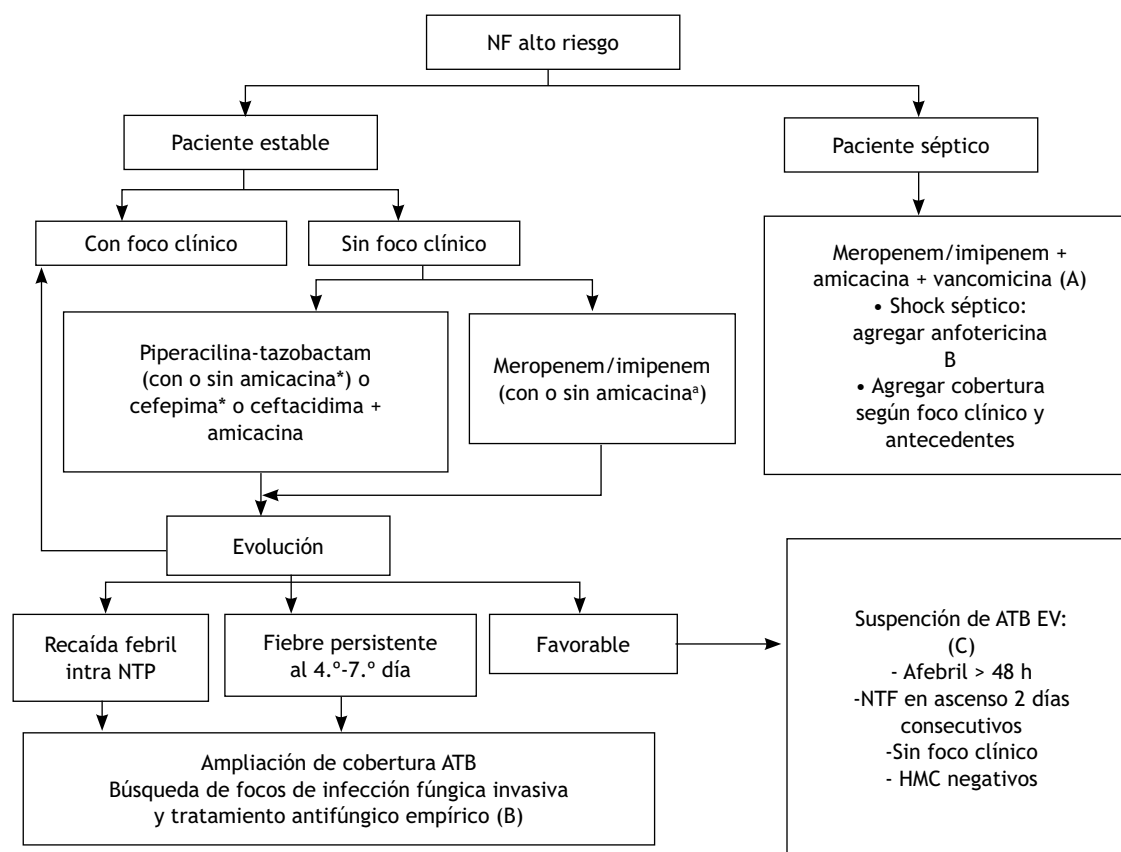


Figura 1 Algoritmo para el tratamiento inicial de la neutropenia febril (NF) de alto riesgo.

* Monoterapia (A). Evaluar epidemiología local: asociación con ampicilina en centros con alta tasa de microorganismos resistentes (B).

nor cobertura contra el grupo estreptococos viridans, en comparación con las otras opciones terapéuticas²³.

2. **Carbapenems:** Se recomienda el uso de carbapenems en episodios intrahospitalarios de NF en pacientes que recibieron en los 7 días previos tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, en caso de recaída de fiebre intra-neutropenia, enteritis neutropénica y/o sepsis.

3. **Sepsis:** En el caso de pacientes sépticos, la cobertura antibiótica debe ampliarse contra BGN y CGP resistentes, anaerobios y hongos (A). La cobertura frente a otros patógenos se debe considerar de acuerdo al foco clínico que presente el paciente.

4. **Evolución:** Primeras 24-48 h con buena respuesta a la terapia empírica inicial y sin una indicación específica de continuar el tratamiento combinado: debe discontinuarse el uso aminoglucósidos y glucopéptidos, en caso de haberse agregado (A).

En el caso de aparición de foco clínico y/o confirmación microbiológica de la infección debe adaptarse el tratamiento antibiótico. Recordar que mientras persista el episodio de NF no debe discontinuarse la cobertura contra BGN por riesgo de superinfección.

5. Pacientes con foco clínico:

a) **Uso de glucopéptidos.** No se encuentran indicados para el tratamiento empírico en los pacientes NF ni en los casos de NF prolongada. El agregado de glucopéptidos antes

de la documentación de una infección por gram positivos no mejora los resultados²⁴ (A).

Se recomienda el uso de glucopéptidos en casos de sepsis o shock séptico, síndrome de distrés respiratorio del adulto, infecciones de piel y partes blandas (en áreas con tasa de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina de la comunidad [SARM-AC] mayores de 15 %), infección osteoarticular, celulitis en el sitio de colocación del catéter, infección por *Streptococcus pneumoniae* resistente a cefalosporinas en las 12 semanas previas, evidencia de sepsis y bacteriemia por CGP hasta la identificación final (A).

b) **Infección asociada al catéter.** El tratamiento empírico debe tener cobertura para gram positivos resistentes y *P. aeruginosa*, y se ajustará de acuerdo a los resultados microbiológicos.

Se indicará la extracción del catéter de larga permanencia (implantables y semiimplantables o tunelizados) en las siguientes situaciones: infección del túnel o del reservorio del catéter, sepsis y/o shock séptico sin otro foco clínico asociado, persistencia de hemocultivos (HC) positivos luego de 72 horas de tratamiento parenteral apropiado a través del catéter, infección fúngica e infecciones complicadas: osteomielitis, endocarditis, embolia séptica o formación de abscesos.

c) **Infiltrados pulmonares.** Debe realizarse una adecuada toma de muestras para arribar al diagnóstico etiológico (A).

Si el infiltrado es precoz y localizado, solicitar inmunofluorescencia (IF) y PCR de muestra de secreciones respiratorias para estudio virológico, *Mycoplasma* spp. y *Chlamydia* spp., junto con los hemocultivos de ingreso. En áreas con alta tasa de SARM y sospecha clínico-radiológica de infección por este germen, agregar un glucopéptido al tratamiento empírico inicial.

En caso de infiltrados difusos o localizados (tardíos o refractarios al tratamiento), agregar a los estudios citados una toma de muestra mediante lavado broncoalveolar (LBA) o biopsia pulmonar tan pronto como sea posible. En las muestras obtenidas por LBA, se debe realizar búsqueda de gérmenes comunes, micobacterias, hongos, virus respiratorios, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, HHV-5, HHV-1 y -2 y *Pneumocystis jirovecii*¹⁶. Solicitar galactomananos en la muestra de LBA y sangre, en forma seriada.

Si el infiltrado pulmonar es intersticial deberá agregarse al tratamiento TMS y un macrólido. Cuando los síntomas y la epidemiología local sean compatibles con infección por virus influenza se debe indicar tratamiento empírico hasta la obtención de los resultados del estudio viral en secreciones.

La aparición de un infiltrado pulmonar en el transcurso del episodio de neutropenia y fiebre debe hacer sospechar una infección fúngica invasiva, por lo cual, luego de la obtención de muestras, se debe iniciar el tratamiento antifúngico empírico (véase capítulo 13: Tratamiento antifúngico empírico y dirigido en adultos).

d) *Enteritis, abscesos odontógenos y perianales, gingivitis necrotizante y mucositis grave*. El tratamiento antibiótico debe incluir cobertura contra gérmenes anaerobios³⁰.

e) *Human herpesvirus 1 y 2 (HHV-1 y HHV-2)* (sospecha o confirmado). Tratamiento con aciclovir.

Tabla 1 Antimicrobianos de uso frecuente en pacientes pediátricos con neutropenia febril

Antimicrobiano	Dosis	Intervalo (horas)	Vía de administración
Ceftacidima	100-150 mg/kg/día	6-8	EV
Cefepima	100 mg/kg/día	8	EV-IM
Imipenem	40-60 mg/kg/día	6-8	EV
Meropenem	60-80 mg/kg/día	6-8	EV
Amicacina	15 mg/kg/día	24	EV-IM
Vancomicina	40-60 mg/kg/día	6-12	EV
Metronidazol	30 mg/kg/día	8	EV-VO
TMS	10 (TMP) mg/kg/día	12	EV-VO
Eritromicina	40 mg/kg/día	6	VO
Claritromicina	15 mg/kg/día	12	EV-VO
Azitromicina	10 mg/kg/día	24	VO
Ciprofloxacina	20-30 mg/kg/día	12	VO
Aciclovir	13-30 mg/kg/día	8	EV
AMB-d	0,5-1,5 mg/kg/día	24	EV
AMB-L y AMB-CL	3-5 mg/kg/día	24	EV
Voriconazol	< 12 años: - EV: 7 mg/kg/dosis - VO: 200 mg/dosis > 12 años: - EV: DC ^a : 6 mg/kg/dosis luego 4 mg/kg/dosis - VO: > 40 kg: DC ^a : 400 mg/dosis luego 200 mg/dosis < 40 kg: DC ^a : 200 mg/dosis luego 100 mg/dosis	12	EV-VO
Caspofungina	DC ^a : 70 mg/m ² /día (máx. 70 mg/día) Mantenimiento: 50 mg/m ² /día	24	EV
Fluconazol	12 mg/kg/día	12-24	EV-VO
Posaconazol	800 mg/día	6-12	VO

^a DC: dosis de carga.

5. *Evolución desfavorable.* En el caso de que el paciente persista con fiebre y sin foco clínico luego del 4.º a 7.º día, y con expectativas de neutropenia mayor de 7 días, o en caso de recaída de fiebre intraneutropenia (aparición de fiebre luego de 48 h afebril), debe rotarse el ATB a una opción de más amplio espectro, luego de la toma de muestras para HC y cultivo a través del catéter.

Se debe iniciar la búsqueda de focos profundos para el diagnóstico de *infección fúngica invasiva (IFI)*, mediante determinación seriada de galactomananos en sangre, tomografía computarizada (TC) de tórax, TC de senos paranasales en mayores de 2 años, ecografía o TC de abdomen y fondo de ojos (B).

El diagnóstico y tratamiento tardío de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes oncohematológicos se asocia a una alta morbimortalidad, y su evolución depende del inicio precoz de la terapéutica antifúngica efectiva. Es por ello que se recomienda el tratamiento antifúngico empírico ante la persistencia de fiebre y neutropenia con expectativas de neutropenia prolongada, o con recaída febril intraneutropenia¹⁴.

Algunos pacientes presentan un riesgo acrecentado de IFI. Dentro de este grupo se encuentran niños con leucemia mieloide aguda (LMA) y pacientes con catéter venoso central, tratamiento antibiótico mayor de 7 días, recaída de leucemia aguda, tratamiento con dexametasona durante la inducción, TCH alogénico, mucositis grado III-IV^{4,12}. Sin embargo, debe mencionarse que se han descrito IFI en pacientes que no presentaban criterios de alto riesgo para dicha infección.

Las indicaciones de uso del tratamiento empírico antifúngico en NF son: antecedentes de infección fúngica previa con compromiso orgánico, aparición de infiltrado pulmonar nuevo, persistencia de la fiebre entre el 4.º y el 7.º día, recidiva febril y shock séptico.

En pacientes sin compromiso renal ni uso concomitante de drogas nefrotóxicas, puede indicarse tratamiento empírico con anfotericina B desoxicolato (AMB-d) (B).

Son alternativas: anfotericina B liposomal (A), caspofungina (A) anfotericina B dispersión coloidal y complejo lipídico (B) o voriconazol^{13,14,33} (B) (http://www.eortc.org/sites/default/files/ECIL_4_2011_Paediatric_guidelines_fungi_and_antifungals.pdf).

No debe utilizarse el fluconazol como alternativa terapéutica en el caso de uso previo para profilaxis antifúngica, debido al riesgo de resistencia adquirida.

Las preparaciones lipídicas de anfotericina presentan una efectividad similar o solo ligeramente superior a la anfotericina desoxicolato. Sin embargo, se asocian con menores efectos adversos, mayoritariamente relacionados con la infusión de la droga^{2,3,7}. Se recomienda su uso en caso de compromiso renal, uso concomitante de drogas nefrotóxicas, TCH, antecedentes de reacciones anafilácticas a la anfotericina convencional y en caso de resistencia antifúngica.

Frente al diagnóstico de aspergilosis definitiva, probable o posible, el tratamiento de elección es voriconazol⁸ (A).

El tratamiento antifúngico empírico se prolongará hasta que el niño haya llegado a un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq$ a 500/mm³ y se haya resuelto o descartado la enfermedad fúngica invasiva (B). En la tabla 1 se muestran las dosis habituales de antibióticos y antifúngicos utilizados más frecuentemente.

6) *Evolución favorable.* Se indicará la suspensión del tratamiento intravenoso en aquellos pacientes sin foco clínico de infección, en buen estado general, afebriles al menos durante 48 horas, con HC negativos y con RAN en ascenso por dos días consecutivos (preferentemente $> 500/\text{mm}^3$) (C). Los pacientes que permanezcan neutropénicos afebriles pueden recibir ciprofloxacina por vía oral hasta la recuperación de neutrófilos.

Bibliografía

1. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7958-66.
2. Bes DF, Sberna N, Rosanova MT. Ventajas y desventajas de los distintos tipos de anfotericina en pediatría: revisión de la bibliografía. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110:46-51.
3. Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2:CD006343.
4. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, Pontillo A, Pegoraro A, Santoro N, Zanazzo G, Poggi V, Giacchino M, Livadiotti S, Melchionda F, Chiodi M, Arico M A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol.* 2012;158:249-55.
5. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, Garre ML, Moroni C, Conte M, Losurdo G, Scuderi F, Bandettini R, Toma P, Viscoli C, Haupt R. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1296-304.
6. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108:e47-e70.
7. Dutta A, Palazzi DL. Risk factors of amphotericin B toxicity in the nonneonatal pediatric population. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:910-4.
8. Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R, Borges M, Cervera C, Garnacho J, Lasaleta Á, Lumbrales C, Sanz MÁ, Ramos JT, Torre-Cisneros J, Aguado JM, Cuenca-Estrella M. Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:435-54.
9. Freifel AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.
10. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, Gaur AH. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:53-9.
11. Klaasen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol.* 2000;18:1012-9.
12. Lehnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hakim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur A, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach W, Villarreal M, Zaoutis T, Sung L. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer

- and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30:4427-38.
13. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, Green M, Nania JJ, Bourque MR, Wise BA, Strohmaier KM, Taylor AF, Kartsonis NA, Chow JW, Arndt CA, dePauw BE, Walsh TJ. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:415-20.
14. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, Gachot B, Heinz WJ, Lass-Flörl C, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 Update. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:709-18.
15. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of antipseudomonal penicillins and cephalosporins in pediatric patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:353-9.
16. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, Heussel CP, Kahl C, Kiehl M, Lorenz J, Hof H, Mattiuzzi G. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer*. 2009;45:2462-72.
17. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin N Am*. 2009;27:525-44.
18. Paganini H. Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre. *Arch Argent Pediatr*. 2007;105:225-35.
19. Paganini H, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Ruiz Guiñazu J, Ensín G, Vrátnica C, Flynn L, Iacono M, Zubizarreta P. A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer*. 2007;109:2572-9.
20. Paganini H, Bologna R, Debbag R, Casimir L, Gomez S, Rosanova M, Scopinaro M. Fever and neutropenia in children with cancer in one pediatric hospital in Argentina. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15:405-13.
21. Paganini H, Caccavo J, Aguirre C, Gómez S, Zubizarreta P. A scoring system to predict superinfections in high-risk febrile neutropenic children with cancer. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2011;68:40-7.
22. Paganini H, Santolaya ME, Álvarez M, Araña Rosaínz MJ, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, Caniza M, Carlesse F, López P, Dueñas de Chicas L, De León T, Marcó del Pont J, Melgar M, Naranjo L, Odio C, Rodríguez M, Scopinaro M. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chilena Infect*. 2011;28 Supl 1:10-38.
23. Palazzi DL. The use of antimicrobial agents in children with fever during chemotherapy-induced neutropenia. The importance of risk stratification. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:887-90.
24. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Cohen M, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:436-44.
25. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Betalactam monotherapy versus betalactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1111.
26. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Supl 1:S44-8.
27. Rolston KV. Prediction of neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16:113-5.
28. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C, O'Ryan M, Paya E, Salgado C, Silva P, Topelberg S, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:538-43.
29. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, Mosso C, O'Ryan M, Paya E, Salgado C, Silva P, Topelberg S, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:794-8.
30. Thirumala R, Ramaswamy M, Chawla S. Diagnosis and management of infectious complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin*. 2010;26:59-91.
31. Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Supl 1:S53-5.
32. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, Linde-Zwirble W. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical Care*. 2004;8:R291-R8.
33. Zaoutis TE, Jafri JS, Huang LM, Locatelli F, Barzilay A, Ebell W, Steinbach WJ, Bradley J, Lieberman JM, Hsiao CC, Seibel N, Laws HJ, Gamba M, Petrecz M, Taylor AF, Strohmaier KM, Chow JW, Kartsonis NA, Ngai AL. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics*. 2009;123:877-84.
34. Zengin E, Sarper N, Çakı Kılıç S. Piperacillin/tazobactam monotherapy versus piperacillin/tazobactam plus amikacin as initial empirical therapy for febrile neutropenia in children with acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28:311-20.

10. Continuación del tratamiento según la respuesta del paciente al tratamiento empírico inicial

Andrea Mora

Los pacientes con neutropenia y fiebre (NF) presentan un tiempo de defervescencia de la curva térmica, en promedio, de 5 días^{1,4} (rango: 2 a 7 días). Si bien la modificación del tratamiento empírico inicial (TEI) comienza a evaluarse entre el tercer y el quinto día de haberse iniciado, pueden existir situaciones en las que esta modificación deba realizarse antes^{1,3}.

1-Documentación microbiológica y/o aparición de foco clínico (A).

2-Rápido deterioro clínico-hemodinámico, sin otra causa que lo justifique (sangrado). En este caso puede ampliarse el esquema mejorando la cobertura contra bacilos gram negativos (BGN) multirresistentes, cocos gram positivos (CGP) y anaerobios (A).

3-Suspensión de la cobertura contra microorganismos gram positivos (vancomicina, linezolid, daptomicina) a las 48 h de haberla iniciado, cuando no existe evidencia microbiológica o clínica que lo justifique (A).

Pacientes con respuesta al TEI

A- Pacientes de bajo riesgo, sin rescate microbiológico ni foco clínico, pueden suspender el TEI si presentan recuperación del recuento absoluto de neutrófilos⁵ (RAN); aquellos que persistan con $\text{RAN} < 500/\text{mm}^3$ podrían completar 7 días totales de antibióticos^{1,4,6} (ATB) (fig. 1).

B-Pacientes de alto riesgo, sin rescate microbiológico ni foco clínico, pueden completar igual esquema hasta tener $\text{RAN} > 500/\text{mm}^3$ ⁴ o bien suspender el TEI a los 14 días⁵. Otra opción sería rotar el ATB endovenoso a la vía oral con quinolonas fluoradas como profilaxis (fig. 2).

Pacientes sin respuesta al TEI

Los pacientes que no responden al TEI, por persistencia de la fiebre o deterioro clínico, deberán ser reevaluados cuidadosamente en búsqueda de focos ocultos profundos, infecciones asociadas a catéter venoso central (CVC), infecciones fúngicas invasivas (IFI) y patógenos oportunistas (virus, micobacterias), y se deberá descartar la fiebre por drogas¹. Se repetirán cultivos, se efectuarán imágenes, entre ellas tomografía computada (TC) de tórax, senos paranasales o abdomen, según corresponda a la sospecha del foco, y se evaluará la curva de galactomananos (en los centros que lo realicen habitualmente). Se evaluará la necesidad de ampliar el espectro de cobertura antibiótica contra bacterias multirresistentes (SARM, EVR, productoras de carbapenemasas), de acuerdo al cuadro clínico, a los factores de riesgo (ver capítulo 8, Tratamiento empírico inicial en pacientes adultos de alto riesgo) y a la epidemiología del centro.

A- Aquellos pacientes con estabilidad clínica y con RAN en ascenso puede mantener el mismo TEI, a pesar de que persistan febriles^{3,9} (fig. 3).

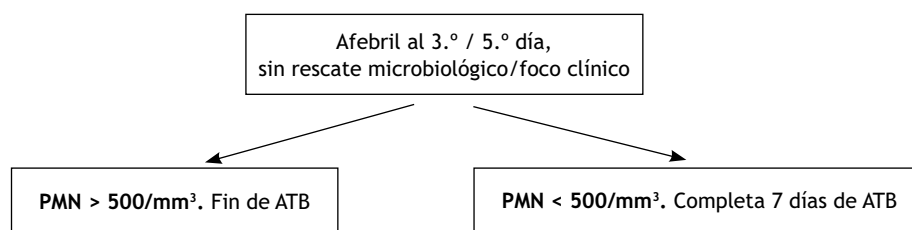


Figura 1 Paciente categorizado como de bajo riesgo inicial que responde al tratamiento empírico inicial.

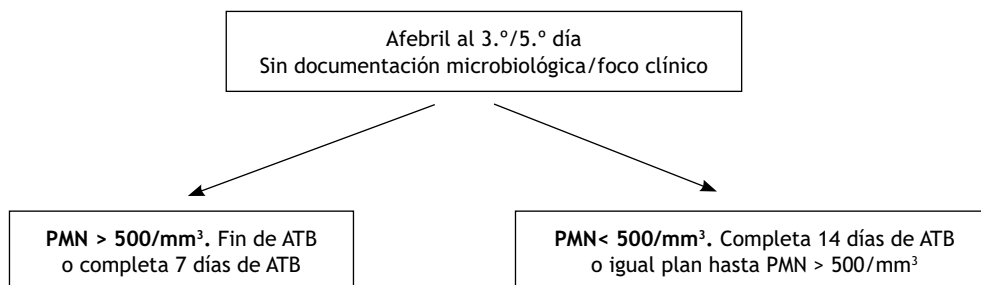


Figura 2 Paciente categorizado como alto riesgo inicial que responde al tratamiento empírico inicial.

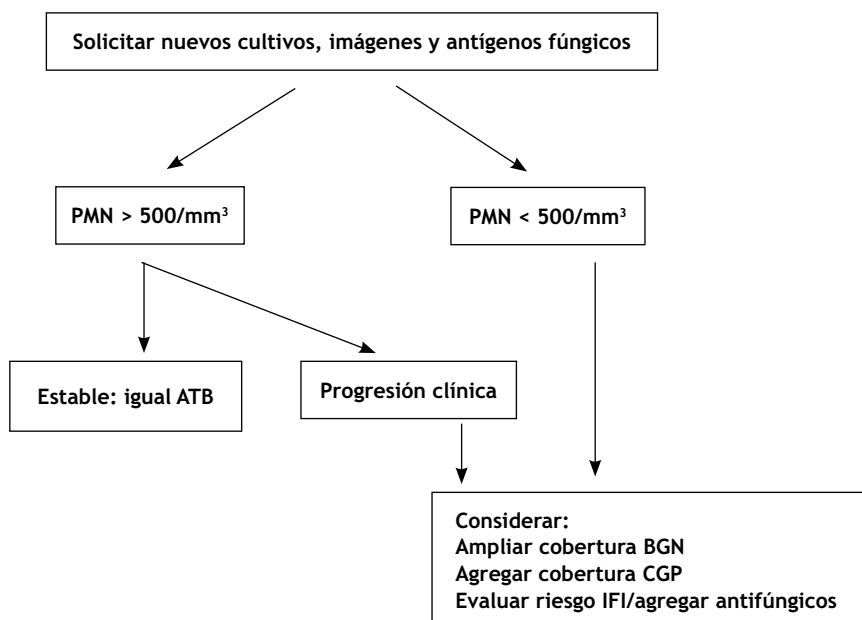


Figura 3 Paciente que no responde al tratamiento empírico inicial luego del tercero al quinto día.

B- En aquellos pacientes con progresión clínica, se evaluará alguna de las siguientes conductas: 1) ampliar la cobertura contra bacilos gram negativos multirresistentes^{7,9} contra BGN productores de BLEE: imipenem, meropenem, contra BGN productores de carbapenemasa: colistina o tigeciclina asociado a un β -lactámico, 2) ampliar la cobertura contra SARM: vancomicina, linezolid, daptomicina², 3) ampliar cobertura contra EVR: linezolid², 4) evaluar el inicio de terapia antifúngica empírica (TEA) en aquellos centros donde no pueda efectuarse terapéutica dirigida antifúngica^{4,8,9} (TDA) (fig. 3).

Duración del tratamiento antimicrobiano

La recuperación de la neutropenia es el factor más importante para decidir la duración del tratamiento antimicrobiano. Además, se tendrá en cuenta la presencia de foco clínico, el rescate microbiológico, la resolución de la fiebre y el estado clínico del paciente.

A- En paciente con dos recuentos de RAN $> 500/\text{mm}^3$, afebriles durante 48 h, sin documentación microbiológica o foco clínico, se puede suspender el ATB².

B- En pacientes que persisten febriles pero salen de la neutropenia, se puede suspender el ATB luego de 4 días, pero si se había iniciado antifúngico por sospecha de IFI, deberán realizarse todos los métodos diagnósticos complementarios para descartar IFI antes de suspender el antifúngico^{4,5}.

Tiempo de tratamiento sugerido según foco documentado y/o rescate microbiológico:

A- Piel y partes blandas: 7-14 días.

B- Neumonía bacteriana: 10-21 días.

C- Sinusitis: 10-21 días.

D- Infecciones intraabdominales complejas (tiflitis) hasta resolución de síntomas y recuperación de RAN.

E- Bacteriemia por BGN: 10-14 días.

F- Bacteriemia por CGP: 7-14 días, en caso de rescate por *Staphylococcus aureus*, evaluar 14 días totales y realizar ecocardiograma².

Bibliografía

1. Antonia A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in fever and leukopenia. *Infect Dis Clin N Am*. 2007;21:1055-90.
2. Baden L, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke E, Freifeld A, Greene R, Greer J, Gelfand M, Freedman-Cass D, Shead D, Greene J, Greer J, Ito J, Karp J, Kaul D, King E, Mackler E, Marr K, Montoya J, Morris-Engemann A, Pappas P, Rolston K, Segal B, Seo S, Swaminathan S, Maoko N, Shead D. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Prevention and treatment of cancer-related infection. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:1412-45.
3. Freifel AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-e93.
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. IDSA Guidelines 2002 for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.
5. Jarque I, Salavert M, Sanz M. Manejo del paciente neutropénico con fiebre. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 Supl 5:24-9.
6. Kern W. Modification of therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;16:139-41.
7. Matsuoka H, Tsukamoto A, Shirahashi A, Koga S, Suzushima H, Shibata K, Uozumi K, Yamashita K, Okamura S, Kawano F,

- Tamura K; Kyushu Hematology Organization for Treatment (K-HOT) Study Group. Efficacy of intravenous ciprofloxacin in patients with febrile neutropenia refractory to initial therapy. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:1618-23.
8. Takamura K. Clinical guidelines for the management of neutropenic patients with unexplained fever in Japan: validation by the Japan Febrile Neutropenia Study Group. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26 Supl 2:S123-7.
9. Takamura K. Initial empirical antimicrobial therapy: duration and subsequent modifications *Clin Infect Dis*. 2004; 39 Supl 1:S59-64.

11. Manejo de catéteres de larga permanencia

Santiago López Papucci y Andrea Nenna

Las infecciones asociadas a catéter venoso central (CVC) de larga permanencia son una causa importante de morbilidad en el paciente oncohematológico. Los microorganismos más frecuentemente aislados en las bacteriemias asociadas a CVC son colonizantes de piel, como ECN y *S. aureus*, también pueden aislarse bacilos gram negativos (BGN) y especies de *Candida*¹⁰.

Luego de la toma de muestras del catéter y de vena periférica, se elegirá el tratamiento antibiótico empírico (TEI) tomando en cuenta la gravedad del cuadro clínico, el estado de la enfermedad de base y la epidemiología del centro. Del mismo modo, la decisión de remover el catéter dependerá de la confirmación de aquel como el origen de la infección, de la gravedad del estado clínico del paciente, del tipo de germen aislado y de la aparición de complicaciones como infección del bolsillo o del túnel, tromboflebitis, endocarditis o focos a distancia (B). Con el diagnóstico de infección asociada a catéter y documentado el agente causal, el plan antibiótico (ATB) será adaptado a este¹⁰.

Patogénesis

La infección relacionada a CVC de larga permanencia se inicia generalmente por la contaminación de la conexión del CVC, o del reservorio, por bacterias provenientes de las manos del personal o de la piel del paciente, las que luego migran a través del CVC hasta el extremo distal. Cuando la infección se produce en los primeros días posteriores a su colocación, es frecuente que la superficie externa del CVC se contamine con la flora cutánea del paciente o con microorganismos del medio ambiente.

Ante un brote de infección asociada a catéteres por un mismo germen, especialmente si se trata de BGN intrahospitalarios, se debe evaluar la probable contaminación de las soluciones y revisar exhaustivamente el cumplimiento de las prácticas de manejo de infusiones¹². Por último, si bien ocurre con baja frecuencia, existe el riesgo de colonización del CVC por vía hematógena a partir de un foco distante¹¹.

Diagnóstico

Los hallazgos clínicos como fiebre y escalofríos, o eritema local, son insuficientes para establecer el diagnóstico de infección relacionada a CVC. Es fundamental contar con métodos de laboratorio para documentar el diagnóstico microbiológico y definir con precisión los distintos tipos de infección posibles.

Colonización del catéter

Desarrollo significativo en cultivo cuantitativo: vórtex o sonicación: $\geq 10^2$ UFC, o semicuantitativo: rodamiento (Maki): ≥ 15 UFC del extremo del CVC, cuando este ha sido retirado^{2,10,11,14}.

Infección del sitio de salida del catéter

Diagnóstico microbiológico: desarrollo de un microorganismo en el exudado del sitio de salida del CVC, con hemocultivo positivo concomitante o sin este.

Diagnóstico clínico: eritema, induración y/o dolor en una distancia de hasta 2 cm del sitio de salida del catéter. Puede asociarse a otros signos y síntomas de infección, como fiebre o salida de pus, con bacteriemia o sin ella.

Infección del túnel

Dolor, eritema y/o induración > 2 cm del sitio de salida, a lo largo del trayecto subcutáneo del CVC semiimplantable, con bacteriemia concomitante o sin ella.

Infección del bolsillo

Colección infectada en el bolsillo subcutáneo de un CVC implantable; frecuentemente asociada con dolor, eritema y/o induración sobre el bolsillo; también puede ocurrir ruptura espontánea y drenaje o necrosis de la piel suprayacente, con bacteriemia concomitante o sin esta.

Bacteriemia/fungemia asociada al catéter

Uno o más hemocultivos con aislamiento de bacteria u hongo obtenidos de vena periférica, con manifestaciones clínicas de infección (fiebre, escalofríos, hipotensión arterial), y sin fuente aparente de bacteriemia o fungemia, con la excepción del catéter. Uno de los siguientes debe estar presente:

1. Resultado positivo del cultivo del CVC, semicuantitativo ≥ 15 UFC por segmento de catéter, o cuantitativo $\geq 10^2$ UFC por segmento de catéter, y aislamiento del mismo organismo (especie y antibiotipo) del CVC y de un hemocultivo periférico.

2. Muestras positivas de sangre tomadas simultáneamente del CVC y de vena periférica, con:

- A. Cultivos cuantitativos con una razón mayor de 3: 1 UFC/ml entre el hemocultivo transcáteter y el hemocultivo de vena periférica^{3,10,18} (B).

- B. Tiempo diferencial de positividad igual o mayor que 2 h utilizando métodos automatizados. El resultado positivo del cultivo del CVC es obtenido al menos 2 horas antes que el resultado de la muestra de vena periférica a igual volumen de sangre^{1,6} (B).

Bacteriemia/fungemia asociada a la infusión

Desarrollo del mismo organismo en la infusión y en hemocultivos obtenidos por vía percutánea, sin otra fuente identificable de infección.

Tratamiento

Debido al predominio de los gérmenes gram positivos como agentes etiológicos, frente a un diagnóstico presuntivo de infección asociada a CVC, el tratamiento antibiótico empírico inicial incluye vancomicina. En los pacientes inmunosuprimidos, neutropénicos o con cuadro clínico grave se agregará cobertura antibiótica contra BGN que incluya *P. aeruginosa*, adecuándola a la epidemiología de cada centro y la colonización previa del paciente, con cefalosporina de 4.^a generación, carbapenem o asociación β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa, con aminoglucósido o sin este (véase capítulo 8: Tratamiento empírico inicial en pacientes adultos de alto riesgo). El esquema ATB se modificará posteriormente de acuerdo con el microorganismo aislado y su sensibilidad. El tiempo de tratamiento se extenderá en presencia de complicaciones¹⁰.

Conducta con respecto al catéter

Infección local

- **Infección del sitio de salida:** se realiza tratamiento ATB tópico según cultivos, en ausencia de bacteriemia o fungemia. Si no se resuelve o si existe secreción purulenta, se indica tratamiento sistémico. Se retirará el CVC si este fracasa^{10,14} (B).
- **Infección del túnel y del bolsillo:** requieren la remoción del catéter y 7 a 10 días de tratamiento ATB en ausencia de bacteriemia o fungemia (C).

Bacteriemia o fungemia no complicada asociada al catéter

Conducta según el patógeno aislado

- **ECN:** se recomiendan 10 a 14 días de tratamiento ATB (B). Se retira el CVC solo en caso de fiebre y bacteriemia persistente o recurrente luego de un curso adecuado de tratamiento¹⁰ (B).
- ***S. aureus*:** es fundamental descartar una bacteriemia complicada, por lo que se recomienda realizar ecocardiograma transesofágico en adultos y transtorácico en niños (B). La duración del tratamiento ATB en la bacteriemia no complicada será de 14 días, y en caso de complicación de 4 a 6 semanas (foco endovascular y focos secundarios), en presencia de fiebre prolongada, diabetes, marcada inmunosupresión o prótesis intravasculares, con extracción del CVC (B). En algunos casos muy seleccionados de bacteriemia no complicada (ej.: imposibilidad de conseguir otros accesos venosos o trombocitopenia profunda), podría intentarse conservar el CVC, en esa situación se elegirá el tratamiento más prolongado de 4 a 6 semanas^{10,17}. Si la cepa es sensible a la metilicina, se sugiere reemplazar la vancomicina inicial por cefalotina.
- **BGN:** el tratamiento ATB será de 7 a 14 días, y en lo posible se retirará el CVC^{10,14} (C): ante la falta de res-

puesta clínica se buscará foco secundario. Se adecuará el tratamiento antibiótico al conocerse la sensibilidad del BGN.

- **Bacilos gram positivos:** *Corynebacterium jeikeium* y *Bacillus* spp.: el catéter debe ser retirado y la duración del tratamiento ATB será de al menos 7 días (B), excepto que sea muy dificultoso conseguir otro acceso venoso¹⁰.
- **Micobacterias ambientales:** requieren la remoción del CVC, limpieza quirúrgica del área comprometida y ATB por tiempo prolongado (B).
- ***Candida* spp.:** la candidemia asociada a catéter obliga a buscar focos secundarios, como endocarditis y endoftalmitis. El retiro inmediato del CVC reduce la morbilidad de la infección (B).

En el caso de fungemia no complicada, los pacientes deben recibir tratamiento hasta 14 días después del último hemocultivo positivo (C), mientras que en presencia de fungemia persistente o foco secundario, el tratamiento se extenderá, según la complicación, durante varias semanas a meses¹³. Se recomienda comenzar con una equinocandina o fluconazol si el paciente no recibió azoles en los últimos 3 meses y el riesgo de infección por *Candida krusei* o *Candida glabrata* en el centro de salud es muy bajo (A), y luego ajustar el tratamiento según el resultado definitivo¹⁰ (véase capítulo 17: Tratamiento de enfermedad invasora por *Candida* spp. y *Trichosporon* spp.).

Las dosis de antibióticos y antifúngicos tanto en pacientes pediátricos como en adultos son las habituales, y están detalladas en otros capítulos de esta guía.

Bacteriemia o fungemia complicada asociada al catéter

Tromboflebitis séptica

Se manifiesta por edema, eritema y dolor en el trayecto del vaso, y algunas veces supuración. Puede sospecharse también por la presencia de bacteriemia o fungemia persistente luego de que la vía ha sido retirada. Se confirma por ecografía Doppler y/o tomografía computarizada. El paciente debe recibir un mínimo de 3 a 4 semanas de tratamiento ATB. El catéter será removido siempre, conjuntamente con el drenaje y resección de la vena involucrada si existe abscedación o falta de respuesta al tratamiento ATB en el caso de venas periféricas⁷ (B).

Endocarditis infecciosa y otros focos secundarios

La persistencia de hemocultivos positivos y/o la falta de mejoría clínica luego de 3 días de retirado el CVC sugiere la presencia de endocarditis u otro foco metastático, por lo que dichos diagnósticos deben ser evaluados exhaustivamente. En pacientes con alta sospecha de endocarditis bacteriana que han presentado un ecocardiograma normal, se debe considerar su repetición. En caso de diagnosticarse endocarditis u otro foco secundario, el tratamiento ATB tendrá una duración de al menos 4 semanas y de hasta 6 a 8 semanas en la osteomielitis del adulto¹⁰.

Terapia de bloqueo

La terapia de bloqueo (*lock therapy*) se fundamenta en que en el lumen del CVC existen concentraciones muy elevadas de los microorganismos contenidos en el *biofilm*. Esto hace que sea muy difícil erradicar la infección sin remover el CVC. El procedimiento consiste en instilar una concentración alta del ATB al cual el germen aislado es sensible, dejando sin usar el CVC durante las 12 horas siguientes por 10-14 días, además de cumplir el tratamiento parenteral (tabla 1). Esta técnica logró reducir en varios estudios el porcentaje de CVC que debieron ser retirados por bacteriemia asociada, no complicada y sin infección del túnel o bolsillo^{5,9,10,14,15} (B). Los resultados fueron mejores en aquellos casos de infección por ECN y BGN, mientras que *S. aureus* y *Candida* spp. fueron más difíciles de erradicar. Por este motivo, en casos de bacteriemia asociada a CVC por estos dos agentes es preferible el retiro del catéter al uso de ATB sistémico más terapia de bloqueo, excepto que este no pueda ser retirado por no contarse con un sitio de inserción alternativo¹¹.

Tabla 1 Concentraciones finales de las soluciones con antibióticos empleadas en la terapia de bloqueo

Antibiótico y dosis	Referencias
Vancomicina 5 mg/ml	19
Ceftacídima 0,5 mg/ml	15
Cefazolina 5 mg/ml	8, 19
Ciprofloxacina 0,2 mg/ml	4
Gentamicina 1 mg/ml	8
Ampicilina 10 mg/ml	16
El ATB se mezcla con 50-100 U de heparina o solución fisiológica en un volumen suficiente para llenar la luz del catéter, habitualmente 2 a 5 ml.	

Bibliografía

- Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, Laplanche A, Brun-Buisson C, Tancrede C. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet*. 1999;354:1071-7.
- Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Sánchez-Conde M, Pérez MJ, Muñoz P, Martín-Rabadán P, Rodríguez-Crèixems M. A prospective, randomized and comparative study of 3 different methods for the diagnosis of intravascular catheter colonization. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1096-100.
- Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A, Crespo E, Martínez-Vazquez JM. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:403-7.
- Droste JC, Jeraj HA, MacDonald A, Farrington K. Stability and *in vitro* efficacy of antibiotic-heparin lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:849-55.
- Fortum G, Grill F, Martín-Davila P, Blázquez J, Tato M, Sánchez-Corral J, García-San Miguel L, Moreno S. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J Antimicrobiol Chemother*. 2006;58:816-21.
- Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37:469-75.
- Khan EA, Correa AG, Baker CJ. Suppurative thrombophlebitis in children: a ten-year experience. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:63-7.
- Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L, Taylor ME, Balkovetz DF, Barker J, Allon M. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int*. 2002;61:1136-42.
- Krzywda EA, Andris DA, Edmiston CE, Quebbeman EJ. Treatment of Hickman catheter sepsis using antibiotic lock technique. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995;16:596-8.
- Maki DG, Mermel LA. Infections due to infusion therapy. En: Bennett JV, Brachman PS, editors. *Hospital infections*. Philadelphia, PA. Lippincott-Raven, 1998, p. 689-724.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven D, Flynn P, O'Grady N, Raad I, Rijnders B, Sherertz R, Warren D. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infections: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1-45.
- O'Grady N, Alexander M, Dellinger E, Gerberding J, Heard S, Maki D, Masur H, McCormick R, Mermel L, Pearson M, Raad I, Randolph A, Weinstein R. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1281-307.
- Pappas P, Kauffman C, Andes D, Benjamin D, Calandra T, Edwards J, Filler S, Fisher J, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli A, Rex J, Walsh T, Sobel J. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis. 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503-35.
- Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:645-57.
- Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, Stas M, Peetermans W. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:90-4.
- Robinson JL, Tawfik G, Saxinger L, Stang L, Etches W, Lee B. Stability of heparin and physical compatibility of heparin/antibiotic solutions in concentrations appropriate for antibiotic lock therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:951-3.
- Rubin LG, Shih S, Shende A, Karayalcin G, Lanzkowsky P. Cure of implantable venous Port-associated bloodstream infections in pediatric hematology oncology patients without catheter removal. *Clin Infect Dis*. 1999;29:102-5.
- Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med*. 2005;142:451-66.
- Vercaigne LM, Sitar DS, Penner SB, Bernstein K, Wang GQ, Burczynski K. Antibiotic-heparin lock: *in vitro* antibiotic stability combined with heparin in a central venous catheter. *Pharmacotherapy*. 2000;20:394-9.

SECCIÓN III. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES FÚNGICAS

12. Métodos diagnósticos micológicos clásicos; detección de antígenos y ácidos nucleicos

Roxana G. Vitale y Javier Afeltra

Métodos de diagnóstico micológico clásicos en pacientes con cáncer

El diagnóstico micológico tradicional, que comprende el examen directo y el cultivo tiene muy baja sensibilidad en los pacientes oncohematológicos y neutropénicos^{1,7}. Dada la condición clínica y la plaquetopenia que suelen presentar estos enfermos, las lesiones muchas veces no son accesibles para ser abordadas con el objeto de obtener una muestra adecuada, y los signos y síntomas suelen ser inespecíficos¹.

Cuando la sospecha clínica se establece y la biopsia puede efectuarse, la baja sensibilidad de las técnicas puede deberse al lento desarrollo micótico en los tejidos o al uso previo de antifúngicos, que pueden disminuir el inóculo y la viabilidad del hongo. Como consecuencia, la observación de elementos fúngicos en el examen directo, así como el desarrollo en los cultivos, son recursos de baja sensibilidad⁷, por lo que un examen directo negativo con cultivo negativo no excluye la infección fúngica invasora. El uso de blanco de calcoflúor para el examen en fresco o las coloraciones con plata en histopatología aumentan la sensibilidad⁹. El examen directo con hallazgos micóticos puede definir la conducta terapéutica, según se observen filamentos hialinos tabicados (hialohifomicosis), filamentos no tabicados (cenocíticos), que pueden corresponder a agentes de mucormicosis, o filamentos tabicados y pigmentados (feohifomicosis). En el caso de sospecha de hongos pigmentados se recomienda siempre efectuar el examen microscópico en fresco, dado que con el calcoflúor las hifas no se observan pigmentadas. De cualquier manera, los hongos pigmentados que producen infecciones diseminadas pueden no expresar el pigmento melánico cuando invaden al hospedero y simular una hialohifomicosis. De ser posible, se aconseja realizar la coloración histopatológica de Fontana-Masson para poner en evidencia la melanina. Por lo antes expuesto no debe ser considerado como “contaminante” el desarrollo de un hongo negro en los cultivos con examen microscópico directo en el que se observan filamentos hialinos tabicados.

El desarrollo de especies de *Aspergillus* en cultivos de material respiratorio debe ser evaluado cuidadosamente, porque puede tratarse de una colonización o una contaminación; sin embargo, en pacientes neutropénicos de alto riesgo, el hallazgo tiene un alto valor predictivo positivo^{7,9}.

Cabe señalar que lesiones de tejido celular subcutáneo en pacientes sin tratamiento antifúngico previo tienen alta

rentabilidad diagnóstica para detectar embolias sépticas micóticas.

Los hemocultivos por lisis centrifugación son útiles ante la sospecha de micosis endémicas producida por *Histoplasma capsulatum*. Para la recuperación de levaduras de los géneros *Candida*, *Trichosporon*, *Cryptococcus* y de hongos filamentosos, como *Fusarium*, el hemocultivo automatizado con monitoreo continuo presenta un rendimiento semejante al de lisis centrifugación, siempre y cuando se respeten los tiempos de incubación de por lo menos 4 semanas^{7,10,11}. El volumen de sangre es muy importante para mejorar la sensibilidad de los hemocultivos. Teniendo en cuenta que en la población adulta, las fungemias son en general transitorias, fugaces y a bajo inóculo, es necesario obtener por lo menos 3 hemocultivos de 20 ml cada uno para asegurar un rendimiento aceptable. El hemocultivo no es una herramienta útil de diagnóstico de aspergilosis o mucormicosis invasora debido a su bajo rescate en sangre^{11,22,23}.

Los centros que no disponen de monitoreo continuo deben realizar en paralelo hemocultivo y lisis centrifugación.

Pruebas de sensibilidad a los antifúngicos

En micología, las pruebas de sensibilidad *in vitro* tienen una utilidad menor para predecir la respuesta clínica que en bacteriología. La principal causa de falta de correlación entre los datos obtenidos en estas pruebas y la respuesta clínica se debe a la ausencia de puntos de corte confiables que, en muchos casos, fueron establecidos en estudios retrospectivos, en ausencia de datos de pK/pD, y extrapolando resultados de infecciones superficiales y diseminadas o producidas por agentes fúngicos de similar género, pero de distintas especies. El proceso de obtención de datos prospectivos, especie-específicos, con la consideración de pK/pD de antifúngicos, en conjunto con el proceso de armonización de los estándares de estas pruebas entre el CLSI⁶ (estadounidense) y el EUCAST (europeo) mejorará en los próximos años la utilidad de estas técnicas².

De cualquier manera, es muy importante para predecir una respuesta clínica la identificación a nivel de especie, tanto en hongos levaduriformes como filamentosos. Son ejemplos la resistencia al fluconazol de *Candida krusei* y ciertas cepas de *Candida glabrata*, así como la baja respuesta a la anfotericina B que presentan hongos como *Aspergillus terreus*, *Fusarium* y *Scedosporium*.

La utilidad de estas pruebas está enfocada a estudios epidemiológicos para seleccionar o modificar la terapia inicial frente a cepas procedentes de fracasos terapéuticos o procedentes de pacientes que recibieron profilaxis o tratamiento antifúngico previo; también en el caso de cepas de especies poco frecuentes, cuyo espectro de sensibilidad *in vitro* se desconoce².

Detección de antígenos y ácidos nucleicos en el diagnóstico de las micosis profundas en pacientes con cáncer

Las infecciones fúngicas invasivas han demostrado ser responsables de los mayores índices de mortalidad relacionada con infección en pacientes neutropénicos y con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Los hongos del género *Aspergillus* forman parte de la biota ambiental y existen sobradas evidencias de su polución en el aire. El riesgo de infección y las manifestaciones de la enfermedad aumentan cuando está presente en diversos elementos en contacto con los pacientes. La eficacia del tratamiento depende de la rapidez en la recuperación del número y el funcionamiento de las células del sistema inmune del hospedero, y de la oportuna intervención terapéutica.

La búsqueda de antígenos aspergilaes como el galactomanano, en suero o en lavado broncoalveolar, permite mejorar el diagnóstico de infección tanto en precocidad como en especificidad^{12,13,15}.

La detección de ácidos nucleicos en muestras clínicas a través de técnicas de PCR jugará un rol preponderante en los próximos años para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con infección fúngica invasora por hongos levaduriformes y filamentosos.

La posibilidad de realizar un diagnóstico precoz de infecciones fúngicas invasivas permitirá iniciar tempranamente una terapéutica dirigida, mejorando la supervivencia y optimizando los recursos terapéuticos^{5,7,15,18}.

Detección de galactomananos por ELISA

El galactomanano es un antígeno de la pared de *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Histoplasma capsulatum* y, en menor medida, de otra gran variedad de hongos. Tiene interés en el diagnóstico de aspergilosis, ya que al ser liberado al torrente sanguíneo constituye un indicador de enfermedad invasora. La sensibilidad de la técnica depende de muchos factores, pero en población de alto riesgo es elevada.

Platelia™ Aspergillus Ag es una prueba inmunoenzimática tipo sándwich en microplaca de un paso, que detecta la presencia de galactomanano en el suero humano y en el líquido del lavado broncoalveolar (LBA).

Recomendaciones de uso

Existen cuatro situaciones clínicas en las que se recomienda realizar la detección de galactomananos en fluidos biológicos: 1) para el diagnóstico precoz de aspergilosis invasora en pacientes de alto riesgo con neutropenia severa prolongada (A); 2) para descartar aspergilosis invasora pulmonar a

través de la detección de galactomananos en el sobrenadante del lavado broncoalveolar (A); 3) para evaluar la respuesta al tratamiento una vez diagnosticada la enfermedad invasora, mediante su detección seriada (B); y 4) para colaborar en el diagnóstico diferencial entre fracaso terapéutico y síndrome de restitución inmunológica en pacientes de alto riesgo que han recuperado neutrófilos¹⁹ (C).

Puede realizarse en otros fluidos biológicos, como líquido pleural o bien LCR; sin embargo, la prueba no está validada para estas muestras; la detección, especialmente en LCR, implica una enfermedad invasora avanzada y un diagnóstico tardío.

Nota: Dado su elevado valor predictivo negativo en pacientes oncohematológicos de bajo riesgo, la posible indicación de detección de galactomananos tendría el objetivo de descartar aspergilosis invasora en un paciente neutropénico febril de más de 5 días de neutropenia, para poder así modificar terapéuticas empíricas (C).

Toma y transporte de muestras: las pruebas se efectuarán en muestras de suero extraídas en tubos secos y estériles. El material que se va a utilizar debe estar limpio y libre de polvo, además de esterilizado. Se deben extraer 5 ml de sangre siguiendo las prácticas de antisepsia. Dejar que se forme el coágulo completamente antes de centrifugar. Luego de la centrifugación se separa el suero y se lo trasvasa a tubos estériles cerrados. Las muestras pueden conservarse de ese modo a 2-8 °C hasta 5 días antes de ser sometidas a prueba. Una vez abiertas por primera vez, las muestras se pueden mantener en las mismas condiciones (2-8 °C) hasta 48 horas más, antes de ser sometidas a prueba. Para almacenamientos más prolongados, conserve el suero a -20 °C.

Los resultados no son afectados por muestras que contengan 20 mg/l de bilirrubina, muestras lipémicas que contengan el equivalente a 2 g/l de trioleína (triglicérido) o muestras hemolizadas que contengan 500 mg/dl de hemoglobina. No se han probado las interferencias relacionadas con el exceso de albúmina.

Con el propósito de disminuir los posibles falsos positivos, se recomienda obtener la muestra de sangre durante el valle de concentración plasmática del ATB (inmediatamente antes de la siguiente dosis), especialmente en aquellos pacientes en tratamiento con piperacilina-tazobactama, amoxicilina-ácido clavulánico o cefepime (B), aunque de acuerdo a resultados publicados en nuestro país, el uso intensivo de piperacilina-tazobactama no representó un problema crítico en la toma de decisiones en los pacientes neutropénicos⁸. De la misma forma y por el mismo motivo, deben recolectarse las muestras antes de que el paciente reciba transfusiones sanguíneas o se le administre ciclofosfamida^{13,17,20}.

En las muestras provenientes de LBA, se recomienda no utilizar para detección de galactomananos la primera muestra obtenida del lavado, sino las dos subsiguientes, con el objeto de reducir contaminaciones (C).

Frecuencia

En pacientes de alto riesgo corresponde la obtención de dos muestras consecutivas con 24 a 48 h de diferencia, y la prueba debe realizarse por lo menos dos veces por semana. Los resultados deben ser remitidos en forma inmediata.

Resultados

Se expresa como índice; este se calcula como el cociente entre la densidad óptica de la muestra y la densidad óptica del control de punto de corte incluido en el equipo.

Punto de corte

Los sueros se consideran positivos con un único resultado $> 0,7$ o dos obtenidos consecutivamente con un índice $\geq 0,50$. Los LBA con índices $\geq 0,50$ se consideran positivos respecto del antígeno de galactomanano. Las muestras de LBA con índice entre 0,5 y 1,0 tienen menor valor predictivo positivo que los resultados de muestras de LBA con valores del índice $> 1,0$; por lo tanto, los valores del índice entre 0,5 y 1,0 deben reexaminarse y basarse en otras evidencias clínicas, radiológicas o de laboratorio de aspergilosis invasora^{14,17}.

Rendimiento

Esta prueba realizada en suero con muestras consecutivas de pacientes con neoplasias hematológicas tiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 78 %, con variaciones de acuerdo a las distintas series. La población pediátrica se encuentra menos estudiada y los porcentajes de sensibilidad y especificidad son del 73 % y 86 %, respectivamente²¹. Con prevalencias superiores al 10 %, los valores predictivos positivos varían entre 54 % y 68 % y los valores predictivos negativos oscilan alrededor del 95 %²¹.

Limitaciones

Falsos positivos. Se observan falsos positivos con antígenos de otros hongos como *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Geotrichum*, *Fusarium* e *Histoplasma capsulatum*; también con bacterias del género *Bifidobacterium*. Como se mencionó anteriormente, productos farmacéuticos que contengan galactomananos pueden dar resultados falsos positivos, como ocurre con antibióticos β -lactámicos (piperacilina tazobactam, cefepima y amoxicilina-ácido clavulánico), transfusiones sanguíneas, administración concomitante de ciclofosfamida y severa colonización intestinal con *Aspergillus*^{13,17,21,23}. Falsos negativos: son pocas las situaciones en las que se presentan, la más importante es el uso concomitante de profilaxis o terapia antifúngica con cobertura contra hongos filamentosos tabicados. En esta situación, la sensibilidad se reduce a valores cercanos al 20 %¹⁶. En otras ocasiones pueden deberse a infecciones muy localizadas, o en pacientes que presentan anticuerpos anti-*aspergillus*.

Seguimiento

Suelen observarse resultados de pruebas positivas sin signos clínicos, y se ha demostrado que corresponden a pruebas "positivas verdaderas" en pacientes a los que más tarde se les diagnostica aspergilosis invasiva probada o probable.

En los pacientes con enfermedad aspergilar invasora se espera que los valores de galactomananos tiendan a disminuir dentro de la semana de tratamiento¹² (B).

No hay datos suficientes por el momento para recomendar la suspensión del tratamiento antifúngico cuando los valores de galactomananos persisten negativos (C).

Detección de (1-3)- β -D-glucano

Los β -glucanos son constituyentes de la pared celular de la mayoría de los hongos de importancia médica como *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* y *Trichosporon*, con la excepción de *Cryptococcus neoformans* y de los zigomicetos.

La técnica se basa en la activación de la cascada metabólica de coagulación del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus*) mediante un ensayo cinético colorimétrico¹⁵. Está indicada ante la sospecha de infección fúngica invasora y permite su diagnóstico en una etapa temprana del proceso. Hay pocos datos en pacientes oncohematológicos y la prueba no está disponible en Argentina.

Detección de ácidos nucleicos

En los últimos años se han utilizado diversos métodos caseiros (*in house*) y comerciales para la detección y purificación de ácidos nucleicos en muestras clínicas.

El uso de PCR en tiempo real para el diagnóstico de infección fúngica invasora muestra resultados promisorios. Dado que son técnicas aún no validadas, se encuentran en fase experimental para su utilización en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con infección fúngica invasora^{5,15,18}.

Las técnicas de extracción de material genético a partir de cultivos o de muestras fijadas para histopatología permiten la identificación por biología molecular de género y especie, con elevada especificidad.

El advenimiento de las técnicas de secuenciación ha permitido reconocer especies diferentes que presentaban características culturales similares. Estas especies se incluyen dentro del contexto de complejos³ (*complex*). Solo por secuenciación es posible asegurar fehacientemente la especie dentro de un determinado complejo. Como ejemplo, dentro del complejo *Aspergillus fumigatus* se incluyen varias especies, como *Aspergillus fumigatus sensu stricto* y *Aspergillus lentulus*, que difieren especialmente en la sensibilidad a los antifúngicos⁴ y es difícil de distinguir en los cultivos. Solo es posible la realización de estas técnicas en centros especializados. En la actualidad, los aislamientos de los siguientes géneros pueden informarse como complejos (salvo que se cuente con la capacidad para distinguir las especies por biología molecular): complejo *Aspergillus fumigatus*, complejo *Aspergillus flavus*, complejo *Aspergillus terreus*, complejo *Candida parapsilosis*, complejo *Scedosporium apiospermum*.

Recomendaciones por parte de la comisión

Galactomananos: Tipo A. Se recomienda seguimiento con galactomananos dos veces por semana en pacientes con alto riesgo de desarrollar infección fúngica invasora.

La detección de ácidos nucleicos fúngicos no se recomienda por el momento en la práctica clínica.

Bibliografía

1. Arendrup MC, Bille J, Dannaoui E, Ruhnke M, Heussel C-P, Kibbler C. ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:1030-45.
2. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST). *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E246-7.
3. Bakare N, Rickerts V, Bargon J, Just-Nübling G. Prevalence of *Aspergillus fumigatus* and other fungal species in the sputum of adult patients with cystic fibrosis. *Mycoses*. 2003;46:19-23.
4. Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, Nickle D, Marr KA. *Aspergillus lentulus* sp. nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. *Eukaryot Cell*. 2005;4:625-32.
5. Bustin SA, Benes V, Garson JA, Hellemans J, Huggett J, Kubista M, Mueller R, Nolan T, Pfaffl MW, Shipley GL, Vandesompele J, Wittwer CT. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin Chem*. 2009;55:611-22.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. M27-A3, 2008, PA, EE.UU.
7. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:230-40.
8. Herrera F, Quintana G, Agorio I, Mykietiuik A, Bonvehí P, Barberis F, Relloso S, Temporiti E. Falsos positivos de galactomanano en neutropénicos febriles con alto uso de piperacilina/tazobactam: ¿representa un problema clínico? *Rev Argent Microbiol*. 2012;44:85-8.
9. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med*. 1996;100:171-8.
10. Horvath LL, George BJ, Hospenthal DR. Detection of fifteen species of *Candida* in an automated blood culture system. *J Clin Microbiol*. 2007;45:3062-4.
11. Husain S, Muñoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, Wagener MM, Singh N. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis*. 2005;40:89-99.
12. Koo S, Bryar JM, Baden LR, Marty FM. Prognostic features of galactomannan antigenemia in galactomannan-positive invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1255-60.
13. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, Scholten RJPM, Hooft L, Bijlmer HA, Reitsma JB, Bossuyt PM, Vandenbroucke-Grauls CM. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD007394.
14. Maertens JA, Klont R, Masson C, Theunissen K, Meersseman W, Lagrou K, Heinen C, Crépin B, Van Eldere J, Tabouret M, Donnelly JP, Verweij PE. Optimization of the cutoff value for the *Aspergillus* double-sandwich enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1329-36.
15. Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:846-54.
16. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1762-9.
17. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, Spriet I, Verbeke E, Van Wijngaerden E. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:27-34.
18. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffler J, Donnelly JP. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:89-96.
19. Miceli MH, Maertens J, Buvé K, Graziutti M, Woods G, Rahman M, Barlogie B, Anaissie EJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: proof of principle, description, and clinical and research implications. *Cancer*. 2007;110:112-20.
20. Nguyen MH, Leather H, Clancy CJ, Cline C, Jantz MA, Kulkarni V, Wheat LJ, Wingard JR. Galactomannan testing in bronchoalveolar lavage fluid facilitates the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1043-50.
21. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1417-27.
22. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:556-69.
23. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-60.

13. Tratamiento empírico antifúngico y dirigido en adultos

Rosana Jordán y José Cozzi

Introducción

Debido a la dificultad en el diagnóstico de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) y la alta mortalidad que provocan por el retraso en la administración del tratamiento, se utiliza el tratamiento empírico antifúngico (TEA) en los pacientes neutropénicos con fiebre persistente o recurrente después de 4 a 7 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro.

El objetivo del TEA es tratar precozmente una IFI oculta y prevenir la aparición de una nueva^{7,9,18,30}.

En la década de los ochenta se efectuaron dos estudios prospectivos y aleatorizados de TEA. En el primero de ellos, Pizzo describe una menor frecuencia de IFI en los pacientes neutropénicos que recibían empíricamente anfotericina B desoxicolato (AMB-d) por persistencia de la fiebre al 7.º día de tratamiento antibiótico, comparados con los que no recibían tratamiento antifúngico³⁶. En el segundo estudio, realizado por EORTC, los pacientes recibían AMB-d o placebo después de 5 días de fiebre persistente. Se observó una tendencia favorable hacia el uso empírico de AMB-d (menor persistencia de fiebre, de documentación de IFI, de mortalidad relacionada con la IFI), pero no hubo diferencias en la sobrevida¹⁰. Si bien estos dos estudios contaron con un pequeño número de pacientes y carecen de valor estadístico, fueron la base para la indicación del TEA^{7,12,19}.

La AMB-d ha sido durante muchos años el antifúngico de elección; sin embargo, su nefrotoxicidad y las reacciones relacionadas con su infusión han motivado la realización de estudios con nuevas drogas alternativas. Estos estudios no utilizaron como comparador placebo, sino otro antifúngico, AMB-liposomal (AMB-L) contra AMB-d^{37,40,44,45}; también se ha evaluado AMB-d contra AMB-dispersión coloidal⁴⁸ (AMB-DC), AMB-L contra AMB complejo lipídico^{49,50} (AMB-CL), itraconazol intravenoso y oral contra AMB-d⁴, fluconazol contra AMB-d^{29,44,51}, voriconazol contra AMB-L⁴⁶ y AMB-L contra caspofungina⁴⁷. Estos estudios mostraron que los fármacos comparados son equivalentes para el TEA⁴⁶ (A) (solo en un estudio el voriconazol resultó inferior a la AMB-L por no reunir el trabajo los criterios de no inferioridad). No hay ningún estudio que haya demostrado que el TEA sea más eficaz que el placebo en reducir la frecuencia de IFI y la mortalidad^{14,49}.

¿A quién va dirigido y cuál es el momento de inicio del TEA?

A los pacientes neutropénicos entre el 4.º y el 7.º día de fiebre de origen desconocido persistente o recurrente, a pesar de recibir ATB de amplio espectro (A).

¿Hasta cuándo debe administrarse?

En pacientes con neutropenias prolongadas: dos semanas, si no hay signos de infección fúngica (C).

¿Qué sabemos de la eficacia?

Formulaciones lipídicas de AMB, itraconazol, fluconazol y caspofungina son equivalentes a AMB-d para el TEA en cuanto a respuesta al tratamiento (A).

El fluconazol no estaría indicado en pacientes con neutropenia prolongada que recibieron previamente azoles, por el riesgo de AI. El voriconazol no fue aprobado por la FDA para este uso, dado que el trabajo que lo evaluó no reúne los criterios de no inferioridad, pero demostró menor incidencia IFI de brecha en pacientes de alto riesgo de IFI (leucemias agudas refractarias y trasplantes de células hematopoyéticas (TCH) alogénicos).

Una revisión sistemática publicada recientemente mostró que la caspofungina fue superior en cuanto a sobrevida que AMB-d, AMB-L, AMB-CL y voriconazol, y demostró mayor eficacia clínica en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas basales¹¹.

Antifúngico de elección en el TEA

- Caspofungina endovenosa (A)
- AMB-L endovenosa (A)

Alternativas en caso de no poder utilizar estas drogas

- Voriconazol endovenoso (B)
- Micafungina (B)

Nota: AMB-d. Dados sus efectos adversos y existiendo otras alternativas más seguras, la mayoría de las guías internacionales no recomiendan su uso, y la consideran categoría E. Esta comisión solo recomienda su uso en caso de no contar con otros antifúngicos más seguros.

¿Qué dosis de antifúngicos hay que usar?

Las dosis utilizadas varían según diferentes trabajos (tabla 1).

¿Qué sabemos de la seguridad de estos agentes?

El fluconazol, la AMB-L, el itraconazol, la caspofungina y el voriconazol mostraron menos efectos adversos que la AMB-d, y la caspofungina y el voriconazol exhibieron menos efectos adversos que la AMB-L. Nivel de evidencia: A.

En cuanto a la comparación de las diferentes formulaciones lipídicas de AMB, la AMB-L presentó menos efectos relacionados con la infusión y nefrotoxicidad que la AMB-CL⁴¹. La AMB-CL, a su vez, demostró menos nefrotoxicidad que la

Tabla 1 Dosis de antifúngicos

Antifúngico	Dosis
AMB-d ^a	0,5 mg/kg hasta 1 mg/kg/EV
AMB-L	3-5 mg/kg /día/EV
AMB-CL	1 mg/kg a 5 mg/kg/día/EV
Caspofungina	Dosis de carga: 70 mg EV Dosis de mantenimiento: 50 mg/día EV
Voriconazol ^b	Dosis de carga: 6 mg/kg/cada 12 h EV Dosis de mantenimiento: 3 mg/kg/cada 12 h EV, 200 mg/cada 12 h oral después de 3 días EV
Micafungina	100 mg/día/EV

^a Por sus efectos adversos no recomendamos su uso, salvo que no se disponga de otras drogas como equinocandinas o AMB-L.

^b IDSA y la Sociedad Internacional de Huésped Inmunocomprometido consideran al voriconazol como opción (nivel de evidencia B), ya que si bien el trabajo no cumplió con criterios de no inferioridad, demostró una disminución significativa de la aparición de IFI durante el TEA¹².

AMB-d, pero igual efectos relacionados con la infusión, y la AMB-DC tuvo menos nefrotoxicidad, pero mayores efectos relacionados con la infusión que la AMB-d. Nivel de evidencia: A.

Nuevas tendencias: tratamiento dirigido antifúngico (TDA)

Existen aspectos debatibles del TEA, uno de ellos es el sobretratamiento. Según diferentes trabajos, el riesgo de IFI oculta es de 25-30 % en pacientes con neutropenia febril persistente (que no reciben antifúngicos), por lo que si utilizamos TEA, un 70-75 % de pacientes recibirán antifúngicos y no la necesitarían. La fiebre como único síntoma tiene un valor predictivo positivo (VPP) bajo para el diagnóstico de IFI. Además, los pacientes pueden estar afebriles porque reciben corticoides u otras terapias antilinfocitarias y no recibirán antifúngicos si nos basamos en esta estrategia, por lo que perderíamos la posibilidad de tratar a pacientes que sí lo necesitarían. También se ha debatido acerca de otros aspectos: a) las variables que se han utilizado para evaluar la eficacia del TEA en los diferentes trabajos; b) el momento más indicado para iniciar el TEA y su duración; d) el papel del TEA si se utiliza profilaxis antifúngica; y e) las potenciales interacciones medicamentosas y los costos^{19,21,39}.

El mejor conocimiento de los factores de riesgo asociados a IFI y la aparición de nuevos métodos para un diagnóstico temprano (galactomananos [GM], PCR, 1-3βD glucano y tomografía computarizada de alta resolución [TCAR]) permitirían adoptar estrategias de tratamiento dirigido antifúngico (TDA), denominado por ciertos autores como “tratamiento preventivo o anticipado”^{23,27,28}.

Definición de TDA

Inicio de tratamiento antifúngico en neutropénico febril persistente después del 5.º al 7.º día o ante recaída de la fiebre, si los biomarcadores (GM o 1-3 β-D glucano) son positivos en combinación con hallazgos clínicos y/o signos radiológicos.

Objetivo del TDA

- Identificar y tratar a los pacientes en estadio temprano de la IFI.
- Limitar la terapia antifúngica solo a pacientes con alto riesgo de IFI.

La TCAR diagnóstica de manera más precoz la IFI cuando se compara con la radiografía (Rx) de tórax y con la clínica. El tratamiento de la IFI en estadio temprano, como es el signo del halo, mostró mejor respuesta al tratamiento (52 % vs. 29 %) y mayor supervivencia (71 % vs. 53 %) que al comenzar el tratamiento en estadios más tardíos¹⁵. Por otra parte, el valor predictivo negativo (VPN) es alto en pacientes con alto riesgo de presentar IFI.

El GM, la PCR y el 1-3 β-D glucano en muestras de sangre se han utilizado para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar AI. El GM es útil para descartar el diagnóstico de AI (VPN alto), y además puede utilizarse para el diagnóstico confirmatorio de AI (VPP alto) en el lavado broncoalveolar^{3,22,35} (BAL).

Maertens *et al.* realizaron un estudio prospectivo no aleatorizado, no comparativo, que incluyó pacientes neutropénicos oncohematológicos con alto riesgo de IFI bajo profilaxis con fluconazol. Solo a los pacientes con más de dos GM positivos consecutivos o con tomografía computarizada (TC) sugestiva de IFI, con resultados positivos en los cultivos o en la evaluación microscópica para hongos, se les administró AMB-L. Los hallazgos positivos de este trabajo fueron que no se perdió de diagnosticar ninguna AI; se inició el tratamiento temprano en casos no sospechados clínicamente (7,3 %), con una reducción significativa en el uso de antifúngicos (78 %); sin embargo, falló en detectar otras IFI diferentes de la AI²⁶.

Dos estudios prospectivos aleatorizados han comparado el TEA contra el TDA. En un estudio prospectivo aleatorizado abierto en pacientes oncohematológicos, Coordonier *et al.* compararon el TEA vs. el uso de TDA (basado en datos clínicos, estudios radiológicos o GM), y observaron mayor incidencia de IFI (9,1 % vs. 2,7 %) y menor uso de antifúngicos (39,2 % vs. 61,3 %) en el TDA, pero sin cambios en la mortalidad⁸.

Hebart *et al.* realizaron un trabajo aleatorizado y controlado en TCH en el que compararon el TEA vs. el TDA. El primero consistió en la administración de AMB-L con fiebre recurrente o persistente; el segundo estuvo basado en la detección de dos PCR panfúngicas positivas o una PCR y síntomas clínicos. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en la incidencia de IFI, ni en la mortalidad, pero sí se encontró más uso de AMB-L en el grupo que recibió TDA^{11,16}.

En un estudio reciente, Pagano *et al.* compararon el TEA vs. el TDA. Se trató de un estudio prospectivo, multicéntri-

co, no aleatorizado, realizado en Italia. Este demostró que el TEA disminuye la incidencia de IFI (7,4 % vs. 23,7 %) y de la mortalidad atribuible a esta causa con respecto al TDA (7,1 % vs. 22,5 %) en pacientes neutropénicos febriles con enfermedad oncohematológica. Este trabajo ha sido cuestionado por tener sesgos en su diseño^{6,34}.

Otros estudios no aleatorizados de TDA utilizando diferentes criterios clínicos, radiológicos y/o microbiológicos sugieren que el TDA es seguro y la administración de antifúngicos es más reducida cuando se compara con el TEA^{1,2,13,33,42}.

Conclusiones acerca del TDA

- No en todos los trabajos se utilizan los mismos criterios clínicos, radiológicos o de biomarcadores para iniciar el TDA. No existen criterios estandarizados.
- La mayoría de los trabajos muestran más IFI documentada y menor uso de antifúngicos, sin diferencias significativas en la mortalidad global, en el TDA comparado con el TEA (tabla 2).
- No hay estudios controlados aleatorizados y multicéntricos que comparen el TEA vs. el TDA en pacientes que estén recibiendo profilaxis activa contra hongos filamentosos (tabla 2).

Tabla 2 Comparación del tratamiento dirigido antifúngico (TDA) frente al tratamiento empírico inicial (TEA)

TDA	TEA
> diagnóstico de IFI	< diagnóstico de IFI
< uso de antifúngicos	> uso de antifúngicos
Vigilancia con GM y TC	No identifica pacientes con bajo riesgo de IFI (sobretratamiento)
Retraso en la indicación de antifúngicos por esperar realización y resultado de TC y GM	Menos retraso en la iniciación de tratamiento
Costo estrategia vigilancia	Costo uso de antifúngicos
Profilaxis hongos filamentosos disminuye la sensibilidad del GM	
No validado	

¿Cuál es la mejor estrategia para seguir, TEA o TDA?

Para decidir la mejor estrategia hay que evaluar:

- A) La posibilidad de realizar TC y GM dos a tres veces por semana, y de obtener los resultados rápidamente.
- B) La gravedad del estado clínico del paciente: ¿se encuentra hemodinámicamente estable o inestable?

C) La profilaxis antifúngica: ¿recibe profilaxis? ¿es esta activa frente a hongos filamentosos o a *Candida*?

D) El foco de infección: ¿pulmón? ¿piel? ¿sistema nervioso central? ¿sinusal? ¿gastrointestinal?

E) La epidemiología de la IFI en su centro.

Enfoque actual del paciente neutropénico de alto riesgo febril persistente que no responde al tratamiento antibiótico después del 5.º día o con recurrencia de la fiebre

Hemos propuesto en esta comisión diferentes escenarios:

Escenario 1

Si su centro no cuenta con la posibilidad de realizar TC y/o determinación de biomarcadores (GM, 1-3 β -D glucano), como conducta se recomienda el TEA.

Antifúngico:

- Elección: caspofungina endovenosa
- Alternativa: AMB-L EV

Escenario 2

Paciente hemodinámicamente inestable, con profilaxis primaria con fluconazol o sin ella, aunque el GM y la TC tórax sean negativos. Como conducta se recomienda el TEA.

Antifúngico:

- Elección: caspofungina EV
- Alternativa: AMB-L EV

Comentario: se indica TEA, ya que en el paciente hemodinámicamente inestable debemos considerar el riesgo de candidemia e iniciar tratamiento empírico.

Escenario 3

El paciente no recibe profilaxis antifúngica, el GM y la TC tórax son negativos, pero presenta mucositis oral o intestinal grave, uso de catéter venoso central y antibióticos de amplio espectro. Como conducta se recomienda el TEA.

Antifúngico:

- Elección: caspofungina EV
- Alternativa: AMB-L EV

Comentario: se indica TEA debido al alto riesgo de candidemia en este escenario clínico.

Escenario 4

El paciente recibe profilaxis con fluconazol y está hemodinámicamente estable. El GM y la TC tórax son negativos, pero presenta mucositis oral o intestinal grave, uso de catéter venoso central y cultivos micológicos negativos. Como conducta se recomienda continuar la profilaxis con fluconazol y hacer monitoreo periódico con datos clínicos, GM y TC (para evaluar la aparición de IFI de brecha).

Escenario 5

Paciente con profilaxis con fluconazol o sin ella, con TC tórax negativa y GM positivo (evaluar curva y probabilidad pretest).
Antifúngicos:

- Elección: voriconazol EV
- Alternativa: AMB-L EV

Escenario 6

Paciente con profilaxis con fluconazol o sin esta

1) TC tórax y GM en suero y/o BAL positivos

Conducta:

- Elección: voriconazol EV. Alternativa: AMB-L EV

Comentario: por AI probable¹⁷

2) TC tórax positiva con halo reverso, presencia de 10 o más nódulos con derrame pleural y sinusitis concomitante, y GM en suero y BAL negativos

Conducta:

AMB-L EV

Comentario: diagnóstico presuntivo de infección causada por mucorales.

Escenario 7

Profilaxis con voriconazol o posaconazol o itraconazol y TC tórax positiva:

1) GM en suero y/o BAL positivos o directo con hifas hialinas septadas ramificadas en ángulo agudo:

Conducta:

Elección: AMB-L EV o AMB-L EV + caspofungina EV

Alternativa: voriconazol EV + equinocandinas (anidulafungina EV o caspofungina EV) si los niveles de voriconazol plasmáticos durante la profilaxis eran bajos y se asume que la IFI de brecha se debe a otra causa, y no por resistencia a azólicos^{5,31,40}.

Comentario: para cobertura contra IFI de brecha: AI probable.

2) GM en suero y/o BAL negativos, o directo con hifas no septadas ramificadas en ángulo recto

Conducta:

- Elección: AMB-L*.
- Alternativa: AMB-L+caspofungina* en casos refractarios al tratamiento con AMB-L^{20,38}.

Comentario: para cobertura contra mucorales*.

Escenario 8

Profilaxis con voriconazol o posaconazol o itraconazol y TC tórax negativa

1) Si la determinación del antifúngico detecta niveles adecuados, la conducta es continuar con igual profilaxis

2) Si los niveles del antifúngico son inadecuados, la conducta es:

- Elección: AMB-L EV o caspofungina EV

- Alternativa: aumentar la dosis del antifúngico utilizado para profilaxis

Escenario 9

Paciente con sinusitis

A) Con profilaxis primaria con fluconazol o sin esta

1) GM en sangre positivo y TC con sinusitis

- Elección: voriconazol EV empírico.

- Alternativa: AMB-L

Comentario: AI sinusal probable¹⁷

2) GM en sangre negativo y TC con sinusitis

Elección: AMB-L EV empírico*

Alternativa: AMB-L+ caspofungina^{20,38}

Comentario: para cobertura contra mucorales*

B) Paciente con profilaxis con voriconazol o posaconazol

TC con sinusitis y GM en sangre negativo

Elección: AMB-L EV empírico*

Alternativa: AMB-L+ caspofungina^{20,38}

Comentario: para cobertura contra mucorales*

En todos los casos de sinusitis, se tratará de obtener muestra para estudios microbiológicos si las condiciones clínicas y el recuento de plaquetas permiten realizarlo.

Escenario 10

Lesiones focales del sistema nervioso central (SNC):

A) Paciente con profilaxis con fluconazol o sin esta

GM positivo en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR)

Elección: voriconazol EV empírico

Alternativa: AMB-L

Comentario: AI de SNC probable¹⁷.

B) Paciente con profilaxis con voriconazol o posaconazol

GM positivo o negativo en suero o LCR

Conducta: AMB-L* +/- voriconazol EV empírico**

Comentario: cobertura para mucorales*, *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp.**³²

Escenario 11

Lesiones en piel

A) Paciente con profilaxis con fluconazol o sin ella

- TC tórax negativa y GM negativo y punción o biopsia de lesiones de piel con levaduras en examen directo.

Elección: caspofungina EV empírica.

Alternativa: AMB-L

Comentario: sospecha de *Candida* resistente a fluconazol.

- TC tórax negativa y GM negativo y punción o biopsia de lesiones de piel con examen directo negativo.

Elección: AMB-L EV

Alternativa: voriconazol EV

Comentario: sospecha de *Fusarium* spp.³²

B) Paciente con profilaxis con voriconazol o posaconazol

- TC tórax positiva, GM positivo o negativo, sinusitis +/-, lesiones focales en SNC +/-, hemocultivos + hongos miceliales

Conducta: AMB-L EV +/- voriconazol EV empírico

Comentario: se sospecha *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. o *Aspergillus* spp.^{2,24,25,32,43} (por frecuencia).

Escenario 12

Paciente bajo profilaxis con equinocandinas

1) TC tórax negativa, GM negativo y cuadro abdominal agudo con sospecha de candidiasis diseminada crónica:

Conducta: AMB-L.

2) TC tórax positiva, GM positivo en suero o BAL

Elección: voriconazol EV

Alternativa: AMB-L

Comentario: AI probable¹⁷

Escenario 13

Paciente bajo profilaxis con AMB-L

1) TC tórax negativa, GM negativo y cuadro abdominal agudo con sospecha de candidiasis diseminada crónica:

Conducta: caspofungina EV

2) TC tórax positiva, GM positivo en suero o BAL

Conducta: voriconazol EV

Comentario: AI probable¹⁷

Conclusiones

La estrategia de TEA basado solo en la persistencia de fiebre o recaída de aquella durante la neutropenia continúa siendo una práctica aceptada, dado el diagnóstico subóptimo de IFI.

El TDA podría reemplazar el uso de TEA solo si el paciente está hemodinámicamente compensado, bajo profilaxis con fluconazol, y no hay retraso en los resultados de los métodos diagnósticos utilizados (TC y biomarcadores).

El TDA puede ayudar a la suspensión precoz del TEA teniendo en cuenta los resultados de los métodos diagnósticos y el estado clínico del paciente.

No existe un único antifúngico de elección para TDA o TEA, este debe individualizarse en cada paciente considerando el riesgo de IFI, la exposición previa a antifúngicos, las interacciones medicamentosas, la toxicidad y los costos.

Bibliografía

1. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Cordero E, Noguer M, Parody R, Pachon J, Cisneros JM. Empirical antifungal therapy in selected patients with persistent febrile neutropenia Bone Marrow Transplant. 2010;45:159-64.
2. Aguilar-Guisado M, Martin-Pena A, Espigado I, Ruiz Perez de Pipaon M, Falantes J, De la Cruz F, Cisneros JM. Universal antifungal therapy is not needed in persistent febrile neutropenia: a tailored diagnostic and therapeutic approach. Haematologica. 2012;97:464-71.
3. Bergeron A, Belle A, Sulahian A, Lacroix C, Chevret S, Raffoux E, Arnulf B, Socié G, Ribaud P, Tazi A. Contribution of galactomannan antigen detection in BAL to the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies Chest. 2010;137:410-5.
4. Boogaerts M, Winston DJ, Bow E, Bow EJ, Garber G, Rebol AC. Intravenous and oral itraconazole vs. intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. Ann Intern Med. 2001;135:412-22.
5. Caillot D, Thiébaud A, Herbrecht R, de Botton S, Pigneux A, Bernard F, Larché J, Monchecourt F, Alfandari S, Mahi L. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study. Cancer. 2007;110:2740-6.
6. Castagnola E, Haupt E. Empirical versus pre-emptive antifungal therapy for persistent febrile neutropenia. Haematologica. 2012;97:e1.
7. Cisneros J, Espigado I, Rivero A, Lozano de León F, Parra J, Callado A, Lomas JM, Pachón J. Empirical antifungal therapy in selected patients with persistent fever and neutropenia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:609-14.
8. Coordonier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, Dhedin N, Isnard F, Ades L, Kuhnowski F, Foulet F, Kuentz M, Maison P, Bretagne S, Schwarzwinger M. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, control trial. Clin Infect Dis. 2009;48:1042-51.
9. De Pauw BE. Between over- and undertreatment of invasive fungal disease. Clin Infect Dis. 2005;41:1251-3.
10. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empirical antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. Am J Med. 1989;86:668-72.
11. Freemantle N, Tharmanathan P, Herbrecht R. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. J Antimicrob Chemother. 2011;66 Suppl 1:25-35.
12. Freifeld A, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52:e56-93.
13. Girmenia C, Micozzi A, Gentile G, Santilli S, Arleo E, Cardarelli I, Capria S, Minotti C, Cartoni C, Brocchieri S, Gerrisi V, Meloni G, Foa R, Martino P. Clinical driven diagnostic antifungal approach in neutropenic patients: a prospective feasibility study. J Clin Oncol. 2010;28:667-74.
14. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2008;44:2192-203.
15. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, Wingard JR, Herbrecht R, Ribaud P, Patterson TF, Troke PF, Denning DW, Bennett JE, de Pauw BE, Rubin RH. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. Clin Infect Dis. 2007; 44:373-9.
16. Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, Loeffler J, Tolleran J, Ljungman P, Wandt H, Schaefer-Eckart K, Dornbush HJ, Meisner C, Engel C, Stenger N, Mayer T, Ringden O, Einsele H. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. Bone Marrow Transplant. 2009;43:553-61.
17. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002;347:408-15.
18. Klastersky J. Empirical antifungal therapy. Int J Antimicrob Agents. 2004;23:105-12.
19. Klastersky J, Paesemans J. Antifungal therapy in febrile neutropenic patients: review of treatment choices and strategies for aspergillar infection. Support Care Cancer. 2007;15:137-41.
20. Kontoyiannis DP, Lewis R. How I treat mucormycosis. Blood. 2011;118:1216-24.
21. Leather HL, Wingard JR. New strategies of antifungal therapy in hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with hematological malignancies. Blood Rev. 2006;20:267-87.

22. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, Scholten RJPM, Hooft L, Bijlmer HA, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Vandenbroucke-Grauls CM. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD007394.
23. Leventakos K, Lewis RE, Kantoyianis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis*. 2010;50:405-15.
24. Liu JY, Chen WT, Ko BS, Yao M, Hsueh PR, Hsiao CH, Kuo YM, Chen YC. Combination antifungal therapy for disseminated fusariosis in immunocompromised patients: a case report and literature review. *Med Mycol*. 2011;49:872-8.
25. Lortholary O, Obenga G, Biswas P, Caillot D, Chachaty E, Bienvenu AL, Cornet M, Greene J, Herbrecht R, Lacroix C, Grenouillet F, Raad I, Sitbon K, Troke P; French Mycoses Study Group. International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4446-50.
26. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, Wilmer A, Verhaegen J, Boogaerts M, Van Eldere J. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infections prospective feasibility study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1242-50.
27. Maertens J, Groll A, Cordonier C, De la Camara RL, Rolides E, Marchetti O. Treatment and timing in invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 1:137-43.
28. Maertens J, Nucci M, Donnelly JP. The role of antifungal treatment in hematology. *Haematologica*. 2012;97:325-27.
29. Malik I, Moid I, Asís Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric antifungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med*. 1998;105:478-83.
30. Martino R, Viscoli C. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *Br J Haematol*. 2006;132:138-54.
31. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:797-802.
32. Nucci M, Vehreschild M, Velasco M, Queiroz-Telles F, Simoes B, Souza C, Cesaro S, Hamerschlag N, Cornely O, Anaissie E. The outcome of invasive fusariosis has improved in the last decade. 52nd ICAAC 2012, Resumen M1234, San Francisco, EE.UU.
33. Oshima K, Kanda Y, Asano-Mori Y, Nishimoto N, Shunya A, Nagai S, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutoku K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurukawa M. Presumptive treatment strategy for aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:350-5.
34. Pagano L, Caira M, Nosari A, Cattaneo C, Fanci R, Bonono A, Vianelli N, Garcia M, Mancinelli M, Tosti ME, Tumbarello M, Viale P, Aversa F, Rossi G. The use and efficacy of empirical versus preemptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. *Haematologica*. 2011;96:1366-70.
35. Pfeiffer C, Fine J, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1417-27.
36. Pizzo P, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med*. 1982;72:1001-111.
37. Prentice HC, Hann IM, Herbrecht R, Aoes M, Kvaloy S, Catovsky D, Pinkerton CR, Schey SA, Jacobs F, Oakhill A, Stevens RF, Darbyshire PJ, Gibson BE. A randomized comparison of liposomal vs conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 1997;98:711-8.
38. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, Edwards J Jr, Filler SG, Goldberg R, Spellberg B. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:364-71.
39. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect JR, Walsh T. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis*. 2007;44:402-9.
40. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, Houston S, Rosso F, Montoya JG, Patton P, Del Busto R, Aguado JM, Fisher RA, Klintmalm GB, Miller R, Wagener MM, Lewis RE, Kontoyiannis DP, Husain S. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*. 2006;81:320-6.
41. Subirá M, Martino R, Gomez L, Martí JM, Estany C, Sierra J. Low dose amphotericin B lipid complex vs conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies - a randomized, controlled trial. *Eur J Haematol*. 2004;72:342-7.
42. Tan BH, Hong LG, Chlebicka NL, Kurup A, Cheah FK, Pin Lin RRT, Goh YT, Wong GCC. Galactomannan-guided preemptive vs empirical antifungal in the persistently febrile neutropenic patients: a prospective randomized study. *Int J Infect Dis*. 2011;15:350-6.
43. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath CH, Lutsar I, Rovira M, Nguyen Q, Slavin M, Chen SC; Global Scedosporium Study Group. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1743.
44. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, Moroni C, Garaventa A, Rossi MR, Fanci R, Menichetti F, Caselli D, Giacchino M, Congiu M. Fluconazole vs amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a programmatic, multicenter, prospective and randomized clinical trial. *Eur J Cancer*. 1996;32A:814-20.
45. Walsh T, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schuartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 1999;340:764-71.
46. Walsh T, Pappas P, Winston D, Lazarus M, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Rebolí A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdière M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002;346:225-34.
47. Walsh T, Teppler H, Donowitz G, Maertens J, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, de Pauw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004;351:1391-402.
48. White M, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR, Goldman M, Van Burik JA, McCabe A, Lin JS, Gurwith M, Miller CB. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1998;27:296-302.
49. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis*. 2004;39:S38-43.
50. Wingard J, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta AL; Amph/ABLC Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1155-63.
51. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster M, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med*. 2000;108:282-9.

14. Nuevos antifúngicos con uso en pediatría

Silvina Neyro y María Andrea Mónaco

Introducción

La infecciones fúngicas invasivas (IFI) producen una elevada morbilidad en pacientes neutropénicos²⁵. Durante mucho tiempo, la anfotericina B (véase capítulo 9: Tratamiento empírico inicial en pacientes pediátricos neutropénicos febriles de alto riesgo) y la 5 fluocitocina han sido los únicos antifúngicos disponibles para el tratamiento de este tipo de infecciones. Sin embargo, en los últimos años, se han incorporado nuevas drogas antifúngicas a las opciones disponibles, tanto para el tratamiento como para la profilaxis de IFI en pacientes adultos. Algunas de estas han sido aprobadas para su uso en pediatría, lo que ha ampliado también la posibilidad de recursos terapéuticos en niños.

Los nuevos antimicóticos incluyen varios grupos de drogas que difieren tanto en su espectro de acción como en su aspecto farmacocinético y farmacodinámico.

Nuevos antifúngicos

Triazoles

Los triazoles son drogas pertenecientes al grupo de los azoles. El mecanismo de acción de este grupo se basa en bloquear la biosíntesis del ergosterol de la membrana celular por inhibición de la enzima lanosterol 14- α -demetilasa dependiente del citocromo P450, que participa en el paso de lanosterol a ergosterol^{9,25}. Esto produce acumulación de precursores, con aumento en la permeabilidad de la membrana plasmática fúngica. Se trata de drogas sintéticas, fungistáticas o fungicidas (dependiendo de la droga y el hongo sobre el que actúe), esenciales tanto para la prevención como para el tratamiento de las enfermedades invasoras producidas por hongos.

En la primera generación de triazólicos se incluyen el fluconazol y el itraconazol. El *fluconazol* es una droga ampliamente usada en pacientes pediátricos. Puede ser administrado por vía oral (VO) o endovenosa (EV). Presenta un espectro de acción limitado, con actividad fungistática³⁰, y es activo principalmente frente a la mayoría de la especies de *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* y, parcialmente, frente a hongos dimórficos. Sin embargo, gran parte de las cepas de *Candida glabrata* y *Candida krusei* son resistentes¹⁰. Presenta una excelente biodisponibilidad por VO (mayor del 90 %) y su absorción no se ve afectada por alimentos ni por el pH gástrico^{3,10}. Se distribuye fácilmente en el organismo, ya que penetra rápidamente en tejidos y alcanza concentraciones similares a las plasmáticas en líquidos orgánicos (LCR, saliva, esputo, humor vítreo, etc.); hecho en el que influye su hidrosolubilidad y baja unión a proteínas plasmáticas^{3,10} (11 %). Se detectan altas concentraciones del fármaco activo en orina, ya que el 80 % de la droga se elimina por vía renal sin modificar. Su farmacoci-

nética difiere en algunos aspectos con respecto a la observada en los adultos. La vida media de eliminación descrita en pacientes pediátricos es de aproximadamente 20 horas, y se ha demostrado un *clearance* de la droga más acelerado en niños. Se sugieren dosis en un rango de 6-12 mg/kg/día³⁰. Requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. Es eliminado tanto por hemodiálisis como por diálisis peritoneal³. Constituye una droga con excelente perfil de seguridad, dado que presenta escasos efectos adversos y estos, a su vez, son leves y no suelen ser frecuentes (vómitos, diarrea, náuseas, exantema cutáneo, aumento de transaminasas).

La nueva generación de triazólicos, sin embargo, está compuesta por drogas como *voriconazol*, *posaconazol*, *ra-vuconazol*, *albaconazol* e *isavuconazol*. De estos últimos, solo el voriconazol y el posaconazol han sido aprobados para su uso clínico, el resto se encuentra actualmente en etapa de investigación.

Como grupo, los triazólicos presentan un amplio espectro de acción *in vitro*, contra una variedad de levaduras y hongos miceliales.

Voriconazol

Droga estructuralmente relacionada al fluconazol; aprobada y licenciada para su uso en pediatría en mayores de 2 años (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT] y *European Medicines Agency* [EMA]). La *Food and Drug Administration* (FDA) emite recomendaciones, hasta el momento, solo para mayores de 12 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la droga en pacientes menores de 2 años, por lo cual no se recomienda su uso.

Espectro antifúngico: Se trata de un azol de amplio espectro antifúngico, que presenta acción sobre levaduras (algunas de ellas resistentes a triazólicos de primera generación), activo contra *Cryptococcus* spp., contra la mayoría de especies de *Candida* (incluyendo *C. krusei* y *C. glabrata*), hongos miceliales como *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. terreus* y *A. nidulans*, sobre los cuales presenta acción fungicida^{1,6,7,25,27}, *Fusarium* spp., *Scedosporium apiospermum* y algunos dermatíaceos. Además, ha demostrado tener buena acción contra hongos productores de micosis sistémicas endémicas, como *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*^{15,17}. No presenta actividad contra zigomicetos^{2,25}.

Posología y forma de administración (tabla 1): Existen formulaciones para la administración vía oral (VO) y endovenosa (EV). En niños de 2 a 12 años, la dosis EV recomendada es de 7 mg/kg/día, sin dosis de carga, ni ajuste de dosis según edad. En mayores de 12 años se utilizará la dosis EV recomendada para adultos, que implica el uso de dosis de carga de voriconazol (primer día de tratamiento: 6 mg/kg/dosis cada 12 h EV) para alcanzar rápidamente el equili-

Tabla 1 Voriconazol. Dosis según vía de administración y grupo etario

2-12 años		> 12 años	
	Carga	Mantenimiento	
EV	No	7 mg/kg cada 12 h	6 mg/kg cada 12 h
VO	No	200 mg cada 12 h	- > 40 kg: 400 mg cada 12 h - < 40 kg: 200 mg cada 12 h
			4 mg/kg cada 12 h - > 40 kg: 200 mg cada 12 h - < 40 kg: 100 mg cada 12 h

brio estacionario de la droga, y posteriormente, disminuir a 4 mg/kg/dosis cada 12 h, como dosis de mantenimiento^{2,16,20,22,25,28}. La necesidad de una mayor dosis intravenosa en pacientes pediátricos respecto de la dosis de pacientes adultos refleja una mayor capacidad de eliminación en pediatría, debido a un mayor tamaño del hígado en relación a la masa corporal, un mayor primer paso hepático de la droga y una farmacocinética lineal que difiere de la farmacocinética en adultos.

Para el tratamiento vía oral se sugiere administrar 200 mg/dosis cada 12 h, dosis similar a la del adulto, debido a la diferente biodisponibilidad de la droga en pacientes pediátricos¹⁰.

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas: Presenta una alta biodisponibilidad por vía oral, cercana al 96-100 %²⁵, menor en niños: 65-66 %. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1-2 h luego de la administración. Su absorción es máxima si se administra una hora antes o después de las comidas^{2,5}. La administración simultánea con alimentos reduce su absorción en un 30 %¹⁵. Esta no se ve afectada por el uso de antiácidos. Se distribuye ampliamente en tejidos²⁵. Presenta una unión moderada a proteínas^{2,25} (58 %). En el LCR alcanza concentraciones de más del 50 % respecto de la concentración plasmática² y es muy escasa su concentración en las vías urinarias bajas. Su metabolismo es hepático vía citocromo P450 (isoenzimas CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4), por lo que es necesario ajustar las dosis en caso de insuficiencia hepática (Child-Pugh A o B). Se recomienda utilizar las dosis de carga pero reducir a la mitad la dosis de mantenimiento en pacientes con hepatopatía crónica leve o moderada. No se dispone de ensayos clínicos en caso de hepatopatías crónicas graves. No requiere ajuste de dosis en hepatopatías agudas²⁵. La formulación oral no necesita ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal; sin embargo, debido a que en la formulación endovenosa el excipiente está compuesto por β -ciclodextrina, debería ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave^{18,22,25}. Se elimina por hemodiálisis, y no requiere ajuste de dosis en estos casos. No se ha estudiado el uso de esta droga en pacientes pediátricos menores de 12 años con insuficiencia hepática o renal²².

El perfil farmacocinético del voriconazol en adultos es no lineal debido a la saturación de su metabolismo, esto implica una menor velocidad de depuración conforme se aumenta la dosis, lo que genera mayores concentraciones plasmáticas de la droga; esto es diferente en niños menores de 12 años²². La variabilidad interindividual de la farmacocinética del voriconazol es alta.

Efectos adversos: El grupo de los triazólicos presenta, en general, una baja incidencia de efectos adversos, son drogas seguras y bien toleradas en pediatría. Los efectos más frecuentemente descritos son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal). Otros efectos adversos posibles son cefaleas, toxicidad hepática y prolongación del intervalo QT c¹⁰. La toxicidad más frecuente en todas las drogas pertenecientes a este grupo es la hepática, se ha comprobado un aumento de las transaminasas en el 12-20 % de los pacientes tratados con voriconazol²; se ha comunicado también aumento de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina total, con menor frecuencia. El voriconazol ha sido asociado con trastornos visuales transitorios, que pueden ocurrir hasta en el 30 % de los casos (fotopsias, fotofobia, cambios en la visión de los colores, alucinaciones visuales, neuritis óptica) y a fotosensibilidad cutánea en el 19 % de los casos^{2,10,12,25}. Se sugiere el monitoreo de la función hepática y evitar la exposición solar durante los tratamientos con voriconazol.

Se describen también entre los efectos adversos: reacción anafiláctica, trastornos hidroelectrolíticos, insuficiencia renal aguda y pancreatitis.

Muchos de los efectos adversos pueden estar relacionados con la concentración y las interacciones medicamentosas^{2,10}.

Interacciones medicamentosas: El grupo de los triazoles posee el mayor potencial de interacciones debido a la inhibición de la acción de las enzimas dependientes del complejo citocromo P450²⁶. Los inhibidores o inductores de estas enzimas pueden aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de estos antifúngicos.

Existen numerosas interacciones farmacocinéticas entre el voriconazol y varias drogas inhibidoras y/o inductoras de las isoenzimas del complejo citocromo P450, lo cual limita su uso simultáneo y/o hacen necesario el monitoreo de la toxicidad y los efectos adversos. En caso de uso simultáneo con voriconazol, puede requerirse el ajuste de dosis de uno o ambos agentes. Se ha comprobado la presencia de interacciones al ser administrados con antirretrovirales, anti-convulsivos, quimioterápicos, estatinas, algunos antihistamínicos, inmunosupresores, amiodarona, rifampicina y rifabutina, entre otras^{2,10,22,25}.

Monitoreo terapéutico mediante la determinación del contenido plasmático: Su objetivo es optimizar la eficacia del tratamiento y minimizar la toxicidad de la droga, dada la incapacidad para predecir las concentraciones alcanzadas con dosis estándar. Se sugiere monitorizar en valle, a la semana de iniciado el tratamiento. Posteriormente se reevaluará en caso de progresión de enfermedad bajo tratamiento, adición o retiro de drogas con posibilidad de interacción

farmacológica, cambio en la vía de administración, deterioro de la función hepática o tratamientos prolongados.

Para obtener valores plasmáticos dentro del rango terapéutico se sugiere lograr concentraciones mayores de 1000 ng/ml, ya que se ha evidenciado que concentraciones menores se relacionan con mayor tasa de mortalidad^{16,20,22}. Se recomienda no superar los 6000 ng/ml.

Indicaciones: Tabla 2.

Posaconazol

Droga estructuralmente relacionada con el itraconazol, aprobada y licenciada para su uso en pediatría a partir de los 13 años (ANMAT/FDA/EMA). No se dispone de información farmacocinética en menores de 8 años. La seguridad y eficacia en menores de 13 años aún no ha sido establecida, razón por la cual no se recomienda su uso.

Espectro antifúngico: Perteneciente a la nueva generación de triazoles, con una potente actividad antifúngica contra levaduras y hongos miceliales, y un amplio espectro de acción^{2,3,13}. Se trata de una droga con espectro muy similar al del voriconazol, muy activa frente a *Candida* spp., *Aspergillus* spp.² (con actividad fungicida), *Fusarium* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Coccidioides* spp., *Blastomyces dermatitidis*, pero con el agregado de actividad contra zigomicetos, contra quienes las opciones terapéuticas son limitadas^{2,10}.

Posología y forma de administración: Disponible únicamente en formulación oral. Dosis sugerida: 800 mg/día² (en 2 a 4 dosis). No se evidenciaron incrementos adicionales en la concentración plasmática cuando se administraron dosis superiores, tanto en pacientes como en voluntarios sanos.

Profilaxis: 200 mg/dosis, en 3 dosis diarias.

Tratamiento: 400 mg/dosis, en 2 dosis diarias. Puede administrarse 200 mg/dosis en 4 dosis diarias en caso de intolerancia alimentaria y/o de suplementos nutricionales.

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas: Farmacocinética lineal². Buena biodisponibilidad por vía oral. Sin embargo, debe ser administrado con las comidas y bebidas (dentro de los 20 minutos), ya que esta desciende hasta un rango del 8-47 % cuando el paciente se encuentra en ayunas; pero aumenta hasta 2,6 veces cuando se administra con suplementos nutricionales o alimentos no grasos, y hasta 400 % si se administra con una comida rica en grasas^{2,10}. Para optimizar aún más su absorción, se sugiere dividir la dosis diaria de posaconazol en 2 a 4 tomas^{2,8,10}. La administración simultánea de inhibidores de bomba de protones podría disminuir la absorción del posaconazol. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 6 horas. Presenta un amplio volumen de distribución, esto sugiere una extensa penetración en tejidos periféricos. Circula unido a proteínas hasta en un 99 %, principalmente a albúmina²⁶. No logra concentraciones óptimas en LCR. Se elimina lentamente, con una vida media larga (35 h, aproximadamente). Presenta metabolismo hepático mediante glucuronidación. A diferencia de otros azólicos, no es ampliamente metabolizado por enzimas del complejo citocromo P450, sin embargo, es un inhibidor de la isoenzima CYP3A4, lo que le confiere interacciones farmacológicas. El 71-77 % de la droga se elimina por heces, principalmente sin metabolizar¹⁰. No requiere ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal. Los datos farmacocinéticos en insuficiencia hepática grave son limitados, frente a lo cual no puede hacerse reco-

Tabla 2 Indicaciones para el uso de nuevos antifúngicos

Voriconazol	Posaconazol	Caspofungina
- Primera elección en aspergilosis invasiva	Profilaxis:	- Tratamiento empírico antifúngico en neutropenia febril persistente ^{19,29}
Opcional ante:	- IFI en inmunocomprometidos de alto riesgo:	- Candidiasis invasiva
- Candidemia en pacientes no neutropénicos	a. Aspergilosis invasiva (LMA ^a en fase de inducción, síndrome mielodisplásico)	- Alternativa terapéutica en el tratamiento de la aspergilosis invasiva refractaria a otros antifúngicos ³¹
- Candidiasis invasiva	b. Candidiasis diseminada (enfermedades hematológicas malignas bajo inmunosupresión grave, receptor de TCH ^b bajo tratamiento inmunosupresor a altas dosis por EICH ^c)	
- Candidiasis esofágica	Tratamiento:	
- Infecciones graves por <i>Scedosporium apiospermum</i> y <i>Fusarium</i> spp.	Frente a intolerancia o resistencia a otras drogas, en caso de: aspergilosis invasiva, candidemia, candidiasis esofágica, cromoblastomycosis, fusariosis, criptococosis, coccidioidomicosis, zigomicosis	

^a Leucemia mieloide aguda.

^b Trasplante de células hematopoyéticas.

^c Enfermedad injerto contra huésped.

mendación alguna en cuanto al ajuste de dosis. No requiere ajustes en insuficiencia hepática leve a moderada. No se elimina mediante hemodiálisis.

Efectos adversos: Los más frecuentemente reportados son los gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, vómitos, náuseas, dispepsia). También se ha descrito xerostomía, anorexia, cefalea, astenia, insomnio, toxicidad hepática (aumento de transaminasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total), prolongación del intervalo QT, taquicardia, torsión de punta, rash cutáneo, hipersensibilidad a la droga, alteraciones hidroelectrolíticas y hematológicas^{2,5} (neutropenia, trombocitopenia).

Interacciones medicamentosas: Ciertas drogas actúan como inhibidores o inductores de las vías de depuración del posaconazol, provocando aumento o disminución, respectivamente, en sus concentraciones plasmáticas. Se sugiere evitar el uso concomitante de sustratos de la isoenzima CYP3A4 (terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina, alcaloides ergotamínicos), así como de rifabutina, fenitoína, efavirenz, ergotamina, vincristina, vinblastina o inhibidores de la HMG CoA reductasa (atorvastatina, lovastatina, simvastatina), entre otras.

Monitoreo terapéutico mediante la determinación del contenido plasmático: El objetivo es evaluar y optimizar la eficacia del tratamiento; se sugiere monitorizar en valle, a la semana de iniciado. Posteriormente se reevaluará en caso de progresión de enfermedad, adición o retiro de drogas con posibilidad de interacción farmacológica, modificaciones en la dosis, deterioro de la función hepática o tratamientos prolongados.

Para obtener valores plasmáticos dentro del rango terapéutico en enfermedad fúngica invasiva, se sugiere lograr concentraciones entre 0,5 y 1,5 mg/l. La FDA recomienda mantener niveles por encima de 0,7 mg/l.

Indicaciones: Tabla 2.

Equinocandinas

Las equinocandinas son lipopéptidos semisintéticos que inhiben en forma no competitiva a la enzima (1,3) β -D glucano sintetasa, proteína transmembrana anclada en la membrana plasmática fúngica y que participa en la síntesis de (1-3) β -D glucano, componente esencial de la pared celular de diversas especies de hongos. Esto genera pérdida en la integridad de la pared, lo que lleva a la lisis osmótica de la célula fúngica.

Dado su mecanismo de acción único, carecen de resistencia cruzada con azoles y polienos, por lo que pueden utilizarse en forma combinada. Se administran exclusivamente por vía intravenosa, ya que su biodisponibilidad por vía oral es escasa. Su larga vida media permite administrarlas cada 24 horas.

Dentro de este grupo se incluyen 3 drogas: caspofungina, anidulafungina y micafungina. La caspofungina fue aprobada en 2008 por la FDA para su uso pediátrico.

Caspofungina

El acetato de caspofungina es un lipopéptido semisintético, producto de la fermentación de *Glarea lozoyensis*. Es la primera equinocandina aprobada y licenciada para su uso en el

tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en pacientes pediátricos (ANMAT/FDA/EMA).

Espectro antifúngico: El espectro de acción se correlaciona con el contenido de (1-3) β -D glucano de la pared celular. Se trata una droga fungistática contra *Aspergillus* spp. y fungicida contra todas las especies de *Candida* (incluso resistentes a azoles). Sin embargo, se describe sensibilidad disminuida en *Candida parapsilosis*.

Las equinocandinas poseen una actividad limitada contra otros hongos como *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*, *Alternaria* spp., *Exophiala jeikei*; y no son activas contra especies de *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Scedosporium* ni *Zygomycetes*^{4,9}.

Posología y forma de administración: Se encuentra disponible únicamente como formulación endovenosa. En niños mayores de 3 meses a 17 años, se recomienda administrar dosis de carga a 70 mg/m²/día (primer día), para luego continuar con dosis de mantenimiento a 50 mg/m²/día (máximo: 70 mg). En lactantes menores de 3 meses se ha evidenciado que con una dosis de caspofungina de 25 mg/m²/día (equivalente a 2 mg/kg/día) se alcanzaban niveles plasmáticos similares a los obtenidos en niños y adultos medicados a 50 y 70 mg/m²/día^{11,14,21,23,24}. Se debe indicar en infusión de una hora. No usar soluciones dextrosadas, dado que la droga pierde estabilidad.

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas: Presenta baja biodisponibilidad por vía oral (menor de 5 %). La unión a proteínas es alta (aproximadamente de 97 %), con un gran volumen de distribución. Sin embargo, la penetración en líquido cefalorraquídeo es limitada en ausencia de inflamación, por lo que no debe ser utilizada como droga de primera línea en caso de infección fúngica del sistema nervioso central. Presenta metabolismo por degradación espontánea a un componente inactivo, y en forma alternativa, puede ser metabolizada en el hígado por hidrólisis o N-acetilación. Su vida media de eliminación es de 9 a 12 h. Se elimina por vía renal y fecal. Solo una pequeña fracción (1,4 %) se excreta sin cambios por la orina¹¹. No requiere ajustes de las dosis en pacientes con insuficiencia renal o falla hepática leve. No se elimina por hemodiálisis.

Efectos adversos: Los principales efectos adversos observados en la población pediátrica incluyen fiebre (el más frecuente: 12 %), diarrea, náuseas, vómitos, exantema cutáneo, hipotensión, flebitis y aumento de las transaminasas; Es una droga bien tolerada en la población pediátrica, con pocos eventos graves reportados que hayan requerido la discontinuación del tratamiento¹¹ (menos del 1 %).

Interacciones medicamentosas: Tienen pocas interacciones farmacológicas y un buen perfil de seguridad, debido a la ausencia de pared celular en humanos. No se observan interacciones con el uso de otros antifúngicos. Sinergismo en asociación con polienos y azólicos. El uso de inductores enzimáticos como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona y carbamacepina puede derivar en un *clearance* aumentado de caspofungina⁴. El tratamiento concomitante con tacrolimus ha demostrado una reducción del 20 % de las concentraciones plasmáticas de este último, sin alteraciones en la farmacocinética de la caspofungina. Se recomienda no administrar con ciclosporina dado que la ci-

casporina aumenta en un 35 % la concentración de caspofungina, lo que puede generar toxicidad hepática; la caspofungina no genera alteraciones en las concentraciones plasmáticas de ciclosporina^{2,3}.

Indicaciones de uso de caspofungina: Tabla 2.

Bibliografía

- Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD006343.
- Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh T. Newer systemic antifungal agents. *Pharmacokinetics, safety and efficacy*. *Drugs*. 2004;64:1997-2020.
- Catalán M, Montejo JC. Antifúngicos sistémicos. *Farmacodinamia y farmacocinética*. *Rev Iberoam Micol*. 2006;23:39-49.
- Cortés LJA, Russi NJA. Equinocandinas. *Rev Chilena Infect*. 2011;28:529-36.
- Das S, Shivaprakash MR, Chakrabarti A. New antifungal agents in pediatric practice. *Indian Pediatr*. 2009;46:225-31.
- Espinel-Ingroff A. *In vitro* fungicidal activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against opportunistic and dematiaceous fungi. *J Clin Microbiol*. 2001;39:954-8.
- Espinel-Ingroff A, Boyle K, Sheehan DJ. *In vitro* antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: review of the literature. *Mycopathologia*. 2001;150:101-15.
- Ezzet F, Wexler D, Courtney R, Ezzet F, Wexler D, Courtney R, Krishna G, Lim J, Laughlin M. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:211-20.
- Fera MT, La Camera E, De Sarro A. New triazoles and echinocandins: mode of action, *in vitro* activity and mechanisms of resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7:981-98.
- Finkelievich JL. Drogas antifúngicas: uso del voriconazol y la anidulafungina en micosis graves. Ventajas y desventajas de su espectro de acción a su farmacocinética. *MEDICRIT*. 2011;2:1-24.
- Fisher BT, Zaoutis T. Caspofungin for the treatment of pediatric fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:1099-102.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-15.
- Hoffman HL, Ernst EJ, Klepser ME. Novel triazole antifungal agents. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9:593-605.
- Hoffman JA, Walsh TJ. Echinocandins in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:508-9.
- Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*. 2003;36:630-7.
- Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:935-44.
- Li RK, Ciblak MA, Nordoff N, Pasarell L, Warnock DW, McGinnis MR. *In vitro* activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, and *Histoplasma capsulatum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1734-6.
- Lipp HP. Antifungal agents: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Mycoses*. 2008;51 Suppl 1:7-18.
- Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, Green M, Nania JJ, Bourque MR, Wise BA, Strohmaier KM, Taylor AF, Kartsonis NA, Chow JW, Arndt CAS, DePauw BE, Wash TJ. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:415-20.
- Michael C, Bierbach U, Frenzel K, Lange T, Basara N, Niederwieser D, Mauz-Körholz C, Preiss R. Voriconazole pharmacokinetics and safety in immunocompromised children compared to adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:3225-32.
- Neely M, Jafri HS, Seibel N, Knapp K, Adamson, PC, Bradshaw SK, Strohmaier KM, Sun P, Bi S, Dockendorf MF, Stone JA, Kartsonis NA. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in older infants and toddlers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1450-6.
- Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis*. 2010;50:27-36.
- Odio CM. Terapia antifúngica para neonatos, niños y adolescentes con micosis invasiva sospechada o documentada. *Drugs Today*. 2010;46 Supl C:33-46.
- Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vasquez S, Alfaro B, Sáenz A, Herrera ML, Walsh TJ. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1093-7.
- Scott LJ, Simpson D. Voriconazole. A review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs*. 2007;67:269-98.
- Thompson GR, Lewis JS. Pharmacology and clinical use of voriconazole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6:83-94.
- Walsh TJ, Lee J, Dismukes WE. Decisions about voriconazole versus liposomal amphotericin B. *N Engl J Med*. 2002;346:1499.
- Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:240-8.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz JR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004;351:1391-402.
- Zaoutis TE, Benjamin DK, Steinbach WJ. Antifungal treatment in pediatric patients. *Drug Resist Updat*. 2005;8:235-45.
- Zaoutis TE, Jafri HS, Huang LM, Locatelli F, Barzilai A, Ebell W, Steinbach WJ, Bradley J, Lieberman JM, Hsiao C, Seibel N, Laws H, Gamba M, Petrecz M, Taylor AF, Strohmaier KM, Chow JW, Kartsonis NA, Ngai AL. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented candida or aspergillus infections in pediatric patients. *Pediatrics*. 2009;123:877-84.

15. Tratamiento de infecciones causadas por hongos miceliales (I): aspergilosis invasiva

Claudia Salgueira

Fundamento y epidemiología

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una importante causa de morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes con factores de riesgo como neutropenia, cáncer, trasplante e intensa inmunosupresión. Aunque *Candida* spp. permanecen como la causa más relevante de IFI, otros organismos como los hongos filamentosos han aumentado su prevalencia, en particular *Aspergillus* spp., aunque también se ha comunicado un incremento de infecciones causadas por *Fusarium* spp. y *Zygomycetes*^{14,15,40}.

La introducción de nuevos y efectivos antifúngicos ha permitido un descenso en la mortalidad en la última década³⁴. Con la mejoría en las medidas de soporte de los pacientes con leucemia aguda, incluyendo el control de las infecciones producidas por bacterias y por *Candida* spp., estos sobreviven más tiempo en un estado de neutropenia persistente²⁶.

El factor de riesgo más común para la adquisición de infección por hongos filamentosos es la neutropenia profunda y prolongada (< 100 neutrófilos/mm³ durante más de 10 días). Entre los factores medioambientales, pocos estudios han correlacionado el número de UFC de *Aspergillus* spp. por metro cúbico de aire y el riesgo de infección o colonización. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo concentraciones muy bajas como 1 UFC/mm³ pueden ocasionar infección. De allí la importancia de contar con medidas específicas de protección^{18,34,36}.

Con respecto al medio ambiente, se debe considerar que *Aspergillus* y otros hongos filamentosos son ubicuos. Las construcciones y las obras de remodelación o reparación tanto en los hospitales como en zonas cercanas, junto con las condiciones de los conductos de aire y agua, constituyen las principales fuentes de aspergilosis nosocomial, sin embargo, debe considerarse también su posible adquisición extrahospitalaria^{18,30,34}.

La incidencia de aspergilosis invasiva (AI) es variable entre los diferentes centros. Pagano *et al.* han comunicado una incidencia de 2,9 % entre 11 802 pacientes oncohematológicos de 18 centros de Italia, mientras que para Barnes *et al.*, la incidencia fue de 0,1 a 4 % en trasplante de células hematopoyéticas (TCH) autólogas y 2,3 a 11 % en TCH alogénicas^{2,40}.

La AI se asocia con una alta mortalidad. En una serie de 1209 casos de 24 centros, Perfect *et al.* mostraron una mortalidad del 62 % dentro de los 3 meses del cultivo positivo⁴⁴.

La elevada mortalidad, la incidencia cada vez mayor de las IFI y el incremento de los costos médicos han hecho que prevenir la exposición a las esporas presentes en el medio ambiente se convierta en un desafío crucial³².

*Se recomienda el inicio temprano del tratamiento antifúngico ante la sospecha de AI, mientras se realizan los estudios diagnósticos*⁵³ (A).

Drogas antifúngicas

Azólicos

Voriconazol

Es el triazólico de elección para el tratamiento de la AI^{18,20,53} (A). En un ensayo aleatorizado, de comparación de voriconazol contra AMB-d en pacientes con AI, Herbrecht *et al.* hallaron que el voriconazol tuvo una mejor respuesta (52,8 % vs. 31,6 %, $p < 0,05$), mayor supervivencia a las 12 semanas (70,8 % vs. 57,9 %) y menos efectos adversos²².

Sus efectos adversos incluyen trastornos visuales transitorios y reversibles, encefalopatía, eritema y aumento de las enzimas hepáticas. Su principal ventaja es la biodisponibilidad intravenosa y oral; en el sistema nervioso central (SNC) alcanza aproximadamente el 50 % de los niveles plasmáticos^{18,53}.

Se recomienda la medición de los niveles plasmáticos en pacientes con respuesta inadecuada o sospecha de toxicidad (B). La concentración plasmática tiene variabilidad interpersonal, ya que la afectan diversos factores como la edad, la interacción con otras drogas y el complejo enzimático citocromo P450. La variabilidad intrapersonal, junto con la farmacocinética saturable no lineal en adultos, hace que la dosis basada en el monitoreo realizado en un solo punto del tiempo pueda llevar a un nivel subóptimo posterior^{1,9,20,43}.

Los niveles séricos bajos se asocian a fracaso terapéutico, mientras que los niveles elevados, con toxicidad. Las diferencias individuales metabólicas hacen necesario el monitoreo sérico de la droga, ya sea para administración oral como intravenosa¹⁸. Park *et al.* informan en un estudio aleatorizado, doble ciego, que el monitoreo rutinario del nivel de la droga puede reducir la discontinuación por efectos adversos (4 % vs. 17 %, $p: 0,02$) y mejorar la respuesta al tratamiento⁴¹ (81 % vs. 59 %, $p: 0,04$).

Deben tenerse en cuenta las interacciones farmacológicas con los inhibidores del citocromo P450, así como la contraindicación para la utilización de voriconazol intravenoso en pacientes con *clearance* de creatinina < 50 ml/min. Las consecuencias de la acumulación plasmática de la ciclodextrina no son bien conocidas por el momento y debe utilizarse con cuidado en pacientes con deterioro de función renal (C). Esto no aplica a la formulación oral⁵³.

El tratamiento se inicia con una dosis de carga intravenosa de 6 mg/kg cada 12 h por 2 dosis, seguido de 4 mg/kg cada 12 h. La dosis oral es para > 40 kg de 200 mg cada 12 h, y para < 40 kg de 100 mg cada 12 h.

Posaconazol

Es un triazólico de cinética lineal y absorción saturable, disponible actualmente solo en suspensión oral. A diferencia del voriconazol, es activo también frente a Mucorales. Ha

sido aprobada por la FDA para la prevención de AI en pacientes neutropénicos con leucemia mieloide aguda (LMA) o mielodisplasia (MD); en receptores de TCH con enfermedad injerto contra huésped crónica (EICH) y como terapia de salvataje para AI refractaria^{34,51}.

Estudios de farmacocinética han mostrado una gran variabilidad individual independiente de la edad, el sexo o la etnia. Vaes *et al.* demuestran una variabilidad intraindividual relacionada con la presencia de mucositis, diarrea y náuseas, las que probablemente reduzcan la ingesta calórica y, por lo tanto, la biodisponibilidad del posaconazol⁵¹. La creciente evidencia sustenta el uso de monitoreo plasmático para el tratamiento, sin embargo, no existe una clara correlación entre la concentración de posaconazol y la eficacia clínica⁴⁹.

En pacientes con niveles subterapéuticos, un incremento en la frecuencia, la administración con alimentos de contenido graso y el retirar las drogas que generen interacción pueden ser estrategias útiles para mejorar la absorción¹⁷.

Una limitación es la falta de disponibilidad por vía intravenosa^{34,45}. La dosis como terapia de salvataje es 800 mg/día administrados en 2 o 4 dosis^{18,34}.

Itraconazol

Su utilidad clínica se encuentra limitada por las interacciones, toxicidad y biodisponibilidad errática de las formulaciones orales. Cuando se administra el itraconazol en cápsulas, su absorción mejora con la ingesta de alimentos o bebidas cola, mientras que si se administra en solución, la biodisponibilidad mejora con el ayuno. No está recomendado como terapia primaria o de salvataje. *Puede considerarse en terapia de mantenimiento y en profilaxis secundaria*^{13,18,28,34} (C).

La dosis es de 2,5 mg/kg dos veces por día para la solución. A causa de su variable biodisponibilidad, se recomienda monitorizar la concentración plasmática en AI^{1,34} (B).

Polienos

Anfotericina B desoxicolato^{3,9,13,15}

La anfotericina B desoxicolato (AMB-d) fue la terapia estándar hasta el año 2000. Fue licenciada en 1959 sobre la base de ensayos abiertos, no comparativos, vinculados con la actividad potencial frente a hongos patógenos para el hombre, para ser utilizada en infecciones fúngicas graves, incluyendo AI. Los primeros datos de eficacia de este agente surgen a fines de los años noventa, con el primer estudio prospectivo que la compara con el voriconazol o con la AMB-DC en AI. Se reporta entonces una baja tasa de respuesta (< 35 %), debida, en parte, a la proporción elevada de efectos adversos relacionados con la infusión^{8,22}.

Bates *et al.* analizaron una serie de 707 episodios en los cuales se administró AMB-d y premedicación. Un tercio de los pacientes desarrollaron insuficiencia renal, con una prolongación de la estadía hospitalaria de 8,6 días e incremento de la mortalidad⁴ (RR 6,6). En un estudio multicéntrico, Ullman *et al.* mostraron datos similares⁵⁰.

Su uso quedaría estrictamente reservado para aquellas situaciones en las que las drogas de primera línea, como voriconazol o AMB-L, no se encuentren disponibles para el tratamiento de la AI (C). Su administración debe acompa-

ñarse de una apropiada hidratación y reposición electrolítica, a fin de reducir los efectos adversos⁵³.

Formulaciones lipídicas de anfotericina B

Las tres formulaciones lipídicas de AMB-d disponibles son AMB-L (anfotericina liposomal); AMB-DC (anfotericina B dispersión coloidal) y AMB-CL (anfotericina complejo lipídico). Las tres tienen una nefrotoxicidad reducida en comparación con AMB-d, lo cual permite una infusión de dosis más altas de anfotericina^{8,34}. Se requieren dosis más altas para una eficacia antifúngica equivalente³⁸.

Respecto de los efectos adversos relacionados con la infusión, la menor toxicidad se observó con la AMB-L. La AMB-CL tiene una toxicidad asociada a la infusión comparable a la de la AMB-d, mientras que la AMB-DC tiene mayor toxicidad asociada a la infusión que la AMB-d. Estudios comparativos entre la AMB-d y la AMB-L como terapia empírica en pacientes neutropénicos febriles muestran mejor tolerancia, menor reacción infusional y menor nefrotoxicidad con la AMB-L.

Las formulaciones de AMB-DC y AMB-CL están aprobadas para el tratamiento de la AI a dosis de 5 mg/kg/día y 3-4 mg/kg/día, respectivamente, mientras que la dosis de AMB-L aprobada para terapia de salvataje de AI es de 3-5 mg/kg/día.

La dosis óptima para el tratamiento de la AI no ha sido definida. Dosis más elevadas de AMB-L que las aprobadas no se correlacionan con una mejor respuesta, y se asocian con mayor nefrotoxicidad que dosis más bajas³. Cornely *et al.* evaluaron 201 pacientes con AI probada o probable. Con una dosis de 3 mg/kg/día, la tasa de respuesta fue de 50 % y la sobrevida fue de 72 % a las 12 semanas. Cuando se administraron 10 mg/kg/día, no hubo beneficios adicionales, aunque se observó mayor nefrotoxicidad¹⁴.

La AMB-L puede ser una alternativa en el tratamiento de la AI en pacientes que presentan intolerancia al voriconazol o contraindicación para su uso^{18,53} (B).

Equinocandinas: caspofungina, micafungina y anidulafungina

Actúan por inhibición no competitiva de la síntesis del 1,3-β-glucano, un polisacárido de la pared fúngica. Debido a su diferente mecanismo de acción, las equinocandinas pueden potencialmente ser utilizadas en regímenes combinados. Solo se hallan disponibles por vía intravenosa y poseen una alta unión a las proteínas, con una amplia distribución tisular en todos los órganos, incluyendo tejido cerebral, aunque su concentración en líquido cefalorraquídeo (LCR) es muy baja^{34,53}. La caspofungina demostró menor eficacia clínica y sobrevida al final del tratamiento con respecto al voriconazol o a la AMB-L^{23,50,52}.

Maertens *et al.* comunican una respuesta favorable global del 55 % al final del tratamiento en el análisis de 53 pacientes incluidos en un estudio multicéntrico de caspofungina combinada con otro antifúngico como terapia de salvataje en AI probada refractaria, o con intolerancia a la terapia antifúngica²⁹.

La dosis recomendada en adultos consiste en una carga de 70 mg el primer día seguida de 50 mg/día, administrados en 1 hora.

Con respecto a la micafungina, la misma demostró actividad *in vivo* e *in vitro* frente a *Aspergillus* spp., aunque aún

no hay ensayos comparativos randomizados frente a la terapia estándar²⁴. No se encuentra licenciada para el tratamiento de la AI. *La caspofungina está indicada para pacientes con AI probada o probable refractaria, o que presentan intolerancia al tratamiento antifúngico*^{18,53} (B).

Monitoreo de drogas antifúngicas

Pese a los avances en drogas antifúngicas, numerosos factores son los que determinan la evolución final de la AI. Estos factores incluyen el estado inmunológico del huésped, la sensibilidad y localización del germen causal y el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el comienzo de una terapia efectiva. Y también deben tenerse en cuenta las variables farmacocinéticas de la droga antifúngica usada en el tratamiento, ya que estas pueden estar implicadas en el fracaso de aquel¹. Existe variabilidad en la farmacocinética de los triazólicos entre los pacientes que reciben tratamiento o profilaxis contra AI. Los niveles plasmáticos pueden verse afectados por: las interacciones medicamentosas de los triazólicos en general, la variabilidad en la absorción del itraconazol y posaconazol y las diferencias farmacogenéticas del voriconazol^{1,41,42,49}. La enzima más importante del citocromo P450 que metaboliza al voriconazol presenta un polimorfismo genético que hace que haya pacientes que metabolizan esta droga de manera rápida o bien lenta, con el correspondiente descenso o ascenso de los niveles plasmáticos de voriconazol respecto de los niveles esperados.

El monitoreo del itraconazol y el posaconazol es especialmente importante para evaluar la eficacia de estas drogas durante su uso en la profilaxis o el tratamiento. El monitoreo del voriconazol se usa fundamentalmente en pacientes en tratamiento, para evaluar eficacia y toxicidad. Si bien no hay consenso, se recomienda individualizar la realización de monitoreo de triazoles^{18,41,53} (B).

En las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) está recomendado determinar los niveles plasmáticos de voriconazol, junto con otras mediciones clínicas, con la finalidad de evaluar falla terapéutica debido a dosis subóptima o toxicidad asociada a niveles muy altos⁵³. La determinación de los niveles séricos de azoles debe realizarse a partir del 4.º-7.º día¹⁸.

En las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica¹⁸ (SEIMC), los niveles de azoles sugeridos son los siguientes:

- Voriconazol: > 1-2 µg /ml < 5-6 µg /ml.
- Posaconazol: > 1-1,5 µg /ml.
- Itraconazol: > 1-2 µg /ml.

Se recomienda que la interpretación de los niveles de azólicos sea realizada por un especialista, dado que su utilidad está fundamentada en la evaluación de fracaso terapéutico o toxicidad.

Tratamiento de la aspergilosis pulmonar

- Se recomienda precocidad en el inicio del tratamiento en pacientes con sospecha de AI (A).

- El voriconazol (intravenoso u oral) está recomendado como terapia primaria en los pacientes con AI (A).
- La AMB-L puede ser considerada como terapia alternativa primaria en algunos pacientes (A).
- Se recomienda el monitoreo de la terapia antifúngica, si bien aún no está definida la frecuencia (B).
- La terapia combinada como medida de rutina no está recomendada (B). Hasta el momento, no hay suficiente evidencia que la sustente como terapia de primera línea. En el contexto de terapia de salvataje, es recomendable cambiar de grupo terapéutico o utilizar un tratamiento combinado con agentes antifúngicos de diferentes clases respecto del régimen inicial (B).
- En terapia de salvataje, las drogas que se pueden utilizar son la AMB-L (A); la caspofungina (B); el posaconazol (B), el itraconazol endovenoso (B) y la micafungina (los dos últimos, no disponibles en Argentina) (B).
- El manejo de las aspergilosis “de brecha” (*breakthrough aspergillosis*) en el contexto de profilaxis con azólicos o de terapia supresiva no está definido. Se sugiere cambiar la clase de antifúngicos respecto de la droga de profilaxis o supresión (B).
- La duración del tratamiento no está estandarizada ni consensuada.

Se debe individualizar el caso según la evolución clínica y hasta la desaparición de los signos radiológicos (C). En pacientes que continúan inmunosuprimidos, se debe continuar el tratamiento durante el período de inmunosupresión y hasta que la lesión se resuelva (B).

Terapia combinada

Aún no hay suficiente evidencia que la sustente como terapia de primera línea^{19,53} (B).

Los datos del estudio doble ciego de terapia combinada de voriconazol más anidulafungina contra voriconazol más placebo muestran una mortalidad a las 6 semanas entre los pacientes con AI probable (con diagnóstico basado en la determinación de galactomanano en suero y/o BAL) del 15,7 % en el grupo voriconazol/anidulafungina contra 27,3 % en el grupo voriconazol³³. Si bien estos datos son promisorios a favor del tratamiento combinado inicial, no se puede hacer una recomendación aún, dado que se trata de resultados presentados en forma de resumen en un congreso reciente por Marr *et al.*³³. Se aguarda su publicación para emitir una recomendación al respecto.

Terapia de salvataje en la AI refractaria a la terapia inicial^{3,6,13,27,28}

No hay ensayos controlados. La AI refractaria está definida por criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos. Se considera AI refractaria cuando el paciente ha recibido tratamiento apropiado, tiene signos clínicos y/o microbiológicos (curva de GM) de infección activa, y la comparación de imágenes radiológicas evaluadas por la misma técnica evidencian progresión o aparición de nuevos infiltrados que no pueden explicarse por la recuperación de la neutropenia.

El tiempo que debe transcurrir para considerarse fracaso terapéutico no está aún bien definido. Suele oscilar entre 7 a 21 días según cada situación en particular. Es importante tener en cuenta que las lesiones pulmonares de AI pueden aumentar de volumen y mantenerse estables en la segunda semana en pacientes con buena evolución. Por eso es fundamental tomar en cuenta parámetros clínicos y microbiológicos, además de los radiológicos, para definir la falla terapéutica, ya que las imágenes consideradas como único elemento, aislado, pueden conducir erróneamente al diagnóstico de refractariedad. Frente a la confirmación de AI refractaria al tratamiento, *es recomendable cambiar a otra clase de antifúngico diferente al inicial*^{7,10,12,37,47} (A).

Pueden considerarse las siguientes posibilidades: 1) terapia combinada, adicionando un agente antifúngico de distinta clase con respecto al tratamiento ya instaurado; 2) cambiar la monoterapia con una droga de distinta clase que la del régimen inicial; 3) cambio a terapia intravenosa; 4) monitoreo del nivel plasmático de antifúngicos, si aplica, y sobre la base del resultado, adecuar la dosis del tratamiento o modificar el antifúngico^{11,25,31,43,45,53}.

Cirugía en AI

A medida que mejora el pronóstico con tratamiento médico se va reduciendo la necesidad de procedimiento quirúrgico. *Durante la fase aguda, debe reservarse para situaciones de riesgo de hemoptisis masiva por lesiones cercanas a grandes vasos, y en lesiones extrapulmonares, incluyendo SNC* (C). Ciertas condiciones requieren considerar la resección quirúrgica: invasión de pared costal, osteomielitis, endocarditis, y pericarditis. También si hay lesiones causantes de hemoptisis por foco único y lesiones erosivas hacia el espacio pleural^{18,49,53} (B).

Síndrome de reconstitución inmune (SRI)

La restauración de la inmunidad durante el tratamiento de un proceso infeccioso puede promover una excesiva inflamación y, potencialmente, ocasionar daño tisular. Este síndrome ha sido reportado en pacientes HIV positivos, receptores de trasplante, neutropénicos, etc.^{21,35}.

El empeoramiento clínico y radiológico coincide con la recuperación de los neutrófilos. La rapidez en la recuperación de polimorfonucleares es crítica para el desarrollo del cuadro de SRI. Los pacientes que con más rapidez aumentan su recuento de neutrófilos tienen mayor posibilidad de complicarse con SRI⁴⁸.

La inmunoterapia utilizada para acortar el período de neutropenia y estimular el aumento del número de neutrófilos (por ej.: factores estimulantes, infusión de granulocitos) modula la acción de las células en el sitio de infección y activa la actividad fungicida de los fagocitos^{39,46,47}. La presentación clínica consiste en el empeoramiento o la aparición de nuevos signos/síntomas como hipoxemia, tos, dolor torácico, disnea, hemoptisis. La radiología evidencia nuevos infiltrados o progresión de los ya presentes, derrame pleural, cavitación. Hay disminución en los títulos de galactomanano.

Singh y Perfect⁴⁶ proponen los siguientes criterios para asociar el SRI con la infección fúngica oportunista:

- Aparición de nuevos signos, síntomas o empeoramiento clínico o radiológico compatibles con proceso inflamatorio.
- Síntomas que aparecen bajo terapia antifúngica apropiada y que no pueden ser explicados por una nueva infección.
- Cultivos negativos, biomarcadores estables o en reducción para el patógeno inicial. Excluir resistencia a la droga antifúngica y niveles subóptimos.

Es plausible la idea de que las características específicas de las drogas antifúngicas contribuyan en la patogénesis y el SRI. El significado de los agentes antifúngicos asociados a la modulación inmune en el contexto del SRI no está definido^{5,21}.

La terapéutica consiste en reducir la respuesta inflamatoria del SRI con drogas como esteroides, inmunoglobulina intravenosa, antiinflamatorios no esteroideos²¹.

Aspergilosis invasiva rinosinusal^{18,53}

No hay ensayos aleatorizados sobre terapia antifúngica en esta forma de AI. El fundamento para su manejo surge de reportes donde se combina tratamiento médico y quirúrgico. Cuando el germen documentado en muestras clínicas es *Aspergillus* spp., debe iniciarse voriconazol (B).

Aspergilosis invasiva cerebral^{18,53}

El voriconazol está recomendado como terapia primaria para AI de SNC (B). El posaconazol y la AMB-L están recomendados para ser utilizados en pacientes con intolerancia o refractarios a voriconazol. La AMB-L es la formulación lipídica de anfotericina B que alcanza mayor concentración en SNC, comparada con la AMB-DC y la AMB-CL.

No hay aún datos suficientes que sustenten la terapia combinada, si bien hay algunos reportes.

Bibliografía

1. Andes D, Lepax A. Antifungal therapeutic drug monitoring progress: getting it right the first time. Clin Infect Dis. 2012;55:391-3.
2. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. Infect Dis Clin North Am. 2006;20:545-61.
3. Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, Cooke J, Dazza-Ramirez P, Evans EG, Hawkey PM, Herbrecht R, Marks DI, Moraleta JM, Park GR, Senn SJ, Viscoli C. Amphotericin B systematic review study group. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. Clin Ther. 2003;25:1295-320.
4. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, Dasbach EJ, Platt R. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. Clin Infect Dis. 2001;32:686-93.

5. Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Immunocompromised hosts: immunopharmacology of modern antifungals. Clin Infect Dis. 2008;47:226-35.
6. Bennett JE. Salvage therapy for aspergillosis. Clin Infect Dis. 2005;41 Supl 6:S387-8.
7. Bergeron A, Porcher R, Menotti J, Poirot JL, Chagnon K, Vekhoff A, Cornet M, Isnard F, Raffoux E, Brethon B, Lacroix C, Touratier S, Latgé JP, Bouges-Michel C, Tazi A, Derouin F, Ribaud P, Sulhian A. Prospective evaluation of clinical and biological markers to predict the outcome of invasive pulmonary aspergillosis in hematological patients. J Clin Microbiol. 2012;50:823-30.
8. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Pietrelli L, Gurwith M, Van Burik JA, Laverdiere M, Safran S, Wingard JR. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2002;35:359-66.
9. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW. Adverse reactions to voriconazole. Clin Infect Dis. 2004;39:1241-4.
10. Caillot D, Latrabe V, Thiébaud A, Herbrecht R, DeBottone S, Pigneux A, Monchecourt F, Mahif L, Alfandarie S, Couaillier JF. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: An useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials. Eur J Radiol. 2010;74:e172-e5.
11. Caillot D, Thiébaud A, Herbrecht R, de Botton S, Pigneux A, Bernard F, Larché J, Monchecourt F, Alfandari S, Mahi L. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study. Cancer. 2007;110:2740-6.
12. Chai LYA, Kullberg BJ, Johnson EM, Teerenstra S, Khin LW, Vonk AG, Maertens J, Lortholary O, Donnelly PJ, Schlamm HT, Troke PF, Netea MG, Herbrecht R. Early serum galactomannan trend as a predictor of outcome in invasive aspergillosis. J Clin Microbiol. 2012;50:2330-6.
13. Chandrasekar PH, Ito J. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2005;40 Supl 6:S392-400.
14. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Tiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause EW, Olavarria E, Herbrecht R. AmBLoad trial study group. Liposomal amphotericin B (L-AMB) as initial therapy for invasive mold infections: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing. Clin Infect Dis. 2007;44:1289-97.
15. Cornely OA. Aspergillus to Zygomycetes: causes, risk factors, prevention, and treatment of invasive fungal infections. Infection. 2008;36:296-313.
16. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Hass A, Ruhnke M, Lode H. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2002;34:563-71.
17. Dolton MJ, Ray JE, Marriott D, Lachthlan AJ. Posaconazole exposure - response relationship: evaluating the utility of therapeutic drug monitoring. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2806-13.
18. Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizasoain M, Salavert M, de La Cámara R, Borges M, Cervera C, Garnacho J, Lassaleta A, Lumbreras C, Sanz MA, Ramos JT, Torre-Cisneros J, Aguado J, Cuenca-Estrella M; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por Aspergillus spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:435-54.
19. Garbati MA, Alasmari FA, Al-Tannir MA, Tleyjeh IM. The role of combination antifungal therapy in the treatment of invasive aspergillosis: a systematic review. Int J Infect Dis. 2012;16:e76-81.
20. Gavalda J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por Aspergillus spp. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:571-8.
21. Gupta AO, Singh N. Immune reconstitution syndrome and fungal infections. Curr Opin Infect Dis. 2011;24:527-33.
22. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kem WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stack P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002;347:408-15.
23. Herbrecht R, Maertens J, Baila L, Aoun M, Heinz W, Martino R, Schwartz S, Ullmann AJ, Meert L, Paesmans M, Marchetti O, Akan H, Ameye L, Shivaprakash M, Viscoli C, for the Infectious Diseases Group of the EORTC. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an european organisation for research and treatment of cancer study. Bone Marrow Transplant. 2010;45:1227-33.
24. Kontoyiannis DP, Ratanatharathorn V, Young JA, Raymond J, Laverdiere M, Denning DW. Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. Transpl Infect. 2009;11:89-93.
25. Leather HL, Wingard JR. Is combination antifungal therapy for invasive aspergillosis a necessity in hematopoietic stem-cell transplant recipients? Curr Opin Infect Dis. 2006;19:371-9.
26. Leventakos K, Russell EL, Kontoyannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? Clin Infect Dis. 2010;50:405-15.
27. Levin MD, den Hollander JG, Van der HB, Rijnders BJ, Van Vliet M, Sonneveld P, Van Schaik RH. Hepatotoxicity of oral and intravenous voriconazole in relation to cytochrome P450 polymorphisms. J Antimicrob Chemother. 2007;60:1104-7.
28. Maertens J, Boogaerts M. The place for itraconazole in treatment. J Antimicrob Chemother. 2005;56 Supl 1:S133-8.
29. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, Killar J, Taylor A, Kartsonis N, Patterson TF; Caspofungin Combination Therapy Study Group. Multicenter, non comparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. Cancer. 2006;107:2888-97.
30. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, Sable CA, Kartsonis NA, Taylor A, Patterson TF, Denning DW, Walsh TJ; Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. Clin Infect Dis. 2004;39:1563-71.
31. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2004;39:797-802.
32. Marr KA. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Med Mycol. 2008;46:293-302.
33. Marr KA, Schlamm H, Rottinghaus ST, Jagannatha S, Bow EJ, Wingard JR, Pappas P, Herbrecht R, Walsh TJ, Maertens J. A randomized, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2012. LB2812. Londres, Reino Unido.

34. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis. Epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs*. 2007;67:1567-601.
35. Miceli MH, Maertens J, Buvé K, Graziutti M, Woods G, Rahman M, Barlogie B, Anaissie EJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: Proof of principle, description, and clinical and research implications. *Cancer*. 2007;110:112-20.
36. Muhlemann K, Wenger C, Zenhausem R, Täuber MG. Risk factors for aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Leukemia*. 2005;19:545-50.
37. Nouér SA, Nucci M, Kumar NS, Graziutti M, Barlogie B, Anaissie E. Earlier response assessment in invasive aspergillosis based on the kinetics of serum aspergillus galactomannan: proposal for a new definition. *Clin Infect Dis*. 2011;53:671-6.
38. Ostrovsky-Zeichner L, Marr K, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis*. 2003;37:415-25.
39. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis*. 2006;43 Supl 1:S3-14.
40. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-204 study. *Haematologica*. 2006;91:1068-75.
41. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, Song KH, Choe PG, Kim NJ, Jang IJ, Oh MD, Yu KS. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1080-7.
42. Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, Marchetti O. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2012;55:381-90.
43. Patterson TF. Treatment of invasive aspergillosis: polyenes, echinocandins, or azoles? *Med Mycol*. 2006;44 Supl 1:S357-62.
44. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, Morrison VA, Pappas P, Hiemenz JW, Stevens DA; Mycoses Study Group. The impact of culture isolation of aspergillus species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1824-33.
45. Potter M. Strategies for managing systemic fungal infection and the place of itraconazole. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56 Supl 1:i49-i54.
46. Segal BH, Kwon-Chung J, Walsh TJ, Klein BS, Battiwalla M, Almyroudis NG, Holland SM, Romani J. Immunotherapy for fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2006;42:507-15.
47. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrovsky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, Walsh TJ, Maertens J, Patterson TF, Perfect JR, Dupont B, Wingard JR, Calandra T, Kauffman CA, Graybill JR, Baden LR, Pappas PG, Bennett JE, Kontoyannis DP, Cordonnier C, Viviani MA, Bille J, Almyroudis NG, Wheat LJ, Graninger W, Bow EJ, Holland SM, Kullberg B, Dismukes WE, De Pauw BE. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus criteria. *Clin Infect Dis*. 2008;47:674-83.
45. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, Houston S, Rosso F, Montoya JG, Patton P, Del Busto R, Aguado JM, Fisher RA, Klintmalm GB, Miller R, Wagener MM, Lewis RE, Kontoyannis DP, Husain S. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*. 2006;81:320-6.
46. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associates with opportunistic mycoses. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:395-401.
47. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Supl 3:S157-87.
48. Todeschini G, Murari C, Bonesi R, Pizzolo G, Verlato G, Tecchio C, Meneghini V, Franchini M, Giuffrida C, Perona G, Bellavite P. Invasive aspergillosis in neutropenic patients: rapid neutrophil recovery is a risk factor for severe pulmonary complications. *Eur J Clin Invest*. 1999;29:453-7.
49. Theodore S, Liava'a M, Antippa P, Wynne R, Grigg A, Slavin M, Tatoulis J. Surgical management of invasive pulmonary fungal infection in hematology patients. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1532-8.
50. Ullmann AJ, Sanz MA, Tramarin A, Barnes RA, Wu W, Gerlach BA, Krobot KJ, Gerth WC; Longitudinal Evaluation of Antifungal Drugs (LEAD I) Investigators. Prospective study of amphotericin B formulation in immunocompromised patients in 4 european countries. *Clin Infect Dis*. 2006;43:e29-38.
51. Vaes M, Hites M, Cotton F, Bourguignon AM, Csörgö M, Rasson C, Ameye L, Bordet, Bron D, Jacobs F, Aoun M. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:6298-303.
52. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Sonet A, Gallamini A, Giagounidis A, Marchetti O, Martino R, Meert L, Paesmans M, Ameye L, Shivaprakash L, Ullmann AJ, Maertens J; Infectious Disease Group of the EORTC. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:1274-81.
53. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-60.
54. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Scchuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdiere, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002;346:225-34.
55. Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis*. 2008;47:e7-10.

16. Tratamiento de infecciones causadas por hongos miceliales (II): mucormicosis y fusariosis

Claudia Salgueira

Mucormicosis

Introducción

Hoy en día se reconoce que la emergencia de organismos fúngicos previamente considerados no patógenos, o extremadamente poco patógenos, juega un rol significativo en el incremento de la incidencia de las infecciones fúngicas invasivas (IFI). Esta emergencia es multifactorial y está relacionada con una inmunosupresión más intensa, una prolongada sobrevida de los pacientes con enfermedades potencialmente fatales y con la presión selectiva de los agentes utilizados para la profilaxis o el tratamiento^{16,23,26,28}.

Las mucormicosis son poco comunes y frecuentemente fatales, son causadas por hongos del orden Mucorales. Pagano *et al.* comunican una incidencia de 0,1 % en un total de 11 802 pacientes oncohematológicos³⁴.

En nuestro país, el Registro de Micosis Invasoras (REMIIN, www.remiin.com) muestra, hasta junio de 2012 y sobre 57 pacientes, la siguiente distribución de micosis invasoras por hongos miceliales documentadas y probables: *Aspergillus* spp. 40 %, *Fusarium* spp. 16 % y Mucorales 6 %¹⁰. Datos actualizados a octubre 2012 incluyen 68 pacientes, con una distribución comparable: *Aspergillus* spp. 43 %, *Fusarium* spp. 13 %, y Mucorales 6 % (datos no publicados).

La implicancia terapéutica del diagnóstico diferencial es muy importante ya que el voriconazol es la droga de elección frente a *Aspergillus*, pero no es activa contra Mucorales. Dado que las mucormicosis y la AI afectan a pacientes con similares factores de riesgo, y que además la neumonía es la presentación clínica más frecuente, la distinción entre estos dos tipos de infección fúngica es difícil⁷.

Epidemiología y clínica

Los mucorales son hongos ubicuos, que se hallan en la materia orgánica decantada. Los géneros más comunes son *Rhizopus*, *Lichtheimia* (anteriormente *Absidia*), *Mucor* y *Rhizomucor*.

En las últimas dos décadas hubo un incremento de las mucormicosis asociado con una alta tasa de mortalidad^{21,46}. *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor* constituyen más del 75 % de los casos de mucormicosis en pacientes hematológicos. La real incidencia no se conoce, y probablemente esté subestimada por las dificultades de diagnóstico *ante mortem* y la baja realización de autopsias¹⁵.

Entre los pacientes con enfermedad oncohematológica, la leucemia mieloide aguda (LMA) es la que conlleva el riesgo más alto de padecer mucormicosis, con una incidencia de 1-8 %, mientras que es mucho menos frecuente en otras enfermedades agudas o crónicas^{18,29,35,38,43,44}. Los factores predisponentes más importantes son similares a los hallados en otras infecciones oportunistas fúngicas:

- Neutropenia profunda (< 200 neutrófilos/ mm^3) y prolongada (> 3 semanas).
- Uso de altas dosis de esteroides sistémicos (prednisona o equivalente), > 1 mg/kg/día por tiempo prolongado (> 3 semanas).
- Monocitopenia (< 100 / mm^3).
- Recaída de leucemia.
- Neutropenia funcional.
- Uso de drogas depresoras de células T y/o anticuerpos inmunosupresores.
- Sobrecarga de hierro.
- Trasplante de células hematopoyéticas (TCH) de alto riesgo.
- Reactivación de herpesvirus, principalmente CMV.
- Enfermedad injerto contra huésped (EICH) grave y su tratamiento, especialmente con esteroides.
- Uso previo de antifúngicos no activos o con actividad limitada contra mucorales (equinocandinas, voriconazol). El papel preciso del uso previo de voriconazol es controvertido^{15,16,20,23,38}.

Los mucorales tienen un fuerte tropismo por los vasos sanguíneos, ocasionan infarto y necrosis tisular. El manejo de la mucormicosis en el paciente oncohematológico se basa en tres pilares^{11,15-17,47,51} (A).

1. Rápido inicio de la *terapia antifúngica efectiva* y un agresivo intento diagnóstico.
2. *Debridamiento* temprano y extenso de las lesiones necróticas.
3. *Control de la enfermedad* de base, cuando sea factible.

El diagnóstico preciso y temprano es la barrera más importante que hay que superar para mejorar la sobrevida. Una alta sospecha diagnóstica es el factor más importante para un diagnóstico clínico temprano y una efectiva instauración de terapia anticipada (*preemptive therapy*). Es importante recordar que una infección dual con otros hongos patógenos también puede hallarse en pacientes hematológicos de alto riesgo, complicando de esta forma tanto el diagnóstico como el tratamiento. Un estudio observacional reporta un 22 % de infección por más de un hongo¹⁷.

La forma pulmonar de la enfermedad no es específica, y no puede distinguirse fácilmente de la aspergilosis pulmonar. La mucormicosis pulmonar podría diferenciarse a veces de la aspergilosis pulmonar sobre la base de la presencia de sinusitis, múltiples nódulos pulmonares (≥ 10 lesiones en la tomografía computarizada -TC- de tórax) y presencia de derrame pleural^{7,21,38,48}.

Si bien la mortalidad en este grupo de pacientes es del 66 %, la forma pulmonar puede alcanzar 76 % o aun mayor incidencia de casos fatales^{33,49}.

Tratamiento

Solo hay dos drogas antifúngicas activas frente a Mucorales: anfotericina B (incluyendo formulaciones lipídicas) y posaconazol; los Mucorales son resistentes *in vitro* a ketocanazol, fluconazol, voriconazol y equinocandinas. La sensibilidad al itraconazol es variable. Algunos datos obtenidos en trabajos que emplearon modelos animales y la limitada experiencia clínica disponible muestran que la anfotericina y las equinocandinas son más efectivas que la anfotericina sola, pero no hay ensayos aleatorizados. Tampoco hay datos de ensayos *in vitro* que sugieran que el posaconazol con equinocandinas o con anfotericina sea antagonista de los mucorales^{1,15}.

La AMB-L fue superior a la AMB-CL cuando se administró a idéntica dosis en ratones infectados con *Rhizopus*. Una serie retrospectiva de mucormicosis rinocerebral mostró inferioridad de la AMB-CL monoterapia respecto a la AMB-L o a la AMB-L en pacientes con compromiso de sistema nervioso central⁴¹ (SNC). Larkin y Montero describen la eficacia de la AMB-CL en 64 pacientes con una dosis media de 4,8 mg/kg (rango: 0,9-12,6 mg/kg), con una respuesta favorable del 64 % en mucormicosis diseminada²². Con respecto a la AMB-DC, los datos son limitados¹².

Es fundamental el rápido inicio del tratamiento antifúngico. Una serie de 70 pacientes con mucormicosis mostró la importancia del inicio temprano de una terapia efectiva dentro de los 5 días del diagnóstico, ya que un retraso en el comienzo de los polienos de 6 días incrementó dos veces la mortalidad a las 12 semanas, comparado con quienes la iniciaron tempranamente⁷ (83 % vs. 48,6 %).

Dada la diseminación subclínica, la estrategia diagnóstica debe incluir el examen clínico y TC de cerebro, senos paranasales y abdomen. La decisión inicial con respecto a la intensidad del tratamiento antifúngico dependerá del tiempo de progresión de la infección, la magnitud de la respuesta clínica los primeros 7-10 días luego de iniciar el tratamiento apropiado y del estadio de la enfermedad de base, incluyendo la necesidad de próximos ciclos de quimioterapia. En pacientes con función renal normal, se recomienda iniciar el tratamiento (inducción) por vía intravenosa con un agente de farmacocinética predecible, como AMB-L¹⁵. La anfotericina B tiene una actividad fungicida más rápida que el posaconazol¹⁹ (95 % vs. < 70 % a las 6 h; 99,9 % a las 24 h la primera y a las 48 h el segundo).

Kontoyannis *et al.* proponen emplear la estrategia de descalación luego de la inducción, combinando AMB-L 5-7,5 mg/kg con una equinocandina las primeras 3 semanas. Dada la biodisponibilidad errática del posaconazol, tan limitante en las primeras semanas, el esquema de terapia inicial intravenosa se prefiere como primera línea¹⁵.

Luego de aproximadamente 3 semanas de terapia basada en anfotericina B, se recomienda una transición a vía oral con posaconazol, con monitoreo periódico de los niveles séricos. El nivel en valle luego de 7 días debe ser de al menos 1 ng/ml (idealmente >2 ng/ml), ya que la CIM de los mucorales es > 1 µg/ml^{3,4,11,47,50}.

Es importante enfatizar la importancia de las interacciones del posaconazol con otras drogas, incluyendo inmunosupresores, los cuales se emplean en repetidos ciclos quimioterápicos. El posaconazol tiene una vida media larga y

necesita un “período de lavado” de 3-4 días antes de la administración de la quimioterapia¹⁵.

En pacientes con niveles séricos bajos de posaconazol, disfunción gastrointestinal o problemas de ingesta, se puede retomar en forma transitoria la AMB-L^{15,47,50}. Kontoyannis *et al.* mencionan una estrategia en la cual utilizan AMB-L en forma intermitente (5 mg/kg 2-3 veces por semana) durante 3-4 semanas como una alternativa a la terapia inicial con posaconazol. También permite transición a la vía oral, utilizando en forma superpuesta AMB-L con posaconazol durante 10-14 días antes de pasar a monoterapia oral, y permite realizar un monitoreo de los niveles de la droga antes de discontinuar la anfotericina B. Cuando el valor en sangre es bajo (< 500 ng/ml), considerar la continuación con anfotericina B 1-2 veces por semana hasta tener niveles séricos estables de posaconazol¹⁵.

Existe un punto de controversia respecto de qué formulación lipídica utilizar y la dosis. La decisión de utilizar altas dosis debe sopesarse en forma individual sobre el riesgo de nefrotoxicidad¹⁵. Shorham *et al.* emplearon una dosis diaria de 3-14 mg/kg de AMB-L y no observaron un patrón de mejoría relacionado con el incremento de la dosis⁴⁵. Walsh *et al.* evaluaron la seguridad y farmacocinética de dosis altas de AMB-L para el control de diversos hongos y la concentración sérica máxima se obtuvo con 10 mg/kg/día y no aumentó con dosis superiores⁵² (= 15 mg/kg/día).

El papel de los agentes quelantes del hierro (deferaxirox) es controvertido, no se recomienda su uso de rutina^{15,42,47}.

Terapia de salvataje

Se debe analizar cada caso individualmente, y considerar otros factores como infección concomitante bacteriana o viral, procesos no infecciosos, hemorragia alveolar, etc. El tratamiento antifúngico puede tener un efecto paradójico inicial con progresión de las lesiones pulmonares, lo mismo puede ocurrir con la recuperación de neutrófilos e impresionar como un fracaso del tratamiento. Un incremento de la dosis de AMB-L (7,5 a 10 mg/kg) con el agregado de una equinocandina o posaconazol es una estrategia razonable para quienes presentan progresión con anfotericina en monoterapia. Para quienes desarrollan toxicidad renal, cambiar a anfotericina cada 48 a 72 h y agregar posaconazol; cambiar a posaconazol con monitoreo de droga es otra alternativa aceptable^{11,15,41,47,48}.

La duración del tratamiento no está definida, debe ser individualizada y continuar hasta la resolución de los signos y síntomas y de la inmunosupresión^{11,15,47}.

Recomendaciones^{11,47}

1. *Terapia de primera línea (B)*: AMB-L (5-7,5 mg/kg/día). Para compromiso de SNC, la dosis sugerida es de 10 mg/kg/día, y 5 mg/kg/día si no hay compromiso de SNC. También puede considerarse AMB-CL 5 mg/kg/día solamente en ausencia de compromiso de SNC.

2. *Posaconazol* (400 mg cada 12 h): no está recomendado como monoterapia inicial (C), es una opción para pacientes refractarios o intolerantes a anfotericina, o para continuar el tratamiento en etapa de mantenimiento (B).

3. *Se recomienda el monitoreo de posaconazol*, sin embargo, no hay hasta el momento estudios de farmacocinéticos

ca/farmacodinamia de optimización del tratamiento con posaconazol en mucormicosis (C).

Administrar posaconazol en forma concomitante, al menos 5 días, junto con la terapia de primera línea, hasta obtener un apropiado nivel sérico⁴⁷.

Ningún otro azólico está recomendado para el tratamiento de mucormicosis.

4. Las equinocandinas no son eficaces contra mucormicosis como monoterapia. Se ha reportado eficacia de terapia combinada.

5. No hay datos suficientes para sustentar la recomendación de la *terapia combinada* como tratamiento de primera línea (C). El uso de anfotericina y equinocandinas puede ser una opción como terapia de salvataje cuando falla la terapia de primera línea (B).

Terapia de segunda línea cuando hay fracaso terapéutico o intolerancia al tratamiento de primera línea:

- Posaconazol 400 mg cada 12 h (B).
- Combinación de anfotericina lipídica y caspofungina (B).
- Combinación de anfotericina lipídica y posaconazol (B).
- No se recomienda el agregado de derasirox al tratamiento antifúngico (A).

6. La indicación de cirugía varía según la localización y la extensión.

Es recomendación categoría A la cirugía en la forma rinosinusal y de partes blandas. Hay moderada evidencia para mucormicosis pulmonar (B) y debe individualizarse cada caso en las formas diseminadas (C).

Fusariosis

Epidemiología y clínica

Fusarium spp. se hallan ampliamente distribuidas en el suelo, las plantas y sustancia orgánica. De las más de 56 especies, solo unas pocas causan infección en el hombre.

Las especies más frecuentes son *Fusarium solani* (50 %), *Fusarium oxysporum* (20 %) y *Fusarium verticillioides* (10 %). Las infecciones causadas por *Fusarium* spp. comparten muchas características con la AI y otras IFI, incluyendo a los pacientes que reciben altas dosis de esteroides y aquellos con neutropenia profunda y prolongada.

La inmunidad innata juega un rol fundamental en las infecciones causadas por hongos miceliales. La importancia de las células T frente a *Fusarium* spp. se pone de manifiesto por la presentación de fusariosis diseminada en receptores de TCH no neutropénicos, quienes tienen alteración de la inmunidad de células T ocasionadas por la condición basal y por la EICH³⁰.

Las principales puertas de entrada de *Fusarium* spp. son la inhalatoria y la cutánea, por sitios con alteración de la integridad de la piel. Dada su ubicuidad en el ambiente, puede potencialmente adquirirse en la comunidad, como lo sugiere la presencia de conidias en muestras de aire del ambiente. Anaissie *et al.* mostraron en un estudio prospectivo que se recuperó *Fusarium* del agua, del depósito de agua, de grifos, duchadores y de otros elementos del medio ambiente hospitalario^{1,2,9,30}.

Si bien *Fusarium* spp. causan un amplio espectro de infecciones, la clínica depende del estado inmune del paciente y de la puerta de entrada. En el huésped inmunocomprometido, la fusariosis es invasiva y, con frecuencia, diseminada. Casi el 70 % de todos los casos diseminados tiene lugar en esta población, que incluye especialmente pacientes con leucemia aguda, neutropenia prolongada y/o TCH. El patrón más frecuente es la combinación de lesiones cutáneas y hemocultivos positivos, con compromiso de otros sitios o sin este, con una elevada mortalidad³⁰ (75 %). Campos *et al.* comunicaron compromiso de senos paranasales en 27 %, fungemia en 36 %, compromiso cutáneo en 68 %, pulmonar en 75 % y diseminado, en 70 %⁶.

Los factores de riesgo en los pacientes inmunocomprometidos son la neutropenia profunda (< 100 PMN/mm³) y prolongada, y la alteración de la inmunidad celular T³⁰.

En un estudio retrospectivo de 84 pacientes con fusariosis, Nucci *et al.* mostraron que los predictores de mal pronóstico fueron la neutropenia persistente (OR: 5,43; IC95 %: 2,64-11,11) y el uso de esteroides (OR: 2,18; IC95 %: 1,98-3,96). Ningún paciente con ambos factores sobrevivió³¹.

Un estudio retrospectivo de 11 años llevado a cabo en el MD Anderson Cancer Center analizó los pacientes oncohematológicos que presentaron cultivos positivos para *Fusarium* spp. Estos autores identificaron 44 pacientes, la mayoría tenían enfermedad no controlada (71 %) y se hallaban neutropénicos (82 %) al momento del diagnóstico de la fusariosis, con una alta mortalidad a las 12 semanas (66 %). La fungemia por *Fusarium* spp. (OR: 15,9; IC95 %: 1,1-231; *p* = 0,042) fue el único factor de riesgo independiente asociado con mortalidad a las 12 semanas⁶.

Tratamiento

El patrón de sensibilidad de *Fusarium* spp. se basa en la relativa resistencia a casi todos los agentes antifúngicos, la cual varía según las diferentes especies. Por esta razón es importante la identificación de la especie para emplear el tratamiento óptimo. Desafortunadamente, en la práctica estos datos no están disponibles para cuando es necesario decidir la terapia inicial^{6,14,24,27,30}.

F. solani y *F. verticillioides* son usualmente resistentes a los azólicos y tienen una elevada CIM de anfotericina B, mayor que las de otras especies de *Fusarium*. *F. oxysporum* y *F. moniliforme* pueden ser sensibles a voriconazol y a posaconazol.

Un estudio *in vitro* sobre la eficacia del tratamiento combinado de voriconazol y terbinafina mostró sinergismo frente a *Fusarium*, mientras que en la mayoría de los *Fusarium* evaluados, la combinación voriconazol y anfotericina B no mostró sinergismo ni antagonismo⁸.

Un estudio retrospectivo de 44 pacientes con fusariosis evidenció un 41 % de respuesta completa o parcial a las 12 semanas de tratamiento. La mayor parte de esos pacientes (88 %) había recibido terapia combinada⁶.

Las tres drogas antifúngicas más efectivas contra *Fusarium* spp. son la anfotericina B, el voriconazol y el posaconazol. Se utilizan para el tratamiento dosis altas de anfotericina B, especialmente AMB-L y AMB-CL. La tasa de respuesta comunicada fue 32 % para AMB-d y otras preparaciones lipídicas, 45,5-47 % para voriconazol y 50 % para posaconazol^{24,31,39}.

El voriconazol es eficaz *in vitro* e *in vivo* contra *Fusarium*. Perfect *et al.* mostraron la eficacia y seguridad de esta droga como terapia inicial o de salvataje. No observaron diferencias significativas entre los pacientes que lo recibieron ya sea como tratamiento primario o de rescate, así como tampoco hubo diferencias entre la terapia combinada o monoterapia³⁶.

Nucci *et al.* presentaron los datos de 21 centros, donde se compararon las características y la evolución de fusariosis invasiva durante dos períodos (1985-2000 y 2001-2011), y hallaron una incidencia del 4 % entre los pacientes con leucemia mieloide aguda, con una sobrevida de 21 % en los pacientes oncohematológicos. Los factores predictivos de evolución desfavorable fueron neutropenia persistente, corticoterapia y tratamiento inicial con anfotericina B³². Lortholay *et al.* describieron en una serie de 73 pacientes con fusariosis tratados con voriconazol una tasa de éxito del 45 % con monoterapia entre los pacientes oncohematológicos, mientras que la terapia combinada no evidenció beneficios. La mortalidad global fue del 59 %²⁵.

El voriconazol es una opción terapéutica para el control de la fusariosis invasiva²⁴. El posaconazol se evaluó como terapia de rescate en un estudio retrospectivo de 21 pacientes con fusariosis probada o probable, donde la mayoría de los pacientes habían sido refractarios al tratamiento con anfotericina B.

La monoterapia con posaconazol fue evaluada en un modelo experimental empleando murinos neutropénicos con enfermedad diseminada. Se demostró una respuesta parcial o completa del 48 %; entre los que se recuperaron de la neutropenia fue del 67 %, mientras que fue del 20 % en quienes persistieron neutropénicos^{39,53}.

En Argentina, el voriconazol se halla licenciado para tratamiento de infecciones graves por *Fusarium*, y el posaconazol, para el tratamiento de rescate (por resistencia o intolerancia a otros antifúngicos) de fusariosis, así como la terbinafina, la cual tiene escasa penetración en órganos profundos (B). En lo que respecta a los polienos, si bien la AMB-d es una droga activa, su principal efecto adverso, la toxicidad renal (que se halla incrementada por la necesidad de utilizar dosis altas) es el motivo fundamental por el cual no recomendamos su uso. En relación con las formulaciones lipídicas, la mayor experiencia reportada es con AMB-L, seguida de AMB-CL.

La terapia combinada podría ser considerada como una alternativa cuando la monoterapia no es efectiva³⁰. No hay consenso acerca de su uso.

Liu *et al.* realizaron una búsqueda en dos bases de datos de Francia (la base de datos clínica de uso de voriconazol y la base de datos del Centro Nacional de Referencia de Micosis), y encontraron 19 casos reportados de terapia combinada en fusariosis en inmunocomprometidos, con una respuesta del 70 %. Las tasas de respuesta favorable fueron 36 % para AMB-L más voriconazol; 15 % para AMB-d más voriconazol y 15 % para AMB-L más terbinafina²⁴.

La sinergia *in vitro* se demostró en el caso de AMB más voriconazol, AMB más caspofungina y voriconazol más micafungina frente a *F. solani*; y voriconazol más terbinafina frente a *F. solani* y *F. oxysporum*^{5,13,24,31,36,37,40}.

Respecto de la duración del tratamiento, no hay un tiempo establecido, dependerá de la resolución de los signos clínicos, de las imágenes y de la fungemia.

Las terapias complementarias como debridamiento quirúrgico de lesiones superficiales, remoción de catéteres centrales, uso de factores estimulantes e infusión de granulocitos deben considerarse en casos individuales²⁴.

Conclusión

Debido a la falta de ensayos clínicos y de la importancia de la reconstitución inmune en la evolución de la enfermedad, la estrategia óptima de tratamiento de fusariosis permanece poco clara. Se sugiere identificar la especie y adaptar el tratamiento en función de esta. Las drogas con actividad frente a *Fusarium* spp. son formulaciones lipídicas de anfotericina B, voriconazol, posaconazol y terbinafina.

Bibliografía

1. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Kusne S. *In vitro* susceptibilities of 217 clinical isolates of Zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2587-90.
2. Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH, Francesconi A, Kasai M, Muller FM, Lozano-Chiu M, Summerbell RC, Dignani MC, Chanock SJ, Walsh TJ. Fusariosis associated with pathogenic *Fusarium* species colonization of a hospital water system: a new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1871-8.
3. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2223-4.
4. Andes D, Lepax A. Antifungal therapeutic drug monitoring progress: getting it right the first time. *Clin Infect Dis.* 2012;55:391-3.
5. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. *In vitro* synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:245-7.
6. Campo M, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive fusariosis in patients with hematological malignancies at a cancer center: 1998-2009. *J Infect.* 2010;60:331-7.
7. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:503-9.
8. Cordoba S, Roderio L, Vivot W, Abrantes R, Davel G, Vitale RG. *In vitro* interactions of antifungal agents against clinical isolates of *Fusarium* spp. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31:171-4.
9. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10 Supl 1:67-75.
10. Dignani MC, Cleveland AA, Davel G, Chiller T, Refojo N, Córdoba S, Valledor A, Laborde A, Pereyra ML, Rocca-Rossi I, Jordán R, Herrera F, Tiraboschi N, Guerrini G, Peretti H, Zárate A, Afeltra J, Vila A, Tula L, Freuler C, López-Papucci S; Register for Invasive Mycoses (REMIIN Group). Preliminary results for surveillance of invasive mold diseases (IMD) in Argentina (AR), 2010-2013. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2013. Resumen 1437. Denver, Colorado, EE.UU.
11. Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R, Borges M, Cervera C, Garnacho J, Lassaleta Á, Lumbreras C, Sanz MÁ, Ramos JT, Torre-Cisneros J, Aguado J, Cuenca-Estrella M; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos

- de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:435-54.
12. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, Kusne S, Anaissie EJ, Graybill JR, Noskin GA, Oppenheim BA, Andrés E, Pietrelli LA. Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:460-6.
13. Heyn K, Tredup A, Salvenmoser S, Muller FM. Effect of voriconazole combined with micafungin against *Candida*, *Aspergillus*, and *Scedosporium* spp., and *Fusarium solani*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:5157-9.
14. Ho DY, Lee JD, Rosso F, Montoya JG. Treating disseminated fusariosis: amphotericin B, voriconazole or both? *Mycoses*. 2007;50:227-31.
15. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011;118:1216-24.
16. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:581-607.
17. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, Safdar A, Kantarjian H, Champlin R, Walsh TJ, Raad II. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis*. 2005;191:1350-60.
18. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Mucormycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis*. 2000;30:851-6.
19. Krishnan-Natesan S, Manavathu EK, Alangaden GJ, Chandrasekar PH. A comparison of the fungicidal activity of amphotericin B and posaconazole against zygomycetes *in vitro*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63:361-4.
20. Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, Singh N, Kontoyiannis DP, Lortholary O. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1629-36.
21. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, Bitar D, Dromer F, Lortholary O; French Mycosis Study Group. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis*. 2012;54 Supl 1:35-43.
22. Larkin JA, Montero JA. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex for zygomycosis. *Infect Med*. 2003;20:201-6.
23. Leventakos K, Russell EL, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis*. 2010;50:405-15.
24. Liu JY, Chen WT, Ko BS, Yao M, Hsueh PR, Hsiao CH, Kuo YM, Chen YC. Combination antifungal therapy for disseminated fusariosis in immunocompromised patients: a case report and literature review. *Med Mycol*. 2011;49:872-8.
25. Lortholary O, Obenga G, Biswas P, Caillot D, Chachaty E, Bienvenu AL, Cornet M, Greene J, Herbrecht R, Lacroix C, Grenouillet F, Raad I, Sitbon K, Troke P; French Mycoses Study Group. International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4446-50.
26. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs*. 2007;67:1567-601.
27. Muhammed M, Coleman JJ, Carneiro HA, Mylonakis E. The challenge of managing fusariosis. *Virulence*. 2011;2:91-6.
28. Naggie S, Perfect JR. Molds: hyalohyphomycosis, phaeohyphomycosis, and zygomycosis. *Clin Chest Med*. 2009;30:337-53.
29. Nosari A, Oreste P, Montillo M, Carrafiello G, Draisci M, Muti G, Molteni A, Morra E. Mucormycosis in hematologic malignancies: an emerging fungal infection. *Haematologica*. 2000;85:1068-1.
30. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:695-704.
31. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Solza C, Mangini C, Simo BP, Colombo AL, Vaz J, Levy CE, Costa S, Moreira VA, Oliveira JS, Paraguay N, Duboc G, Voltarelli JC, Maiolino A, Pasquini R, Souza C. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer*. 2003;98:315-9.
32. Nucci M, Vehreschild M, Velasco E, Queiroz-Telles F, Simoes B, Souza CA, Cesaro S, Hamerschlak N, Cornely O, Anaissie E. The outcome of invasive fusariosis has improved in the last decade. *ICAAC 2012*, M-1234, San Francisco, EE.UU.
33. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Supl 1: i5-14.
34. Pagano L, Caira M, Candoni A, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEFEM-204 study. *Haematologica*. 2006;91:1068-75.
35. Pagano L, Valentini CG, Posteraro B, Girmenia C, Ossi C, Pan A, Candoni A, Nosari A, Riva M, Cattaneo C, Rossini F, Fianchi L, Caira M, Sanguinetti M, Gesu GP, Lombardi G, Vianelli N, Stanzani M, Mirone E, Pinsi G, Facchetti F, manca N, Savi L, Mettimano M, Selva V, caserta I, Scarpellini P, Morace G, D'Arminio Monforte A, Grossi P, Giudici D, Tortorano AM, Bonini A, Ricci L, Picardi M, Rossano F, Fanci R, Pecile P, Fumagalli L, Ferrari L, Capecchi PL, Romano C, Busca A, Barbui A, Garzia M, Minniti RR, Farina G, Montagna MT, Bruno F, Morelli O, Chierichini A, Placanica PM, Castagnola E, Bandettini R, Giordano S, Monastero R, Tosti ME, Rossi MR, Spedini P, Piane R, Nucci M, Pallavicini F, Bassetti M, Cristini F, La Sorda M, Viviani M. Mucormycosis in Italy: a survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana de Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). *J Chemother*. 2009;21:322-9.
36. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, Just-N  bling G, Schlamm HT, Lutsar I, Espinel-Ingroff A, Johnson E. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1122-31.
37. Perfect JR. Treatment of non-*Aspergillus* moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis*. 2005;40 Supl 6:S401-8.
38. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Supl 1:S23-34.
39. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, Graybill JR, Hare R, Corcoran G, Kontoyiannis DP. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1398-403.
40. Raad I, Tarrand J, Hanna H, Albitar M, MahaBoktour M, Bodey G, Mardani M, Hachem R, Kontoyiannis DP, Whimbey E, Rolston K. Epidemiology, molecular mycology, and environmental sources of *Fusarium* infection in patients with cancer. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:532-7.
41. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:364-71.
42. Reed C, Ibrahim A, Edwards JE. Deferasirox, an ironchelating agent, as salvage therapy for rhinocerebral mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3968-9.
43. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH,

- Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634-53.
44. Ruping MJ, Heinz W, Kindo AJ, Rickerts V, Lass-Flörl C, Beisel C, Herbrecht R, Roth Y, Silling G, Ullmann AJ, Borchert K, Egerer G, Maertens J, Maschmeyer G, Simon A, Wattad M, Fischer G, Vehreschild JJ, Cornely OA. Forty-one recent cases of invasive mucormycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother*. 2009;430:1-7.
 45. Shoham S, Magill SS, Merz WG, Gonzalez C, Seibel N, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Walsh TJ. Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases. *Med Mycol*. 2010;48:511-7.
 46. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, Lass-Flörl C, Bouza E, Klimko N, Gaustad P, Richardson M, Hamal P, Akova M, Meis JF, Rodriguez-Tudela JL, Roilides E, Mitrousia-Ziouva A, Petrikos G; European Confederation of Medical Mycology Working Group on Zygomycosis. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1859-69.
 47. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R, Lortholary O, Petrikos GL. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with haematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL3). *Haematologica*. 2013;98:492-504.
 48. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J Jr, Ibrahim A. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1743-51.
 49. Torres-Narbona M, Guinea J, Martinez-Alarcon J, Muñoz P, Gadea I, Bouza E; MYCOMED Zygomycosis Study Group. Impact of mucormycosis on microbiology overload: a survey study in Spain. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2051-3.
 50. Vaes M, Hites M, Cotton F, Bourguignon AM, Csörgö M, Rasson C, Ameye L, Bron D, Jacobs F, Aoun M. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:6298-303.
 51. Verweij PE, Maertens J. Moulds: diagnosis and treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:i3-i5.
 52. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M, Barrett J, Anaissie EJ. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3487-96.
 53. Wiederhold NP, Najvar LK, Bocanegra R, Graybill JR, Patterson TF. Efficacy of posaconazole as treatment and prophylaxis against *Fusarium solani*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1055-9.

17. Tratamiento de enfermedad invasora por *Candida* spp. y *Trichosporon* spp.

María Cecilia Dignani

Candidiasis invasora aguda

Principios generales

Candida spp. son colonizantes humanos que residen principalmente en el tracto gastrointestinal, pero también en vagina, uretra, piel y uñas. Se tornan patógenas cuando hay un deterioro de la inmunidad local o sistémica. En tal circunstancia, pueden producir enfermedad en cualquier órgano y dar lugar a distintos síndromes: candidiasis superficial, candidiasis invasora diseminada aguda (CI), candidiasis invasora de un solo órgano (difícil de diferenciar de la forma diseminada por la dificultad en detectar candidemia), candidiasis diseminada crónica (CDC), candidiasis relacionada a catéter venoso central (CVC).

La principal fuente de infección de la CI es la biota endógena, pero también puede adquirirse en forma exógena por exposición a equipamiento médico contaminado (ej.: soluciones de nutrición parenteral, transductores de presión arterial, soluciones intravítreas, etc.) y a través de las manos del personal de salud. La incidencia de CI ha tenido su pico en los años 90. Desde la aparición de los azoles itraconazol, voriconazol y posaconazol, y especialmente a partir del intenso uso del fluconazol en todo el mundo, esta incidencia ha disminuido en pacientes oncohematológicos, para ubicarse en el segundo lugar de las infecciones fúngicas invasivas (IFI), luego de la aspergilosis invasiva^{2,9,28} (AI). La mortalidad cruda promedio de la CI es de un 50 %, y puede alcanzar valores mayores del 90 % en el contexto de sepsis²⁰. Una revisión reciente de siete estudios aleatorizados que involucraron 1915 pacientes con CI mostró una mortalidad promedio de un 31,4 %. Los factores que se asociaron con un incremento de la mortalidad fueron mayor edad, mayor score de APACHE, presencia de tratamiento inmunosupresor y presencia de *Candida tropicalis* como agente causal. El porcentaje de pacientes que tenían neutropenia, enfermedad maligna, trasplante, o que habían recibido algún tratamiento inmunosupresor, era del 9, 28, 4,8 y 28,6 %, respectivamente³. Si tomamos en cuenta la mortalidad por CI en el subgrupo de pacientes neutropénicos de tres estudios aleatorizados, los valores oscilan entre el 40 % y el 80 %¹⁷.

Tratamiento

Todas las candidemias requieren tratamiento: Ninguna candidemia debe ser considerada no relevante, independiente del estado general o la sintomatología del paciente. El motivo es que aun las candidemias transitorias pueden asociarse con complicaciones a largo plazo (osteomielitis, endoftalmitis, etc.) si no son tratadas, y no es posible predecir sobre la base de la presentación inicial qué pacientes desarrollarán estas complicaciones¹².

Instituir un tratamiento adecuado dentro de las primeras horas: Los determinantes fundamentales de la evolución de la CI son el inicio temprano del tratamiento con el antifúngico adecuado y la remoción de focos, como drenajes de abscesos o catéteres. Por lo menos cuatro estudios avalan el inicio del tratamiento antifúngico dentro de las 24 h (y especialmente, antes de las 12 a 15 h) de la candidemia para disminuir la mortalidad a ella asociada. Morrell *et al.* observaron que el riesgo de mortalidad aumenta al doble si el tratamiento antifúngico se inicia más allá de las 12 h de la candidemia²⁵ (OR: 2,09; IC95 %:1,5-2,8). En este estudio, el porcentaje de pacientes que tenían neutropenia, enfermedad maligna o trasplante era del 23, 53 y 20 %, respectivamente. Garey *et al.* describieron que el inicio del tratamiento antifúngico en el día 0, 1 y 2 de la candidemia se asociaba con una mortalidad del 15, 24 y 36 %, respectivamente; si este se demoraba hasta el día 3 o más, la mortalidad alcanzaba al 41 %. En este estudio, el 24 % de los pacientes tenían una enfermedad maligna¹⁵. Patel *et al.* describen que el inicio del tratamiento antifúngico más allá de las 15 h de la candidemia en pacientes en shock disminuye la supervivencia del 80 % al 21 %³². En este estudio, el porcentaje de pacientes con shock por candidemia que tenían inmunosupresión, una enfermedad maligna, neutropenia o trasplante era del 51, 35, 19 y 1 %, respectivamente. Por último, recientemente Kollef *et al.* describieron que en pacientes en shock, el tratamiento antifúngico adecuado dentro de las 24 h de la candidemia, junto con la remoción del foco, se asoció con una mortalidad del 53 %, mientras que retrasar esta estrategia más allá de las 24 h se asoció con una mortalidad del 97 % ($p \leq 0,001$). En la citada investigación, el porcentaje de pacientes que tenían enfermedad oncohematológica, tumor sólido o trasplante de órganos era del 13, 16, y 4 %, respectivamente²⁰.

La importancia de seleccionar inicialmente el tratamiento adecuado (en cuanto a droga y dosis) se observa en el estudio de Labelle *et al.*, donde el inicio del tratamiento con una dosis inadecuada de fluconazol fue un determinante independiente de mortalidad hospitalaria, con un OR de 3,31 (IC95 %, 1,83-6) en la cohorte hospitalaria y un OR de 9,22 (IC95 %, 2,15-19,79) en la cohorte de terapia intensiva²².

Conocer la especie y sensibilidad: Diferentes especies de *Candida* tienen diferente sensibilidad a los antifúngicos. Esto se debe a dos factores: resistencia intrínseca y resistencia adquirida (esta última, por exposición a antifúngicos). Actualmente hay dos métodos estandarizados para evaluar la sensibilidad antifúngica *in vitro*: el método del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), de EE.UU., y el del EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), de Europa. Estos métodos pueden dar puntos de corte clínicos (PCC) y puntos de corte epidemiológicos (PCE).

Los PCC predicen la respuesta teniendo en cuenta datos de farmacocinética, farmacodinamia, distribución de CIM y respuesta clínica, de acuerdo con valores de CIM. Son específicos para cada especie y si bien se utilizan para seleccionar el antifúngico que pudiera ser activo a la dosis aprobada en una infección determinada, la función más importante es la detección de resistencia, es decir, determinar el antifúngico que no funcionará³³.

Los PCE constituyen la medida más sensible para detectar la emergencia de cepas con menor sensibilidad a determinados antifúngicos (detección de resistencia adquirida), y son fundamentales para determinar los PCC. El PCE representa el límite superior normal de la distribución de CIM de las cepas salvajes. Los PCE y PCC no siempre coinciden.

Datos de sensibilidad en Argentina: En Argentina, Susana Córdoba *et al.*⁸ describieron el patrón de sensibilidad a antifúngicos de 420 especies de *Candida* provenientes de hemocultivos de 47 hospitales pertenecientes a la Red Nacional de Laboratorios de Micología. Estos hospitales representaron 14 provincias del país más CABA, durante un período de 13 meses, entre 2007 y 2008. En este estudio, se utilizó el EUCAST para la determinación e interpretación de las CIM. Para los puntos de corte ausentes en el EUCAST, se tomaron los del CLSI. Para anfotericina B, fluconazol y voriconazol, las cepas se consideraron resistentes si tenían una CIM > 1, > 4 y > 0,125 mg/l, respectivamente. Estos puntos de corte mantienen actualidad en el último documento del EUCAST. Para caspofungina y anidulafungina, los puntos de corte utilizados en ese estudio fueron de > 2 mg/l, diferentes de los actuales. El EUCAST hoy tiene un punto de corte para anidulafungina > 0,03 mg/l frente a *C. albicans* y > 0,06 mg/l frente a *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*, mientras que no se ha definido un punto de corte frente a *C. parapsilosis*. Tampoco ha definido el EUCAST aún puntos de corte para caspofungina.

Es sabido que las CIM de equinocandinas frente a *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* suelen ser altas, sin que haya aún un correlato predecible de CIM y respuesta clínica. También es importante mencionar la resistencia intrínseca de *C. krusei* a fluconazol y la emergencia en el mundo de multirresistencia de *C. glabrata* a dos familias de antifúngicos: azoles y equinocandinas.

Tomando en cuenta lo mencionado, en Argentina se vio el siguiente patrón de sensibilidad a antifúngicos:

- *C. albicans* (177 cepas): 0,5 % de resistencia a voriconazol; 0 % resistencia a anfotericina B, fluconazol, anidulafungina y caspofungina.
- *C. parapsilosis* (120 cepas): 21,6 % de resistencia a anidulafungina; 2,5 % de resistencia a fluconazol; 0,8 % de resistencia a anfotericina B y voriconazol; 0 % de resistencia a caspofungina.
- *C. tropicalis* (71 cepas): 4,2 % de resistencia a fluconazol y voriconazol; 0 % de resistencia a anfotericina B, caspofungina y anidulafungina.
- *C. glabrata* (20 cepas): 20 % de resistencia a fluconazol; 5 % de resistencia a voriconazol; 0 % de resistencia a anfotericina B, anidulafungina y caspofungina.
- Todas las cepas de *Candida* evaluadas (420): 6,2 % de resistencia a anidulafungina; 5,4 % de resistencia a fluconazol; 1,6 % de resistencia a voriconazol; 0,2 % de resistencia a anfotericina B; 0 % de resistencia a caspofungina.

Es decir que en nuestro país, menos del 10 % de las cepas de *Candida* de hemocultivos pueden ser resistentes a algún antifúngico. Es importante señalar que los puntos de corte del CLSI (en general, superiores a los del EUCAST), aplicados a los datos de Argentina antes mencionados, no implican cambios significativos en los porcentajes de resistencia (Susana Córdoba, comunicación personal).

Los datos de Argentina son similares a los obtenidos en Estados Unidos, usando como método de determinación e interpretación de CIM las pautas del CLSI. Los nuevos puntos de corte de resistencia del CLSI aplicados a 2329 cepas (*C. albicans*: 877, *C. glabrata*: 671, *C. tropicalis*: 242, *C. parapsilosis*: 390, *C. krusei*: 22) mostraron una resistencia global a fluconazol del 7,3 % (*C. glabrata*, 11,9 %; *C. tropicalis*, 6,2 %; *C. parapsilosis*, 4,1 %; *C. albicans*, 2,3 %; *C. krusei*, no evaluable por intrínsecamente resistente a fluconazol). La resistencia global a voriconazol fue del 1 %²⁴ (*C. tropicalis*, 2,5 %; *C. albicans*, 0,9 %; *C. parapsilosis*, 0,8 %; *C. glabrata*, no evaluada por no tener punto de corte).

Antifúngicos adecuados: Las drogas antifúngicas que han sido evaluadas en forma aleatorizada para el tratamiento de CI (nivel de evidencia A) incluyen:

- Fluconazol (400 a 800 mg/día)
- Anfotericina B desoxicolato (AMB-d) (0,5 a 1 mg/kg/día)
- Anfotericina B liposomal (AMB-L) (Ambisome®) (3 mg/kg/día)
- Anfotericina B en complejos lipídicos (AMB-CL) (Abelcet®) (5 mg/kg/día)
- La equinocandina-caspofungina (70 mg el primer día, seguido de 50 mg/día)
- La equinocandina-anidulafungina (100 mg/día)
- La equinocandina-micafungina (100 o 150 mg/día)

La gran mayoría de los tratamientos antifúngicos fueron evaluados en pacientes con CI no neutropénicos o bien en poblaciones que incluían un porcentaje mínimo de pacientes neutropénicos, con números absolutos que oscilan de 1 a 32 pacientes por rama de estudio. Esta limitante ha sido parcialmente resuelta en una revisión realizada por Kanji *et al.*¹⁷. En esta revisión se evalúa la eficacia de tratamientos antifúngicos en 342 pacientes neutropénicos (6 % de 5675 pacientes) incluidos en 17 estudios controlados aleatorizados de tratamiento de candidiasis o de tratamiento empírico antifúngico donde hay pacientes con candidiasis basal. El análisis generó los siguientes hallazgos: 1) los comparadores no polienos se asocian con una mejor respuesta, no significativa, que los polienos (anfotericina B desoxicolato o liposomal) (OR: 0,73; IC95 %: 0,42-1,29); 2) similar eficacia de micafungina 100 mg/d vs. caspofungina con respuesta exitosa en 18/22 (81,8 %) vs. 7/11 (63,6 %), respectivamente, ($p = 0,14$); mejor eficacia de anidulafungina (66,7 %) vs. fluconazol (50 %) en 7 pacientes neutropénicos ($p = 0,01$). Los autores concluyen que hacen faltan estudios aleatorizados de tratamiento de candidemia o candidiasis en neutropénicos, pero que difícilmente lleguen a realizarse por razones de factibilidad y/o ética.

Frente a cepas sensibles, la eficacia de estas drogas es, en general, similar. Sin embargo, es importante tener en cuenta ciertos datos:

1. El fluconazol se asocia a un mayor riesgo de falla microbiológica al ser comparado con la anfotericina B y con la anidulafungina¹⁴.

2. La anidulafungina demostró una ligera superioridad comparada con el fluconazol 400 mg/día³⁴ (diferencia de éxito al finalizar el tratamiento endovenoso 15 %). Esta superioridad es mayor en pacientes críticos¹⁹.

3. *C. krusei* tiene resistencia intrínseca a fluconazol.

4. *C. glabrata* puede tener resistencia adquirida a azoles (fluconazol, voriconazol) con exposición previa a aquellos.

5. La mortalidad de candidemia por *C. glabrata* es mayor con fluconazol (37 %) que con equinocandinas¹³ (24 %) ($p \leq 0,05$; $n = 64$).

6. El tratamiento combinado de AMB-d con fluconazol no resultó ser antagonista con respecto a fluconazol solo y se asoció con una menor falla microbiológica (6 % vs. 17 %) en pacientes no neutropénicos. Esta combinación estaría indicada en pacientes inestables, frente a la imposibilidad de saber la especie de *Candida* involucrada. Es de notar que no hay evidencia como para establecer si la combinación es mejor que la AMB-d en monoterapia³⁵.

7. El voriconazol demostró ser efectivo en el 58 % de 43 pacientes con CI refractaria a azoles (B). La respuesta varió según la especie involucrada²⁶ (38 % con *C. glabrata*, 70 % con *C. krusei*). Posteriormente, el voriconazol demostró tener eficacia comparable y menor toxicidad que el tratamiento con AMB-d seguido de fluconazol en pacientes no neutropénicos con candidiasis invasora²¹.

8. Las tres equinocandinas parecen ser equivalentes en eficacia, si bien solo se compararon en un estudio aleatorizado la caspofungina vs. la micafungina³⁰.

9. Si bien las equinocandinas tienen una CIM más elevada frente a *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii*, no está definido si la elevada CIM se asocia con falla clínica. Por el momento, se recomienda ser cauto en el uso de equinocandinas en infecciones por *C. parapsilosis*.

10. El aumento de la dosis de caspofungina de 50 a 150 mg/día no aumenta su eficacia⁴.

11. Las tres equinocandinas se consideran drogas muy seguras. La micafungina en particular, cuenta con una advertencia de seguridad emitida por la *European Medicines Agency* (EMA) debido a que ha demostrado causar tumores hepatocelulares en ratas con tratamientos de 3 a 6 meses, con una exposición plasmática dentro del rango de exposición clínica. La relevancia de este hallazgo en el uso humano se desconoce. Desde su aprobación en 2002 en Japón, ha sido utilizada por más de 750 000 pacientes y no se ha comunicado este evento en humanos. De todas maneras, la EMA recomienda especial cuidado en pacientes con enfermedad hepática que predisponga a malignidad y en pacientes que reciban terapias con potencial hepatotóxico o genotóxico concomitante. También sugiere monitoreo de la función hepática y suspender frente al incremento significativo de transaminasas.

12. No hay una recomendación firme de dirigir el tratamiento según los resultados de las pruebas de sensibilidad, sino por ahora, según la especie¹⁶.

Guías internacionales: En 2009, la *Infectious Diseases Society of America*³¹ (IDSA), y en 2011, el *Fungal Infection Study Group* de la *European Society of Clinical Microbiology*

and *Infectious Diseases*³⁸ (EFISG) y la *European Conference of Infections in Leukemia*¹⁶ (ECIL) han emitido guías para el tratamiento de candidiasis en enfermos no neutropénicos y neutropénicos, basadas en la evidencia provista por la literatura. El tratamiento inicial recomendado por las dos guías más recientes (de 2011) se resume en la tabla 1.

Tanto ECIL 4 como IDSA se refieren al uso de fluconazol como tratamiento inicial contra candidemia en el paciente no crítico, con enfermedad leve, y recomiendan equinocandinas en pacientes con enfermedad moderada o grave. Este criterio de gravedad ha sido tema de discusión por ser muy subjetivo, hasta que recientemente ha sido validado en un trabajo de Kett *et al.*¹⁹. En este trabajo se demuestra la superioridad de la anidulafungina vs. el fluconazol en un subgrupo de pacientes considerados críticos según la siguiente definición: *score* APACHE mayor o igual a 15, presencia de sepsis severa (sepsis más disfunción de órgano/s) y/o paciente en terapia intensiva. En este análisis *post hoc*, 163 pacientes cumplían el criterio de ser críticos. La respuesta global fue de 70,8 % con anidulafungina y 54,1 % con fluconazol ($p = 0,03$; IC95 %: 2-31,5), y la mortalidad a los 14 días fue menor con anidulafungina (10,1 %) que con fluconazol (20,3 %), ($p = 0,08$; IC95 %: -0,9-21,3) (19).

Nuestras recomendaciones: Están basadas en la literatura, en guías internacionales y en nuestra realidad, y se resumen en el algoritmo de la figura 1.

Manejo del catéter venoso central durante la candidemia: En pacientes no hematológicos y en infecciones por *C. parapsilosis* se recomienda su remoción (A). En pacientes neutropénicos, la evidencia es menor¹⁶ (B). De acuerdo con el EFISG, la remoción del catéter venoso central es beneficiosa cuando el antifúngico es anfotericina desoxicolato o un azólico, mientras que no se asocia a beneficio cuando el antifúngico es anfotericina liposomal, caspofungina o micafungina³⁸. Nuestra recomendación es remover el catéter venoso central en el contexto de candidemia, siempre que ello sea posible.

Duración del tratamiento antifúngico: Hasta por lo menos 14 días después del último hemocultivo positivo y la resolución de los signos, los síntomas y la neutropenia^{16,29,38}. Se recomienda la búsqueda activa de órganos comprometidos con fondo de ojo, ecografía abdominal y, en caso de tener catéter venoso central, la búsqueda de trombos.

Candidiasis crónica diseminada (CDC)

La CDC es una enfermedad de baja incidencia que afecta a una población muy selecta, en general, la de pacientes oncohematológicos (principalmente, con leucemia aguda) que durante la neutropenia hicieron una candidiasis —usualmente no detectada— y se han recuperado de la neutropenia. La gran mayoría de estos pacientes no han recibido profilaxis antifúngica durante la neutropenia. Se trata de una infección crónica (de meses de duración), que tarda en promedio dos meses en responder al tratamiento adecuado. Debido a la rareza de esta enfermedad, es muy difícil realizar estudios aleatorizados para evaluar las mejores opciones de tratamiento. El fluconazol ha demostrado ser útil en fallas con AMB-d^{1,18}. El resto de la evidencia se basa en casos

Tabla 1 Tratamiento inicial recomendado para enfermedad invasora por *Candida* spp. en las diferentes guías

Droga	Guía	Grado de evidencia de la recomendación
Equinocandinas (caspofungina o anidulafungina o micafungina)	ECIL 4	AI en población general BII en OH
	EFISG	AI en no neutropénicos All en OH y TCH para caspofungina y micafungina BII en OH y TCH para anidulafungina
Anfotericina liposomal (Ambisome®)	ECIL 4	AI en población general BII en OH y TCH
	EFSIG	BII en no neutropénicos BII en OH y TCH
Voriconazol	ECIL 4	Solo en pacientes sin exposición previa a azoles AI en población general BII en OH
	EFSIG	BI en no neutropénicos CII en OH y TCH
Fluconazol	ECIL 4	Solo en pacientes sin exposición previa a azoles y enfermos no críticos AI en población general CIII en OH
	EFSIG	CI en no neutropénicos CII en OH y TCH
Otras formulaciones lipídicas de anfotericina B	ECIL 4	All en población general BII en OH
	EFSIG	CII Abelcet®, DII Amphotec® en no neutropénicos CII Abelcet®, CIII Amphotec® en OH y TCH
Anfotericina B desoxicolato	ECIL 4	No usar si falla renal o uso de drogas nefrotóxicas. En ausencia de ello CIII en OH. DI. No usar por toxicidad en no neutropénicos
	EFSIG	DII en OH y TCH por toxicidad inaceptable

OH: pacientes oncohematológicos; TCH: pacientes con trasplante de células hematopoyéticas.

aislados que respondieron a drogas tales como AMB-L, AMB-CL, caspofungina y posaconazol. Recientemente, se ha considerado que gran parte de la sintomatología de esta enfermedad se debe al fenómeno de reconstitución inmunológica. El tratamiento adyuvante con corticoides más tratamiento antifúngico se ha asociado a una más rápida mejoría de la sintomatología, con alta temprana y buena evolución^{5,23}. Las guías de IDSA sugieren como tratamiento de elección fluconazol en pacientes estables, y para pacientes críticos anfotericina B o sus formulaciones lipídicas (A), con la posibilidad de pasar a fluconazol una vez que el paciente esté estable. Como tratamiento alternativo se sugiere iniciar con equinocandinas durante varias semanas y luego pasar a fluconazol³¹ (B).

Duración del tratamiento: De 3 a 6 meses y hasta 1 a 2 meses después de la resolución clínica²⁷. Es preciso seguir el tratamiento en caso de recibir un nuevo tratamiento inmunosupresor³¹.

Enfermedad invasora por *Trichosporon* spp.

Trichosporon es una levadura oportunista. Vive en la tierra y puede colonizar piel y tracto digestivo. En pacientes inmunocomprometidos puede causar infección diseminada o localizada. Los órganos más frecuentemente comprometidos son pulmón, riñón, piel y ojos. En una serie de 2984 hemocultivos positivos a levaduras en 12 años (1998-2010) en un centro de cáncer, se observó que 41 levaduras eran no *Candida* no *Cryptococcus*, y de ellas, 20 % eran *Trichosporon*⁶. La respuesta al tratamiento con anfotericina B es pobre (24 %). Los azoles son la mejor opción, mientras que las equinocandinas carecen de actividad. El fluconazol se ha asociado con una mortalidad del 42 %^{7,36}.

Recientemente, el tratamiento con voriconazol ha mostrado ser la mejor opción, con una supervivencia del 65 % (13/20 pacientes) vs. una del 26 % (11/43 pacientes) cuando el tratamiento no incluyó voriconazol³⁷.

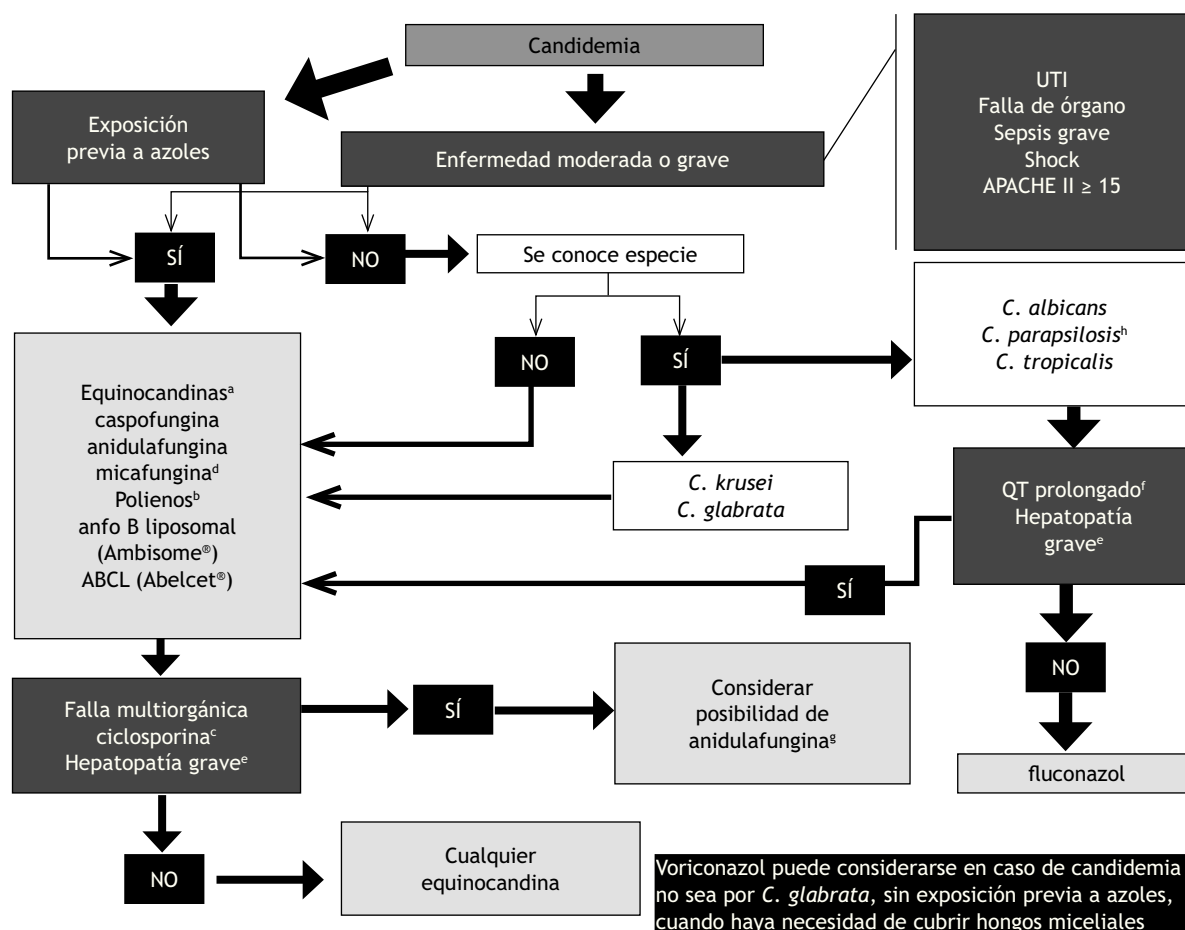


Figura 1 Tratamiento inicial de candidiasis invasora en pacientes con cáncer. Recomendaciones de la Comisión de Infecciones en Pacientes Inmunocomprometidos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI).

^a Las tres equinocandinas son consideradas en las guías internacionales como equivalentes en eficacia.

^b La anfotericina B desoxicolato solamente se sugiere en caso de ausencia de otra alternativa efectiva debido a su alta toxicidad, morbilidad, y costo a largo plazo. Se sugiere anfotericina B liposomal (Ambisome®) por haber mayor evidencia que para ABCL (anfotericina B en complejo lipídico) (Abelcet®) en el tratamiento de candidiasis.

^c El uso concomitante de ciclosporina con caspofungina tiene el potencial de toxicidad hepática.

^d Monitorear transaminasas hepáticas y suspender si aumentan. Especial cuidado en pacientes con enfermedad hepática que predisponga a malignidad (cirrosis, fibrosis, hepatitis virales, defectos enzimáticos congénitos) y con terapias concomitantes hepatotóxicas o genotóxicas.

^e Clase C (puntaje 10-15) de la clasificación Child-Pugh de Gravedad de Enfermedad Hepática.

^f El QT prolongado o recibir drogas que prolongan el QT y son metabolizadas por el CYP3A4 son una contraindicación para el uso de fluconazol.

^g Anidulafungina se indica en pacientes con falla de órganos por carecer de interacciones medicamentosas al no metabolizarse en ningún órgano.

^h Monitorear de cerca el tratamiento en caso de usar equinocandinas para tratar *Candida parapsilosis*.

Transfusiones de granulocitos y citoquinas

Los tratamientos adyuvantes inmunomoduladores son de utilidad solamente si el paciente tiene buen pronóstico de su enfermedad de base oncohematológica. La evidencia es categoría C, por tratarse de casos aislados en situaciones límite, donde se ha recurrido a estos tratamientos dado el buen pronóstico hematológico del paciente. Estos tratamientos incluyen transfusiones de granulocitos de donantes estimulados con G-CSF en individuos neutropénicos, y cito-

quinas, como interferón-gamma y G-CSF, en pacientes no neutropénicos^{10,11}.

Bibliografía

1. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, David C, Barnett K, Bow E, Defelice R, Downs N, File T, Karam G. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. Am J Med. 1991;91:142-50.

2. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng A, Thursky KT, Vincent J, Slavin MA. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica*. 2012;97:459-63.
3. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1110-22.
4. Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, Bedimo RJ, Herbrecht R, Ruiz-Palacios G, Young JA, Baddley JW, Strohmaier KM, Tucker KA, Taylor AF, Kartsonis NA. A multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1676-5.
5. Chaussade H, Bastides F, Lissandre S, Blouin P, Bailly E, Chandenier J, Gyan E, Bernard L. Usefulness of corticosteroid therapy during chronic disseminated candidiasis: case reports and literature review. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1493-5.
6. Chitasombat MN, Kofteridis DP, Jiang Y, Tarrand J, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Rare opportunistic (non-*Candida*, non-*Cryptococcus*) yeast bloodstream infections in patients with cancer. *J Infect*. 2012;64:68-75.
7. Colombo AL, Padovan AC, Chaves GM. Current knowledge of *Trichosporon* spp. and Trichosporonosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:682-700.
8. Cordoba S, Vivot W, Bosco-Borgeat ME, Taverna C, Szusz W, Murisengo O, Isla G, Davel G. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2011;43:176-85.
9. Dignani M. Clinical syndromes by *Candida* species. En: Wingard J, Anaissie E, editors. *Fungal infections in the immunocompromised patient*. Boca Raton, FL, Taylor & Francis Group, LLC, 2005, p. 215-56.
10. Dignani MC, Anaissie EJ, Hester JP, O'Brien S, Vartivarian SE, Rex JH, Kantarjian H, Jendiroba DB, Lichtiger B, Andersson BS, Freireich EJ. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor-elicited white blood cell transfusions: a pilot study. *Leukemia*. 1997;11:1621-30.
11. Dignani MC, Rex JH, Chan KW, Dow G, deMagalhaes-Silverman M, Maddox A, Walsh T, Anaissie E. Immunomodulation with interferon-gamma and colony-stimulating factors for refractory fungal infections in patients with leukemia. *Cancer*. 2005;104:199-204.
12. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, de Pauw BE, Filler SG, Ghannoum MA, Glauser M, Herbrecht R, Kauffman CA, Kohno S, Martino P, Meunier F, Mori T, Pfaller MA, Rex JH, Rogers TR, Rubin RH, Solomkin J, Viscoli C, Walsh TJ, White M. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis*. 1997;25:43-59.
13. Fresco G, Martín-Dávila P, Fortún J, Gómez-García de la Pedrosa G, Pintado V, Cobo J, Meije Y, Alvarez M, Sánchez-Sousa A, Loza E, Moreno S. Emerging trends in Candidemia by *Candida glabrata*: a better outcome in a worse setting. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012, Resumen M-323, San Francisco, CA, EE.UU.
14. Gafter-Gvili A, Vidal J, Goldberger E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1011-21.
15. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:25-31.
16. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C. May 2011. Antifungal therapy in leukemia patients. Update ECIL 4. [On-line] <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL%204Update%202011%20Antifungal%20therapy.pdf>. Consultado 10 de junio de 2013.
17. Kanji JN, Laverdiere M, Rotstein C, Walsh TJ, Shah PS, Haider S. Treatment of invasive candidiasis in neutropenic patients: systematic review of randomized controlled treatment trials. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:147-87.
18. Kauffman CA, Bradley SF, Ross SC, Weber DR. Hepatosplenic candidiasis: successful treatment with fluconazole. *Am J Med*. 1991;91:137-41.
19. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011;39:665-70.
20. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: Importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1739-46.
21. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, Cleary JD, Rubinstein E, Church LW, Brown JM, Schlamm HT, Oborska IT, Hilton F, Hodges MR. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2005;366:1435-42.
22. Labelle AJ, Micek ST, Roubinian N, Kollef MH. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med*. 2008;36:2967-72.
23. Legrand F, Lecuit M, Dupont B, Bellaton E, Huerre M, Rohrlach PS, Lortholary O. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2008;46:696-702.
24. Lockhart SR, Iqbal N, Ahlquist AM, Farley MM, Harrison LH, Bolden CB, Baughman W, Stein B, Hollick R, Park BJ, Chiller T. Species identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two US cities: 2008-2011. *J Clin Microbiol*. 2012;50:3435-42.
25. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3640-5.
26. Ostrosky-Zeichner L, Oude Lashof AM, Kullberg BJ, Rex JH. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:651-5.
27. Oude Lashof AM, Donnelly JP, Meis JF, Van der Meer JW, Kullberg BJ. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:43-8.
28. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91:1068-75.
29. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:161-89.
30. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:883-93.

31. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:503-35.
32. Patel GP, Simon D, Scheetz M, Crank CW, Lodise T, Patel N. The effect of time to antifungal therapy on mortality in candidemia associated septic shock. Am J Ther. 2009;16:508-11.
33. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. Am J Med. 2012;125 Supl 1:S3-13.
34. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2007;356:2472-82.
35. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, Brass C, Vazquez JA, Chapman SW, Horowitz HW, Zervos M, McKinsey D, Lee J, Babinchak T, Bradsher RW, Cleary JD, Cohen DM, Danziger L, Goldman M, Goodman J, Hilton E, Hyslop NE, Kett DH, Lutz J, Rubin RH, Scheld WM, Schuster M, Simmons B, Stein DK, Washburn RG, Mautner L, Chu TC, Panzer H, Rosenstein RB, Booth J. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. Clin Infect Dis. 2003;36:1221-8.
36. Suzuki K, Nakase K, Kyo T, Kohara T, Sugawara Y, Shibasaki T, Oka K, Tsukada T, Katayama N. Fatal *Trichosporon* fungemia in patients with hematologic malignancies. Eur J Haematol. 2010;84:441-7.
37. Tokimatsu I, Kushima H, Toba S, Kadota J; Japan Trichosporonosis Study Group. Influence of voriconazole (VRC) on survival outcome of trichosporonemia: result of an epidemiological study in Japan. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012, Resumen M-3224, San Francisco, CA, EE.UU.
38. Ullman AJ, Cuenca Estrella M, Lortholary O, Cornely OA, Roilides E. Presentation of the ESCMID diagnostic & management guideline for candida diseases 2011. [On-line] http://www.antmedical.com/docs/3117EW16_Handout_Candida_Guidelines.pdf. Consultado 20 de agosto de 2013.

SECCIÓN IV. PREVENCIÓN DE INFECCIONES

18. Recomendaciones generales

Inés Roccia Rossi

Introducción

Si bien los trastornos del sistema inmunitario determinan el tipo de infección que tiene más probabilidades de adquirir un paciente, en el huésped inmunocomprometido (HIC) se debe minimizar la exposición a otros pacientes con enfermedades transmisibles y la influencia de los factores endógenos y exógenos¹².

El CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, EE.UU.) incorpora el uso de un ambiente protegido para pacientes con neutropenia grave o individuos sometidos a trasplante de órganos, en especial a trasplante de médula ósea. El objetivo de esta medida es prevenir y controlar la transmisión de hongos medioambientales, particularmente esporas de *Aspergillus* spp. Las bases para definir las características del ambiente protegido surgen de las recomendaciones para el control de infecciones originadas en el medio ambiente de los hospitales del CDC de 2007¹², de las recomendaciones para el diseño y la construcción de hospitales efectuadas por el Instituto Americano de Arquitectos (AIA) y de las recomendaciones para la prevención de infecciones en pacientes con trasplante de médula ósea, de 2009¹⁵.

Los pacientes neutropénicos no necesitan un aislamiento en particular, sino la aplicación de las medidas estándares expandidas y aquellas que apliquen según sea el caso, por ejemplo, aislamiento respiratorio para varicela.

Las precauciones estándares requieren que la sangre, los fluidos corporales (excepto la sudoración), las secreciones y excreciones, las mucosas y la piel no intacta de todos los pacientes sean considerados como potencialmente infecciosos.

Los establecimientos de salud deben proveer una atención segura y con estándares normalizados de calidad para minimizar los riesgos propios de este grupo de pacientes y también los inherentes a la hospitalización, entendiendo que los hospitales y recintos asistenciales son un riesgo en sí mismos. El solo hecho de ingresar a un hospital conlleva siempre una probabilidad de adquirir una infección durante la estadía hospitalaria, que se ha estimado entre el 5 y 10 %. Esta probabilidad puede reducirse al gestionar el riesgo e implementar una atención más segura³.

Precauciones estándares expandidas

- Utilizar las precauciones estándares en todos los pacientes.
 - Lavado de manos antiséptico antes y después del contacto con el paciente y su medio ambiente.
 - Equipo de protección, guantes, antiparras y barbijos (cuando se prevé contacto con sangre o fluidos corpora-

les). No se requieren para el ingreso rutinario a la habitación¹². El uso de barbijo y guantes está permitido para trabajadores de la salud o visitantes, según las precauciones estándares. Se recomienda que los trabajadores de la salud o visitantes que estén cursando enfermedades transmisibles no ingresen a la habitación. Si fuese necesario el ingreso de una persona con una infección probada o probable, utilizará las precauciones basadas en el tipo de transmisión^{6,11,12}.

- Implementar precauciones respiratorias cuando el tipo de infección así lo requiera.
- No se requiere el uso de camisolín; el personal de salud podrá ingresar con ropa de calle limpia.
- Se prefiere la internación en habitación individual con baño privado^{11,12,15}.

Superficies¹⁵

La limpieza y desinfección de superficies no críticas son parte de las precauciones estándares. Puede ser necesario un incremento en la frecuencia de limpieza para minimizar la acumulación de polvo ambiental.

- No deben existir superficies que presenten roturas o fisuras¹².
- Se debe realizar una limpieza diaria de las superficies horizontales utilizando paños húmedos. No utilizar métodos de limpieza que generen polvo ambiental^{5,9,12}.
- No utilizar alfombrados en las habitaciones o pasillos^{5,12}.
- No utilizar muebles tapizados.
- No colocar plantas, flores frescas o secas en la habitación del paciente o en áreas cercanas^{5,8,12,13,15}.

Juguetes, áreas de juego, diarios y revistas^{2,12,15}

- Las áreas de juego deben limpiarse y desinfectarse diariamente y cada vez que sea necesario.
- Solo están permitidos los juegos, video y juguetes que puedan ser sometidos a limpieza y desinfección. Se permiten los juguetes nuevos.
- Los juguetes que no puedan ser lavados, desinfectados y secados luego de su uso no deben ser utilizados.
- Los juguetes de peluche solo están permitidos si previamente fueron lavados y secados utilizando lavarropas y secarropas, respectivamente, y para ser utilizados por ese paciente.
- Se permite el ingreso de correspondencia postal, pero previamente debe removerse el sobre externo.

El ingreso de libros, diarios y revistas a la habitación del paciente neutropénico es un tema aún no resuelto. Se sugiere permitir su acceso si son de reciente adquisición (nuevos y preferiblemente envueltos) y si son de uso individual.

Visitas

Está recomendada la restricción para el acceso de visitantes que presenten enfermedades infecciosas o síntomas tales como exantema, fiebre, síndrome gripal, exantema que aparezca dentro de las 6 semanas posvacunación frente a varicela, historia de inmunización con vacuna polio oral dentro de las 3-6 semanas previas¹².

Las instituciones deben tener una política escrita en relación con el acceso rutinario de niños por potenciales patologías infecciosas. No hay un mínimo de edad requerida para el ingreso, sin embargo, los visitantes deben ser capaces de cumplir con las precauciones de aislamiento requeridas y con el lavado de manos^{2,12,15}.

Limpieza dentaria²

El cepillado dentario debe realizarse al menos dos veces al día con cepillo suave. El uso de pasta dentaria es opcional dependiendo de la tolerancia.

Los pacientes neutropénicos que presenten mucositis deben mantener una buena higiene oral mediante buches 4-6 veces/día con agua estéril, solución salina o solución de bicarbonato de sodio. Es conveniente que las prótesis dentarias tengan higiene adecuada; luego de retirarlas, conservarlas limpias y secas. Utilizarlas solo en el momento de la ingesta mientras exista mucositis. Remitirse al capítulo 19 (Prevención y manejo de la mucositis) para ampliar la información.

Utensilios para alimentos²

La combinación de agua caliente y detergente es suficiente para descontaminar los platos y utensilios de comer. Puede utilizarse vajilla y utensilios reusables (vasos, platos, tazas, etc.).

Comida segura

Las variaciones de la dieta para el paciente neutropénico incluyen la “dieta estéril” (donde todos los alimentos deben ser envasados, horneados o procesados en autoclave), la “dieta con baja carga bacteriana” (solo alimentos cocidos), o una dieta que evite los frutos frescos y vegetales crudos⁷.

Diversos estudios en pacientes neutropénicos han evaluado el riesgo de infección comparando el consumo de alimentos cocidos frente a los no cocidos, aquellos no han demostrado disminuir el riesgo de infección y muerte⁴, tampoco sus beneficios han sido científicamente probados^{7,14}. Si bien aún no se ha establecido la definición de la dieta para estos pacientes⁷, la tendencia actual es la “dieta segura”, con adecuada manipulación de los alimentos. La comisión mantiene

la recomendación de prescribir una dieta con baja carga microbiana, minimizando los riesgos de exposición frente a bacterias, hongos, virus y parásitos, debido a que muchos pacientes provienen de un medio socioeconómico desfavorable. Quien prepare los alimentos deberá ejecutar una práctica segura: lavarse las manos antes y después de manipular alimentos, preparar los alimentos sobre superficies limpias, emplear elementos de cocina limpios, no dejar fuera de la heladera alimentos preparados durante más de 2 h.

Se recomienda no ingerir alimentos provistos por venta ambulante o de entrega en domicilio. Asimismo, durante la internación deberá consumir los alimentos provistos por la institución. Los condimentos pueden utilizarse, pero deben ser presentados en envases individuales. Las hierbas y especias deben ser agregadas a la preparación durante la cocción. El té u otras infusiones deben prepararse con agua hervida, y poner a hervir 2 minutos posteriormente. Por este motivo, no se permite consumir mate.

En la tabla 1 se listan los alimentos de consumo más frecuente.

Agua

El agua para consumo debe ser microbiológicamente segura; el agua corriente debe haber sido examinada para descartar la contaminación bacteriana, y debe hallarse libre de *Cryptosporidium* spp. Para beber, realizar el cepillado dentario, cocinar una preparación o elaborar hielo, puede utilizarse agua previamente hervida durante al menos 1 minuto o agua mineral envasada, de marca reconocida; esta debe ser procesada para remover *Cryptosporidium* spp. por alguno de los siguientes tres procesos: ósmosis reversa, destilación o filtración de partículas $\leq 1 \mu\text{m}$. En el caso de utilizar filtros, estos deben ser capaces de remover partículas $\geq 1 \mu\text{m}$ de diámetro.

Definición de agua segura: bacterias coliformes en 100 ml ≤ 3 UFC, ausencia de *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* en 100 ml¹.

Mascotas

Se debe minimizar el contacto directo con animales, especialmente si están enfermos. Se recomienda delegar el cuidado y la limpieza de sus elementos a otra persona, así como no colocarlos en el sector donde se preparan los alimentos. Se recomienda el uso de productos comerciales para su alimentación.

No pueden tener contacto con heces de animales a fin de reducir el riesgo de adquirir una infección por *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* spp., *Salmonella* spp. o *Campylobacter* spp.^{2,6}.

Se recomienda el lavado de manos luego de tener contacto con mascotas o sus elementos.

Construcción y ventilación

La necesidad sobre el uso del filtro de alta eficacia en este tipo de pacientes no ha sido aún establecida, sin embargo, debe considerarse frente al paciente con neutropenia pro-

Tabla 1 Alimentos permitidos y no permitidos para el paciente neutropénico

Alimentos	Permitidos	Excluidos
Lácteos	Leche y sus derivados pasteurizados Crema artificial Quesos pasteurizados envasados en origen	Leche cruda Productos lácteos no pasteurizados Quesos tipo azul Yogurt pasteurizado
Vegetales y frutas	Vegetales frescos o congelados cocidos Jugos de fruta o de vegetales pasteurizados	Vegetales crudos o no cocidos Vegetales fritos o revueltos Frutas frescas, todas Jugos de fruta no pasteurizados Pasas de uva, frutas secas
Panificados y cereales	Panes, budines, galletitas Cereales cocidos Arroz, pastas secas	Panificados rellenos con crema, flan, crema pastelera
Carnes y productos derivados	Vacuna, pollo, pescado, pavo y jamón cocidos Huevos frescos cocidos	Mariscos. Pescado crudo Carnes crudas Carnes poco cocidas Fiambres, embutidos, chacinados

longada¹². Se debe prevenir el acceso de las aves a los conductos de aire de la institución, y se recomienda que los pacientes no sean expuestos a áreas en construcción o renovación; de ser necesario el traslado del paciente fuera de la habitación, se le colocará un barbijo de alta eficacia^{10,15}.

Trabajadores de la salud^{2,12,15}

Aquellos trabajadores con enfermedades transmisibles por aire o contacto directo no deben tener contacto con el paciente hasta que su cuadro infeccioso esté resuelto.

Bibliografía

1. Código Alimentario Argentino. Capítulo XII. Bebidas hídricas, agua y agua gasificada. Agua potable. Junio 2007. Art. 982.
2. Dykewicz CA. Hospital infection control in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:263-7.
3. ETESA (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias), Departamento de Calidad y Seguridad del Paciente, División de Integración de Redes, Subsecretaría de Redes Asistenciales, Ministerio de Salud, Chile. Revisión de evidencia científica y recomendaciones para el manejo ambiental de pacientes trasplantados de medula ósea. Santiago de Chile, Chile, Ministerio de Salud, 2008, p. 23 (Serie Cuadernos de Redes, 21).
4. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, Brandt M, Estey E. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26:5684-8.
5. Gerson SL, Parker P, Jacobs MR, Creger R, Lazarus HM. Aspergillosis due to carpet contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:221-3.
6. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; Centers for Disease Control and Prevention (US). Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003. Recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Respir Care.* 2004;49:926-39.
7. Jubiler SJ. The benefit of the neutropenic diet: fact or fiction? *Oncologist.* 2011;16:704-7.
8. Lass-Flörl C, Rath P, Niederwieser D, Kofler G, Würzner R, Krezy A, Dierich MP. *Aspergillus terreus* infections in haematological malignancies: molecular epidemiology suggests association with in-hospital plants. *J Hosp Infect.* 2000;46:31-5.
9. Noskin GA, Bednarz P, Suriano T, Reiner S, Peterson LR. Persistent contamination of fabric-covered furniture by vancomycin-resistant enterococci: implications for upholstery selection in hospitals. *Am J Infect Control.* 2000;28:311-3.
10. Raad I, Hanna H, Osting C, Hachem R, Umphrey J, Tarrand J, Kantarjian H, Bodey GP. Masking of neutropenic patients on transport from hospital rooms is associated with a decrease in nosocomial aspergillosis during construction. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23:41-3.
11. Sehulster L, Chinn RY; CDC; HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep.* 2003;6:1-42.
12. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control.* 2007;35 Supl 2:S65-164.
13. Taplin D, Mertz PM. Flower vases in hospitals as reservoirs of pathogens. *Lancet* 1973;2:1279-81.
14. Van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, Mulder RL, Davies M, Kersten MJ, Van de Wetering MD. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD006247.
15. Yokoe D, Casper C, Dubberke E, Lee G, Muñoz P, Palmore T, Sepkowitz K, Young JA, Donnelly JP. Infection prevention and control in health-care facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:495-507.

19. Prevención y manejo de la mucositis

Patricia Costantini

Introducción

La mucositis oral y gastrointestinal es la inflamación y ulceración que se produce a lo largo de todo el tracto alimentario como producto de los tratamientos quimio y radioterapéuticos^{13,14}. Es un proceso que compromete la mucosa y submucosa. El riesgo de sufrir mucositis es variable de acuerdo al régimen utilizado, es máximo en los pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia, quimioterapia más radioterapia para tumores de cabeza y cuello y regímenes condicionantes para trasplante de células hematopoyéticas⁷ (TCH). En la figura 1 se muestran la variedad de síntomas y consecuencias de la mucositis gastrointestinal.

La ocurrencia de mucositis incrementa la morbilidad, empeora la calidad de vida e incrementa los costos. Otra consecuencia de la mucositis oral y gastrointestinal

grave es la necesidad de la reducción, interrupción o incluso suspensión definitiva del tratamiento, con la consiguiente reducción de las chances de remisión o curación de la enfermedad de base.

Si bien se han estudiado múltiples modalidades para la prevención y el tratamiento, solo se recomiendan en la presente guía aquellas para las que existe suficiente evidencia o consenso de expertos.

Mucositis oral

La clasificación de la mucositis oral más ampliamente utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud¹⁷ (OMS), que combina los síntomas (dolor), los signos (eritema y úlceras) y la función (capacidad de alimentación). En esta

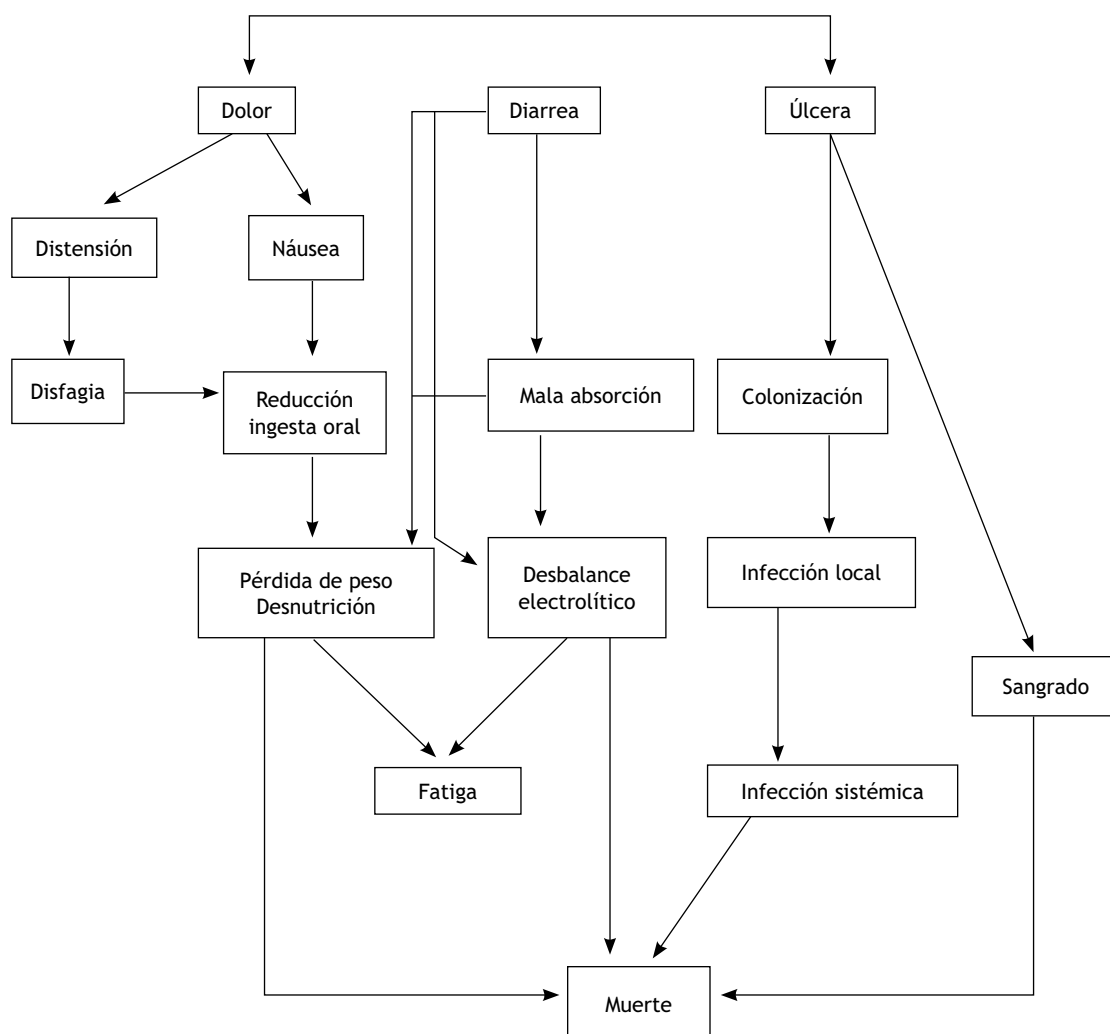


Figura 1 Constelación de síntomas y consecuencias clínicas de la mucositis gastrointestinal (modificado de Keefe *et al.*, 2007⁷).

clasificación, el grado 0 implica ausencia de mucositis; el 1, presencia de eritema y dolor; el 2, eritema y úlceras, dolor, pero puede ingerir sólidos; el 3, úlceras confluentes, solo puede ingerir líquidos; el 4 (grado máximo), presencia de sangrado y necrosis, imposibilidad de ingerir líquidos. Los grados 3 y 4 se consideran graves y siempre requieren hidratación parenteral¹⁵.

Se deben tener en cuenta como diagnóstico diferencial de las lesiones orales las infecciones candidiásicas y virales. Se deben tomar muestras para realizar el diagnóstico diferencial e indicar tratamiento antifúngico o antiviral cuando se documenten estas sobreinfecciones.

La profilaxis antiviral con aciclovir o valaciclovir no modifica la mortalidad o la duración de los tratamientos antibióticos (ATB), pero reduce la morbilidad. Se recomienda solo en pacientes de alto riesgo^{1,5} (leucemia mieloide aguda [LMA] y TCH) (B). En aquellos pacientes que presentaron reactivaciones se recomienda profilaxis secundaria en los sucesivos ciclos de quimioterapia (para más detalles, véase capítulo 23: Profilaxis antiviral).

Cuidado oral básico (todos los tratamientos)

Es imprescindible contar con un equipo interdisciplinario (médicos, enfermeras, odontólogos, farmacéuticos, etc.) para implementar protocolos de cuidados orales. Si bien no hay un protocolo específico que haya demostrado superioridad, hay consenso de mantener un cuidado oral básico²⁰. Es de suma importancia la evaluación odontológica antes del inicio del tratamiento, y si fuera necesaria, la extracción de piezas insalvables. Esto último es crítico en pacientes con tumores de cabeza y cuello y en aquellos que recibirán bifosfonatos, ya que es importante evitar extracciones luego de iniciado el tratamiento para prevenir la aparición de necrosis ósea. Están contraindicadas las maniobras invasivas, como las extracciones dentarias, durante los períodos de neutropenia y plaquetopenia graves.

Se debe educar al paciente para que realice una adecuada higiene oral (cepillado por lo menos 2-3 veces/día), aun en períodos de neutropenia grave; si no fuera posible por sangrado o dolor, debe reemplazarse por buches de solución salina^{7,14,16}. Se debe mantener el cuidado oral y la evaluación odontológica periódica durante el tratamiento y también después de aquel.

Se debe evaluar periódicamente el dolor y ofrecer al paciente anestésicos locales (buches con morfina: 15 ml de morfina al 2 % cada 3 horas) (B) o sistémicos; la morfina es la droga de elección^{2,3,7} (A). Los llamados “buches mágicos”, mezcla de lidocaína jalea, jarabe de difenhidramina y sucralfato, no son superiores a la solución salina (B).

Radioterapia: prevención y tratamiento

Se desaconseja el uso de ATB y antifúngicos tópicos como terapia preventiva^{4,18,19} (A).

Se desaconseja el uso de sucralfato como preventivo o terapéutico (A), solo se recomiendan los enemas para pacientes con proctitis posradioterapia.

Los buches con benzidamina han demostrado ser efectivos para reducir la severidad de la mucositis²⁰ (A).

Si bien la amifostina ha mostrado beneficios en estudios pequeños en términos de prevención, faltan estudios de sobrevida a largo plazo para establecer una recomendación. Se desaconseja el uso de glutamina con este fin^{7,10}.

La terapia con láser de baja energía ha demostrado ser efectiva para prevenir y disminuir la severidad de la mucositis en pacientes que reciben radioterapia (RT) sin quimioterapia (QT) por tumores de cabeza y cuello⁹.

Condicionamiento para TCH con radioterapia previa o sin esta

Se ha observado que la palifermina o factor estimulante de keratinocitos a una dosis de 60 µg/kg/día por vía endovenosa, durante 3 días antes del condicionamiento y en los 3 días postrasplante, reduce la incidencia y el grado de mucositis, las infecciones sistémicas y el uso de opiáceos en pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia, con radioterapia o sin esta (irradiación coportal total), para TCH autólogo. En receptores de TCH alogénicos no demostró aumento de fallo de injerto, enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda ni crónica, así como tampoco aumento de la mortalidad relacionada con el tratamiento. Si bien en algunos trabajos pequeños han demostrado beneficio en pacientes con tumores de cabeza y cuello y en TCH alogénico, una revisión reciente considera que la evidencia no es suficiente para indicarla en estos escenarios¹². La droga aún no está disponible en nuestro medio y su costo es elevado. Además, debe tenerse en cuenta que los estudios publicados no han demostrado hasta el momento beneficios en términos de sobrevida. En los países en los que está disponible, se recomienda su uso en receptores de TCH autólogo (A).

No han demostrado beneficio los buches con factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos.

Los buches con clorhexidina no han demostrado ser eficaces para la prevención o el tratamiento de la mucositis^{6,8,20} (A). Se la puede usar por un efecto preventivo de la formación de placa, de preferencia, en soluciones sin alcohol por su mejor tolerancia. Se desaconseja el uso preventivo de pentoxifilina.

La crioterapia (tener hielo en la boca durante una hora) es efectiva para la prevención de la mucositis en pacientes que reciben drogas de corta vida media, como 5-fluorouracilo en bolo, altas dosis de melfalán y etidronato¹¹.

La terapia con láser de baja energía ha demostrado ser efectiva para la prevención de la mucositis en pacientes que reciben TCH, en centros que disponen de esta tecnología está recomendado su uso (A). La evidencia es aún insuficiente para recomendarla como tratamiento^{9,11,20}.

Mucositis gastrointestinal

Se debe educar a los pacientes para que mantengan una adecuada hidratación e ingesta de una dieta adecuada. Se debe considerar que muchos pacientes pueden presentar intolerancia a la lactosa¹¹.

Radioterapia: prevención y tratamiento

Se recomienda el uso de sulfadiazina 500 mg dos veces por día para prevenir enteropatía, en casos de irradiación pélvica.

Se desaconseja el uso de supositorios con misoprostol dado que puede aumentar el riesgo de sangrado. Asimismo, se desaconseja el uso de sucralfato para prevenir la diarrea (A).

La utilización de probióticos que contienen *Lactobacillus* spp. ha demostrado ser efectiva para prevenir la diarrea asociada a la radioterapia usada para tumores pélvicos, incluyendo los colorrectales. Por lo tanto, se aconseja su uso, si bien no es posible aún recomendar una posología específica.

Los enemas de sucralfato se recomiendan como tratamiento de la proctitis actínica (C). Asimismo, el uso de cámara hiperbárica ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de esta complicación.

Quimioterapia convencional y altas dosis: prevención y tratamiento

Se recomienda la utilización de omeprazol o ranitidina en dosis convencionales para prevenir la epigastria (B). En caso de diarrea se debe indicar loperamida, y si esta no fuera efectiva, se recomienda utilizar octeotride, 100 µg subcutáneos cada 12 horas (B). Se debe descartar siempre la diarrea por *Clostridium difficile* antes de la indicación de estas drogas, que inhiben la motilidad intestinal.

Los pacientes que reciben radioterapia y quimioterapia combinadas para cáncer de pulmón deben recibir amifostina para prevenir la ocurrencia de esofagitis¹⁰.

Conclusiones

La mucositis gastrointestinal es una complicación frecuente de los tratamientos antineoplásicos y tiene múltiples consecuencias para el paciente. El equipo que asiste a estos pacientes debe contar con un protocolo para la prevención y el manejo de esta complicación. Son fundamentales los cuidados básicos y las medidas higiénico-dietéticas. Siempre se debe ofrecer al paciente tratamiento sintomático, especialmente para el control del dolor.

Se necesitan más estudios aleatorizados controlados y doble ciego para evaluar la efectividad de las medidas preventivas y terapéuticas.

Bibliografía

1. Bergmann OJ, Mogensen SC, Ellermann-Eriksen S, Ellegaard J. Acyclovir prophylaxis and fever during remission-induction therapy of patients with acute myeloid leukemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:2269-74.
2. Cerchiatti LCA, Bonomi MR, Navigante AH, Castro M. Two years of clinical experience using morphine mouthwashes to alleviate pain secondary to chemotherapy-induced mucositis in

- head and neck cancer patients: abstract 16-114. *MASCC 18th International Symposium 2006*. Support Care Cancer. 2006;14:140.
3. Cerchiatti LCA, Navigante AH, Bonomi MR, Zaderajko MA, Menéndez PR, Pogany CE, Roth BM. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2002;95:2230-6.
4. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symons RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:406-12.
5. Epstein JB, Gorsky M, Hancock P, Peters N, Sherlock CH. The prevalence of herpes simplex virus shedding and infection in the oral cavity of seropositive patients undergoing head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94:712-6.
6. Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, O'Fallon JR, Gulavita S, Tewfik HH, Ryan MA, Earle JM, Novotny P. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncology*. 1994;12:2630-3.
7. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein J, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;100:820-31.
8. Kwong KKF. Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy: are there new approaches? *Cancer Nursing*. 2004;27:183-206.
9. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Spindola Antunes H, Estilo CL, Hodgson B, Fontana Lopes NN, Schubert MM, Bowen J, Elad S. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:333-41.
10. Nicolatou-Galitis O, Sarry T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulis VE, Niscola P, Riesenbeck D, Stokman M, Tissing W, Yeoh E, Elad S, Lalla RV. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:357-64.
11. Peterson DE, Ohn K, Bowen J, Fliedner M, Lees J, Loprinzi C, Mori T, Osaguona A, Weikel DS, Elad S, Lalla RV. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2013;21:327-32.
12. Raber-Durlacher JE, Von Bultzingslowen I, Logan RM, Bowen J, Al-Azri AR, Everaus H, Gerber E, García Gomez J, Peterson BG, Soga Y, Spijkervet FKL, Tissing WJE, Epstein JB, Elad S, Lalla RV. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:343-55.
13. Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, Pachón-Ibañez J, González-Padilla D, Gutiérrez-Pérez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41:225-38.
14. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100 Suppl 9:2026-46.
15. Ruiz-Esquivel G, Nervi B, Vargas A, Maiz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile*. 2011;139:373-81.
16. Sabater Recolons MM, López López J, Rodríguez de Rivera Campillo ME, Chimenos Kustner E, Conde Vidal JM. Buccodental health and oral mucositis. Clinical study in patients with hematological diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:E497-512.
17. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP,

- Rubenstein EB. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100 Supl 9:1995-2025.
18. Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Radiat Oncol*. 2001;49:917-30.
19. Wijers OB, Levendag PC, Harms ER, Gan-Teng AM, Schmitz PI, Hendriks WD, Wilms EB, Van der Est H, Vish LL. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:343-52.
20. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD000978.pub5. doi:10.1002/14651858. John Wiley & Sons, Ltd.

20. Profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos adultos

José A. Cozzi

La duración y la profundidad de la neutropenia secundaria a la quimioterapia son los factores de riesgo más importantes para desarrollar complicaciones infecciosas en los pacientes con cáncer². Se han estudiado numerosas estrategias y regímenes profilácticos en pacientes neutropénicos graves en posquimioterapia para disminuir el riesgo de infección, como la descontaminación selectiva del tracto digestivo⁴³. Los antibióticos (ATB) orales no absorbibles (aminoglucósidos, polimixinas, neomicina y vancomicina) han sido abandonados por la mala tolerancia, bajo cumplimiento por parte del paciente y ausencia de eficacia clínica. Distintos estudios aleatorizados y controlados que utilizaron ATB orales absorbibles como profilaxis, TMS y fluoroquinolonas (FQ), demostraron reducción en la frecuencia de infecciones por bacilos gram negativos (BGN), pero sin reducción en la mortalidad. Asimismo, documentaron la emergencia de BGN resistentes. Por estos motivos, el uso de profilaxis ATB ha sido controversial²⁵.

Se han realizado numerosos metanálisis para evaluar la eficacia de las FQ en la prevención de las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos^{9,10,15}. Los datos obtenidos demostraron que las FQ redujeron significativamente la incidencia de bacteriemias por BGN, las infecciones documentadas microbiológicamente (IDM), las infecciones totales y los eventos febriles, pero sin reducción significativa de

la mortalidad. Todas estas revisiones citadas incluyeron hasta 20 ensayos, mientras que Gafter-Gvili *et al.*^{18,19} incluyeron en un metanálisis recientemente publicado 100 ensayos aleatorizados y controlados con 10 274 pacientes. Esta muestra cuenta con mayor poder para determinar un efecto estadísticamente significativo, y demuestra que la profilaxis ATB reduce significativamente la mortalidad total relacionada con el tratamiento (MRT) y la mortalidad relacionada con las infecciones (MRI). Cuando se analizó separadamente las FQ comparadas contra placebo, también se encontró reducción significativa de los siguientes parámetros: MRT, MRI, eventos febriles, infecciones clínicamente documentadas (ICD), IDM, bacteriemias, bacteriemias por BGN, sin diferencia estadísticamente significativa respecto de infecciones fúngicas entre ambas ramas (tabla 1).

Las FQ comparadas con TMS redujeron las IDM, las infecciones por BGN y las bacteriemias por BGN, con menores efectos adversos y menor desarrollo de resistencia bacteriana. Las FQ asociadas a profilaxis ATB contra cocos gram positivos (CGP), como rifampicina, vancomicina, penicilina, amoxicilina, roxitromicina, demostraron reducción significativa de bacteriemias por CGP, pero sin beneficio claro en disminuir la mortalidad.

En los últimos años, la eficacia clínica de la profilaxis con FQ, sin incremento significativo de la resistencia, ha sido de-

Tabla 1 Profilaxis antibiótica: fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos graves afebriles

	FQ	Placebo/No tratamiento	RR (IC95 %)	p
Eventos febriles				
Gafter-Gvili <i>et al.</i> (2005)	369/798 (46 %)	505/701 (72 %)	0,67 (0,56-0,81)	< 0,001
Bucanave <i>et al.</i> (2005)	243/375 (65 %)	308/363 (85 %)	0,76 (0,70-0,83)	0,001
Infecciones bacterianas				
Gafter-Gvili <i>et al.</i> (2005)	171/706 (24 %)	318/701 (45 %)	0,50 (0,35-0,70)	< 0,001
Bucanave <i>et al.</i> (2005)	74/339 (22 %)	131/336 (39 %)	0,55 (0,43-0,71)	< 0,001
Infecciones por BGN				
Gafter-Gvili <i>et al.</i> (2005)	48/588 (8 %)	192/588 (33 %)	0,39 (0,32-0,46)	0,0001
Bucanave <i>et al.</i> (2005)	21/339 (6 %)	47/336 (14 %)	0,44 (0,27-0,72)	0,001
Infecciones por CGP				
Gafter-Gvili <i>et al.</i> (2005)	49/588 (8 %)	179/588 (30 %)	0,42 (0,35-0,50)	0,0001
Bucanave <i>et al.</i> (2005)	42/339 (12 %)	61/336 (18 %)	0,68 (0,47-0,98)	0,04
MRT				
Gafter-Gvili <i>et al.</i> (2005)	33/652 (5,06 %)	59/592 (9,9 %)	0,52 (0,35-0,77)	0,001
Bucanave <i>et al.</i> (2005)	10/373 (2,6 %)	18/363 (4,9 %)	0,54 (0,25-1,164)	ns
Leibovici <i>et al.</i> (2006)	41/798 (5 %)	56/732 (8 %)	0,67 (0,46-0,98)	0,05
MRI				
Gafter-Gvili <i>et al.</i> (2005)	14/542 (2,5 %)	33/480 (6,8 %)	0,38 (0,21-0,69)	0,001

mostrada en varios estudios. Van de Wetering *et al.*⁴⁴ publicaron un metanálisis donde demuestran eficacia clínica similar en quimioterapia convencional (mayoría de leucemias mieloides agudas [LMA]) y TCH, y entre estudios de la década de los 80 y de los 90. Bucanave *et al.*⁴ y Cullen *et al.*¹¹ demuestran reducción significativa de eventos febriles e infecciones bacterianas utilizando profilaxis ATB con levofloxacina en pacientes portadores de LMA y TCH autólogas, en tumores sólidos (TS) y linfomas (tabla 1), y en quimioterapia convencional en pacientes con TS y linfomas, respectivamente¹².

Leibovici *et al.*²⁷ publicaron una actualización del metanálisis publicado previamente^{18,19} incluyendo estos 2 últimos estudios (n = 12 599 pacientes), lo que nos permite responder las siguientes preguntas:

Profilaxis ATB con FQ en pacientes neutropénicos graves afebriles: ¿a quiénes?

En leucemia aguda/TCH.

- Reducción significativa de la MRT (respecto de ensayos posteriores al año 2000 como rama control): RR: 0,67 (IC 95 %: 0,46-0,98) $p = 0,04$, NNT (n.º necesario de pacientes a tratar para evitar una muerte): 55. RC (rama control) 5,5 %^{5,7,8,13,14,17,30,41}.

En TS/linfomas durante el 1.º ciclo de quimioterapia convencional.

- Reducción significativa de eventos febriles en LMA/TCH y TS/linfomas receptores de quimioterapia convencional.

TS/linfomas con quimioterapia convencional: “no recomendado”, dado que estos pacientes presentan neutropenias profundas de bajo riesgo (< 7 días de duración), baja incidencia de eventos febriles (15 %, rama control, Cullen *et al.*^{11,12}).

¿Cuál es la droga de elección y cuándo administrarla?

Se ha demostrado mayor eficacia clínica con ciprofloxacina¹⁹ y levofloxacina^{4,11,20,27} respecto de norfloxacina y ofloxacina^{20,27}; la elección entre ambas dependerá de factores epidemiológicos locales de cada institución.

Se indica la administración desde el comienzo de la quimioterapia hasta la recuperación de la neutropenia o de la presencia de fiebre en leucemia aguda (LA)/ TCH en la mayoría de los estudios. Otra opción en TCH es comenzar profilaxis ATB con quinolonas 24 h luego de finalizada la infusión de la quimioterapia^{4,7,8,13,14,17,41}.

Factores epidemiológicos que pueden afectar nuestras decisiones

Se evidenció reducción significativa de infecciones y bacteriemias por CGP con respecto a placebo²⁰, principalmente por *S. aureus* sensible a la metilicina e infecciones estreptocócicas; la profilaxis ATB con FQ ha sido efectiva aun en instituciones donde la prevalencia de infecciones por CGP era elevada.

- Resistencia ATB a FQ:

No se demostró aumento significativo de colonización e infección por CGP y BGN resistentes respecto del placebo²¹, aunque debe considerarse que en la mayoría de los ensayos y metanálisis, el periodo de observación puede no ser lo suficientemente prolongado.

Considerar la profilaxis en comunidades con similar o menor resistencia ATB que la que presenta el estudio GIMEMA,

publicado recientemente⁴. Este demostró eficacia clínica hasta en poblaciones de pacientes que presentan 50 % de resistencia global a FQ en el total de aislamientos bacterianos del grupo control, 20 % de resistencia de BGN en el grupo control y 20 % de resistencia a FQ en BGN en la comunidad^{3,6,23,24,26,28,29,31,32,35-37,42}. Constituyen una excepción los receptores de TCH alogénicos^{16,33,38,40}.

Infecciones causadas por *Clostridium difficile*: no se demostró aumento significativo con el uso de profilaxis ATB con FQ respecto del placebo^{27,34,39,45,46}.

Recientemente, Gafer-Gvili *et al.*²² realizaron una actualización del metanálisis publicado algunos años antes^{18,19,27}, incluyendo 109 ensayos aleatorizados y controlados, con 13 579 pacientes (período 1973-2010). Allí demuestran reducción significativa de la mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) con el uso de profilaxis ATB con FQ, tanto en pacientes de alto riesgo (LA y TCH = RR: 0,57, IC95 %: 0,40-0,82; RC: 7,9 %, NNT = 27) como de bajo riesgo (TS y linfomas = RR: 0,48, IC95 %: 0,26-0,88; RC: 3,1 %, NNT = 60) (considerando ambos grupos de pacientes: MRT = RR: 0,54; IC95 %: 0,40-0,74; NNT = 28, RC 5,3 %); asimismo comparando estudios publicados antes o después del año 2000; como así también con el uso de diferentes FQ (levofloxacina, RR: 0,59; IC95 %: 0,35-0,99; ciprofloxacina, RR: 0,30; IC95 %: 0,13-0,69); y se ha demostrado su eficacia clínica, sin incremento significativo de la resistencia ATB (RR: 1,18; IC95 %: 0,81-1,70).

Recomendaciones (nivel de evidencia A)

Población

Pacientes con LA y TCH autólogo y alogénico.

Drogas de elección

Ciprofloxacina y levofloxacina.

Momento de indicación

Desde el comienzo de la quimioterapia.

Cada centro deberá considerar factores de riesgo individualizados a cada paciente y factores epidemiológicos locales, antes de la implementación de esta pauta.

En caso de implementar esta pauta, deberá realizarse el siguiente monitoreo prospectivo:

- Mortalidad relacionada con el tratamiento.
 - Eventos febriles.
 - Uso de tratamiento ATB empírico inicial.
 - Resistencia ATB absoluta asociada a FQ-BGN.
 - Cultivos de vigilancia epidemiológica (BGN-BLEE, SARM, EVR, BGN-KPC).
- (Nivel de evidencia: C)^{1,17}.

Bibliografía

1. Akova M. Bacterial resistance in haematology-ECIL 4. Final version: Feb 14th, 2012.

2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328-40.
3. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:545-53.
4. Bucanave G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, Allione B, D'Antonio D, Buelli M, Nosari AM, Cilloni D, Zuffa E, Cantaffa R, Specchia G, Amadori S, Fabbiano F, Lambertenghi Delilieri G, Lauria F, Foa R, Del Favero A; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Infection Program. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005;353:977-87.
5. Bucanave G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients-ECIL1 (European Conference on Infection in Leukaemia) guidelines. *Eur J Cancer.* 2007;Supl 5:5-12.
6. Chong Y, Yakushiji H, Ito Y, Kamimura T. Clinical impact of fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e277-e81.
7. Cozzi JA. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer. Profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos adultos. Consenso de la SADI, CIPNYTMO, 2008.
8. Cozzi JA. Guías de recomendaciones 2011. Prevención de infecciones en pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas. SADI-Comisión de infecciones en el paciente inmunocomprometido. *Rev Hematol Argent.* 2011;15:157-206.
9. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, Concia E. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 1996;23:795-805.
10. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol.* 2003;21:4127-37.
11. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, Stuart N, Rea D, Bower M, Fernando I, Huddart R, Gollins S, Stanley A; Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours (SIGNIFICANT) Trial Group. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumours and lymphomas. *N Engl J Med.* 2005;353:988-98.
12. Cullen M, Billingham L, Claire H, Steven N. Rational selection of patients for antibacterial prophylaxis after chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4821-8.
13. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood.* 2010;115:453-74.
14. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, Freifeld A, Sepkowitz K, Viscoli C, Wade J, Raad I. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:467-70.
15. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1998;16:1179-87.
16. Eriguchi Y, Takashima S, Oka H, Shimoji S, Nakamura K, Uryu H, Shimoda S, Iwasaki H, Shimono N, Ayabe T, Akashi K, Teshima T. Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of alpha-defensins. *Blood.* 2012;120:223-31.
17. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz EA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad I, Rolston KV, Young JAH, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:427-31.
18. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD004386.
19. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med.* 2005;42:979-95.
20. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD004386.
21. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:5-22.
22. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, Van de Wetering MD, Kremer LCM, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in a febrile neutropenic patient following chemotherapy (Review). *Cochrane Syst Rev.* 2012;1:CD004386.
23. Gomez L, Garau J, Estrada C, Marquez M, Dalmau D, Xercavins M, Martí JM, Estany C. Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Cancer.* 2003;97:419-24.
24. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, Domingo-Domenech E, Jiménez L, Carratalà J. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:474-9.
25. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34:730-51.
26. Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, Oethinger M, Bohnert J, Kern P, Reuter S, Von Baum H, Marre R. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:111-8.
27. Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucanave G, Gafter-Gvili A, Fraser A, Kern W. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients, new evidence, practical decisions. *Cancer.* 2006;107:1743-51.
28. Lingaratnam S, Thursky KA, Slavin MA. Fluoroquinolone prophylaxis: a word of caution. *Leuk Lymphoma.* 2011;52:5-6.
29. Martino M, Subira M, Altés A, Lopez R, Sureda A, Domingo-Albós A, Pericas R, Brunet S. Effect of discontinuing prophylaxis with norfloxacin in patients with hematologic malignancies and severe neutropenia. A matched case-control study of the effect on infectious morbidity. *Acta Haematol.* 1998;99:206-11.
30. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. *Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:1412-45.
31. Ng ES, Liew Y, Koh LP, Hsu LY. Fluoroquinolone prophylaxis against febrile neutropenia in areas with high fluoroquinolone resistance: an asian perspective. *J Formos Med Assoc.* 2010;109:624-31.
32. Ng ES, Liew Y, Earnest A, Koh LP, Sie-Woon L, Yang HL. Audit of fluoroquinolone prophylaxis against chemotherapy-induced febrile neutropenia in a hospital with highly prevalent fluoroquinolone resistance. *Leuk Lymphoma.* 2011;52:131-3.
33. Penack O, Holler E, Van den Brink MRM. Graft-versus-host-disease: regulation by microbe-associated molecules and innate immune receptors. *Blood.* 2010;115:1865-72.

34. Prabhu RM, Elliot MA, Patel R. Apparent failure of moxifloxacin to prevent ciprofloxacin- and levofloxacin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in neutropenic patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2004;38:1043-5.
35. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. Cancer. 2010;116:967-73.
36. Reuter S, Kern WV, Sigge A, Döhner H, Marre R, Kern P, Von Baum H. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. Clin Infect Dis. 2005;40:1087-93.
37. Saito T, Yoshioka S, Iinuma Y, Takakura S, Fujihara N, Ishikawa T, Uchiyama T, Ichiyama S. Effects on spectrum and susceptibility patterns of isolates causing bloodstream infection by restriction of fluoroquinolone prophylaxis in a hematology-oncology unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27:209-16.
38. Serody J. Bacterial sepsis and GI tract GVHD: more commensal than you think. Blood. 2012;120:6-7.
39. Shinohara A, Yoshiki Y, Masamoto Y, Hangaishi A, Nannya Y, Kurokawa M. Moxifloxacin is more effective in reducing chemotherapy-induced febrile neutropenia with hematological malignancies than tosufoxacin. Leuk Lymphoma. 2013;54:794-8.
40. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, Lee YJ, Dubin KA, Succi ND, Viale A, Perales MA, Jenq RR, Van den Brink MRM, Pamer EG. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2012;55:905-14.
41. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JAH, Boeckh MA. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:1143-238.
42. Ugarte-Torres A, Villasis-Keever A, Hernández-Bribiesca ME, Crespo-Solis E, Ruiz-Palacios GM, Sifuentes-Osorio J, Ponce-de-León-Garduño A. Fluoroquinolone prophylaxis utility during chemotherapy-induced severe neutropenia in patients with acute leukemia, with fluoroquinolone resistance high prevalence, in a reference hospital in Mexico City. Rev Invest Clin. 2006;58:547-54.
43. Van der Waaij D, Berghuis JM. Determination of the colonization resistance of the digestive tract of individual mice. J Hyg (London). 1974;72:379-87.
44. Van de Wetering MD, de White MA, Kremer LCM, Offringa M, Scholten RJ, Caron HN. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomized controlled trials. Eur J Cancer. 2005;41:1372-82.
45. Vehreschild JJ, Morit G, Vehreschild MJGT, Dorothea A, Mahneb M, Bredenfeldt H, Chemnitz J, Kleina F, Cremers B, Böll B, Kaul I, Wassmer G, Halleka M, Scheida C, Cornely OA. Efficacy and safety of moxifloxacin as antibacterial prophylaxis for patients receiving autologous haematopoietic stem cell transplantation: a randomised trial. Int J Antimicrob Agents. 2012;39:130-4.
46. Von-Baum H, Sigge A, Bommer M, Kern WV, Marre R, Döhner H, Kern P, Reuter S. Moxifloxacin prophylaxis in neutropenic patients. J Antimicrob Chemother. 2006;58:891-4.

21. Profilaxis antifúngica primaria

Fabián Herrera

Introducción

La infección fúngica invasiva (IFI) en pacientes oncohematológicos constituye un desafío diagnóstico y terapéutico por su alta incidencia y elevada morbilidad. Por este motivo, en las últimas décadas numerosos ensayos clínicos han evaluado la profilaxis primaria como estrategia de prevención.

El riesgo de IFI depende de tres factores bien establecidos: el estado de inmunosupresión, la presencia de daño orgánico y la exposición epidemiológica. Hasta el presente, no hay estudios prospectivos que hayan validado un *score* de riesgo de IFI. Sin embargo, tomando parámetros clínicos y epidemiológicos de diferentes series, algunos expertos proponen una clasificación de riesgo para definir la población que se beneficiará con una estrategia de profilaxis primaria^{37,46,53}.

Entre los pacientes de alto riesgo de adquirir IFI (15 % a 30 %) se encuentran los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) mayores de 55 años e inducción con altas dosis de aracitina (Ara C), enfermedad en recaída y mal *performance status*. Asimismo, pacientes con neutropenia prolongada, de 3 semanas o más, o neutropenia mayor de 7 días y corticoides en altas dosis, daño mucoso intestinal grave y colonización de un sitio por *Candida tropicalis*, y aspergilosis invasiva (AI) previa, también presentan un riesgo elevado. Entre los pacientes con riesgo moderado o intermedio alto (5 %-15 %) se encuentran los siguientes grupos: LMA en quimioterapia de inducción, neutropenia prolongada y colonización en más de 1 sitio por *Candida* spp. Otros factores que incrementan el riesgo de IFI son las edades extremas (menor de 1 año y mayor de 70 años), leucemia linfática aguda (LLA) en inducción, polimorfismos genéticos de Dectina-1 (*Candida* spp.) y receptor *Toll-like* 2 y 4 e IL-10 (*Aspergillus* spp.), el uso de alemtuzumab, la sobrecarga de hierro y habitaciones sin filtros HEPA^{1,5,13,52,57}.

La profilaxis primaria se contempla para grupos de riesgo alto o intermedio alto y está dirigida fundamentalmente a *Candida* spp., a *Aspergillus* spp. o a ambos. Diferentes estudios han determinado que con una incidencia de IFI menor del 5 %, la implementación de profilaxis antifúngica primaria ofrece mínimo beneficio, pero es altamente beneficiosa con una incidencia del 10 % al 15 %⁵⁷.

La eficacia de los diferentes antifúngicos ha sido evaluada en múltiples ensayos aleatorizados y controlados en trasplante de células hematopoyéticas (TCH), en especial alogénicos, y en neutropénicos no trasplantados, fundamentalmente con LMA y mielodisplasia (MD). Asimismo, se publicaron varios metanálisis, revisiones sistemáticas y guías de recomendaciones^{6,7,20,21,23,24,31,34,56,71,74,78}. Si bien en algunos puntos existen resultados discordantes, esto probablemente se deba a diferencias de diseño, definiciones de IFI, estratificación del riesgo de la población de estudio, *end points*, número de la muestra, dosis y duración

de los tratamientos, y epidemiología local. A continuación se detallan las conclusiones más trascendentes.

Polienos

La AMB-d inhalatoria no demostró ser efectiva para la prevención de la AI y fue mal tolerada⁶¹ (A). La AMB-L inhalatoria alcanza concentraciones en pulmón 3,7 veces mayor que la AMB-d y fue superior para reducir la carga fúngica en modelos animales¹⁸. En un estudio aleatorizado de AMB-L inhalatoria contra placebo en TCH y neutropenia posquimioterapia en dosis de 12 mg 2 veces por semana, se observó que redujo significativamente la incidencia de AI sin cambios en la mortalidad. Todos los pacientes recibieron también profilaxis con fluconazol⁵⁴ (A).

La AMB-d intravenosa (IV) en dosis bajas (0,1 a 0,25 mg/kg/día) redujo las IFI solo en algunos estudios, sin mostrar impacto en la mortalidad^{51,55,59} (A). La AMB-L en dosis de 2 a 3 mg/kg cada 48 h no mostró mayor eficacia en estudios contra placebo en pacientes con TCH, pero redujo la incidencia de IFI en un estudio de dosis bajas (50 mg cada 48 h) contra ausencia de tratamiento, en pacientes con TCH y con neutropenia posquimioterapia mayor de 10 días^{32,50} (A).

Se han publicado estudios de seguridad con dosis de AMB-L de 10 mg/kg cada 7 días; sin embargo, aún no hay estudios prospectivos aleatorizados sobre eficacia¹².

Azólicos

El fluconazol en dosis de 400 mg/día en estudios contra placebo redujo significativamente la colonización, la infección superficial, el uso de AMB-d, la incidencia de candidiasis invasiva (CI) y la mortalidad relacionada y global^{25,58,64,76} (A). Los metanálisis demostraron que el impacto fue mayor en TCH alogénicos, y fuera de TCH, en pacientes con neutropenias prolongadas y con incidencia de IFI > 15 % en la rama control^{6,31} (A). En TCH, el fluconazol redujo la incidencia de candidiasis hepática y mejoró la supervivencia más allá del día +100, en un trabajo que prolongó su uso hasta el día +75^{39,69} (A). El fluconazol 200 mg/día fue comparable a 400 mg/día, pero no se evaluó contra placebo, y en un metanálisis se evidenció correlato de eficacia con dosis de 400 mg^{6,36}. Comparado con otros azólicos, presentó menor tasa de efectos adversos¹⁴.

El itraconazol fue eficaz en la reducción de IFI por *Candida* spp. en ensayos contra placebo y se registró reducción de AI en algunos ensayos comparados contra fluconazol^{42,44} (A). Un metanálisis mostró reducción significativa de AI y mortalidad relacionada en infecciones documentadas. Esto se correlacionó con dosis de 400 mg/día de solución oral o 200 mg IV/día, o niveles plasmáticos > a 500 ng/ml²³ (A). En estudios de tratamiento prolongado en TCH hasta el día

+100 o +180 en pacientes con EICH, comparado contra fluconazol, fue similar en el grupo intención de tratar pero más efectivo en reducción de IFI y AI en los que finalizaron el tratamiento. Sin embargo, hubo mayor incidencia de efectos adversos y discontinuación en esta rama, sobre todo por potenciación de efectos adversos de vincristina, ciclofosfamida y busulfán^{40,77} (A).

El voriconazol 200 mg cada 12 h fue efectivo para la reducción de AI en estudios de cohorte comparado con control histórico con otros antifúngicos en TCH y contra ausencia de tratamiento en leucemias agudas^{10,63} (B). Un estudio contra placebo en leucemias agudas mostró una tendencia en la reducción de infiltrado pulmonar y candidiasis hepática, pero incluyó un número bajo de pacientes⁷² (A). En ensayos aleatorizados en TCH contra fluconazol e itraconazol, fue comparable en cuanto a incidencia de IFI, AI y mortalidad^{38,75} (A).

El posaconazol 200 mg cada 8 h en LMA fue más eficaz en reducción de IFI y AI comparado con fluconazol/itraconazol, con menor mortalidad relacionada y global, pero con mayor tasa de efectos adversos¹⁴ (A). Estos resultados determinaron la inclusión de este azólico como estrategia de elección para profilaxis primaria en LMA y mielodisplasia (MD) en las recientes guías de la IDSA²¹. Varios estudios prospectivos y retrospectivos no aleatorizados que lo compararon con ausencia de tratamiento, con polienos orales, con fluconazol y con itraconazol han corroborado la eficacia del posaconazol en profilaxis primaria, tanto para la reducción de IFI como de la mortalidad^{2,11,22,43,47,73} (B).

Equinocandinas

La micafungina 50 mg IV/ día en TCH fue más eficaz que el fluconazol para reducir IFI, con tendencia a reducción de AI y con igual mortalidad, y comparable a itraconazol respecto de la incidencia de IFI, pero con menor tasa de efectos adversos^{30,70} (A). Un estudio de cohorte en TCH y neutropénicos posquimioterapia que la comparó con ausencia de tratamiento mostró una reducción significativa de IFI²⁸ (B).

La caspofungina 50 mg/día fue comparable a itraconazol en eficacia y mortalidad en LMA y MD⁴¹ (A).

Profilaxis antifúngica: evidencia surgida de metanálisis (A)

Se han publicado varios metanálisis de estudios que compararon la profilaxis antifúngica sistémica contra placebo, ausencia de tratamiento o polienos orales y también estrategias de diferentes azólicos entre sí. A continuación se mencionan las conclusiones más trascendentes respecto de eficacia de la profilaxis antifúngica:

Reducción significativa de IFI^{6,31,56,78}, CI^{6,15,31,56} y AI^{20,23,56}. Reducción significativa de la mortalidad relacionada con IFI^{6,15,20,31,56} y de la mortalidad global en TCH y LMA^{6,56}.

Potenciales desventajas

Los cambios epidemiológicos son algunas de las potenciales desventajas de la implementación de profilaxis antifúngica:

selección de *Candida* spp. resistentes y emergencia de especies fúngicas no habituales⁴. Algunas series han mostrado aumento de colonización e infecciones por *C. krusei* y *C. glabrata*, especialmente con el uso de fluconazol, y de *Candida parapsilosis* con el uso de caspofungina^{27,62}. Asimismo, algunos reportes sugieren una conexión entre el uso de voriconazol y la emergencia de mucorales⁶⁶.

Otro potencial inconveniente son los altos costos que tienen los azólicos de amplio espectro; no obstante, estudios farmacoeconómicos han demostrado que son estrategias costo-efectivas, incluyendo el uso de posaconazol^{17,49,65}.

Algunas drogas solo tienen formulación endovenosa (equinocandinas) y otras solo formulación oral (posaconazol). Esto representa un problema para la administración en pacientes ambulatorios y en aquellos con mucositis grave que impide la ingesta oral, respectivamente.

La intolerancia oral es un problema relativamente frecuente con la administración de itraconazol solución, que a menudo obliga al cambio de la droga.

Finalmente, en el caso de los azólicos, la toxicidad sobre todo hepática¹⁵ (en orden decreciente: voriconazol, itraconazol, fluconazol y posaconazol) y las interacciones que presentan son problemas que deben ser tenidos en cuenta. En las tablas 1 y 2 se detallan las drogas con interacciones más trascendentes y su relevancia clínica^{3,15,16,45,60}.

Momento de inicio, forma de administración y monitorización

En todos los casos, el inicio de la terapia será preferentemente antes del comienzo de la neutropenia. En caso de no poder anticiparse, la terapia se iniciará en el momento de su diagnóstico.

Los diferentes azólicos alcanzan niveles plasmáticos estacionarios luego de varios días de administración: el itraconazol y el posaconazol entre los 7 y 10 días; el voriconazol entre los 5 y 7 días, pero con dosis de carga en 24 h, y el fluconazol entre los 4 y 5 días, pero con dosis de carga a las 48 h^{33,60,67}. En el caso del itraconazol y el posaconazol, se sugiere iniciar la administración conjuntamente con el inicio de la quimioterapia, en tanto que con el voriconazol y el fluconazol puede iniciarse luego de la finalización de aquella.

La absorción de los azólicos se encuentra estrechamente relacionada con la ingesta^{19,35,60} (disminuye en el caso de itraconazol solución y voriconazol, y se incrementa para el posaconazol). También es importante destacar que los bloqueantes H2 e inhibidores de la bomba de protones disminuyen la absorción del posaconazol y del itraconazol^{9,66}. Por este motivo, la asociación de estos fármacos debe ser evitada siempre que sea posible, sobre todo con uso de posaconazol. La absorción de fluconazol no se encuentra modificada por los factores antes mencionados²⁹.

La concentración plasmática en valle se correlaciona con la eficacia^{15,29,33} (itraconazol: > 500 ng/ml, voriconazol: > 1000 ng/ml y posaconazol: > 700 ng/ml). Asimismo, concentraciones plasmáticas de voriconazol > 5,5 mg/l se correlacionan con mayor incidencia de efectos adversos neurológicos y hepáticos^{15,35,48}.

Tabla 1 Interacciones de antifúngicos

Antifúngico	Drogas	Recomendación
Voriconazol	Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina, quinidina, sirolimus, rifampicina, rifabutina, barbitúricos de acción prolongada, carbamazepina, alcaloides del ergot, ritonavir en altas dosis	Administración contraindicada
	Alcaloides de la vinca, amiodarona	Evitar combinación
	Efavirenz	Aumento de dosis voriconazol y disminuir dosis de efavirenz
	Fenitoína	Evitar si es posible. Aumentar voriconazol
	Tacrolimus, ciclosporina, omeprazol (dosis ≥ 40 mg/día)	Reducir dosis tacrolimus, ciclosporina y omeprazol
	Ciclofosfamida	Monitoreo de hepatotoxicidad por ciclofosfamida
	Sulfonilureas	Monitoreo de hipoglucemia
	Estatinas	Monitoreo de toxicidad por estatinas
	Posaconazol	Administración contraindicada
	Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, halofantrina, quinidina, sirolimus, alcaloides del Ergot	
Posaconazol	Rifabutina, rifampicina	
	Alcaloides de la vinca, amiodarona	
	Fenitoína, efavirenz	Evitar combinación
		Evitar administración, a menos que los beneficios superen los riesgos
	Tacrolimus, ciclosporina	Reducir dosis de tacrolimus y ciclosporina
	Omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, esomeprazol, ranitidina	Evitar combinación si es posible
Itraconazol	Estatinas	Monitoreo de toxicidad por estatinas
	Astemizol, bepidril, cisaprida, dofetilide, levacetilmetadol, mizolastina, pimozida, quinidina, sertindol, terfenadina, simvastatina, lovastatina, triazolam, midazolam, alcaloides del Ergot, nisoldipina, rifampicina, rifabutina, isoniácida, bloqueantes cálcicos	Administración contraindicada
	Alcaloides de la vinca, amiodarona	Evitar combinación
	Ciclofosfamida	Monitoreo de hepatotoxicidad por ciclofosfamida
	Anticoagulantes orales, ritonavir, indinavir, saquinavir, efavirenz, busulfán, docetaxel, etopósido, paclitaxel, irinotecan, teniposide, trimetrexato, dihidropiridinas, verapamilo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, digoxina, carbamazepina, buspirona, alfentanil, alprazolam, brotizolam, metilprednisolona, dexametasona, ebastina, reboxetina, paroxetina, claritromicina, eritromicina	Usar con precaución
		Determinar niveles plasmáticos y reducir dosis de las drogas
Fluconazol	Astemizol, bepidril, cisaprida, mesoridazina, pimozida, ranolazina, terfenadina, tioridazina, ziprasidona, alcaloides del Ergot	Administración contraindicada
	Amiodarona	Evitar combinación
	Fenitoína, carbamazepina, rifampicina, warfarina	Usar con precaución. Medir niveles plasmáticos y reducir dosis de las drogas
	Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	Reducir dosis

Tabla 2 Reducción de dosis de inmunosupresores coadministrados con azólicos

Azólico	Dosis ciclosporina	Dosis tacrolimus	Dosis sirolimus
Fluconazol $\geq$ 200 mg/día	Reducir 21-50 %	Reducir 40 %	Reducir 50-70 %
Itraconazol	Reducir 50-60 %	Reducir 50-60 %	Sin datos
Voriconazol	Reducir 50 %	Reducir a 1/3	Contraindicado
Posaconazol	Reducir a 3/4	Reducir a 1/3	Contraindicado

Existe variación interindividual de los niveles plasmáticos alcanzados de cada droga y también en una misma persona a lo largo del tiempo⁶⁸. En el caso del itraconazol y el posaconazol, depende en gran medida de factores que afectan la biodisponibilidad de las drogas, y en el caso del voriconazol, de variabilidades farmacocinéticas dependientes de polimorfismos del gen CYP2C19, que determina la mayor o menor velocidad de metabolización de la droga^{8,26}. Por este motivo, se recomienda el monitoreo de la concentración plasmática al séptimo día de iniciado el tratamiento con itraconazol, voriconazol y posaconazol. Luego de la primera determinación, deberían realizarse nuevas mediciones, en lo posible periódicamente, y siempre ante efectos adversos y presunción de fracaso terapéutico por IFI sospechada o documentada.

Recomendaciones

Cada institución deberá decidir la política de profilaxis de acuerdo con la epidemiología local, el riesgo individual, la disponibilidad de drogas antifúngicas y filtros HEPA, y los potenciales efectos adversos e interacciones de los tratamientos en cada paciente.

La profilaxis antifúngica primaria se recomienda en:

Leucemias agudas en inducción o recaída, mielodisplasia con neutropenia o en tratamiento quimioterápico y enfermedad hematológica con neutropenia prolongada:

a. Prevención de Candida spp.

Elección:

- Fluconazol: 400 mg/día vía oral (VO). Si se anticipa neutropenia antes del 5.º día, indicar dosis de carga de 800 mg el primer día.

Alternativas:

- Itraconazol solución: 200 mg cada 12 h VO lejos de las comidas.
- Posaconazol: 200 mg VO cada 8 h con las comidas.
- Voriconazol: 200 mg VO cada 12 h lejos de las comidas. Si se anticipa neutropenia antes del 5.º día, indicar dosis de carga de 400 mg cada 12 h el primer día.

b. Prevención de Aspergillus spp.

Elección:

- Posaconazol 200 mg VO cada 8 h con las comidas.
- Alternativas:
- Itraconazol solución: 200 mg cada 12 h VO lejos de las comidas.
 - Voriconazol: 200 mg VO cada 12 h lejos de las comidas. Si se anticipa neutropenia antes del 5.º día, indicar dosis de carga de 400 mg cada 12 h el primer día.

Pacientes con contraindicación para recibir azólicos

En aquellos pacientes candidatos a una estrategia de profilaxis antifúngica primaria que no puedan recibir azólicos, se sugiere optar por alguna de las siguientes alternativas:

- AMB-L: 50 mg IV cada 48 h.
- Caspofungina: 50 mg/día.
- Micafungina 50 mg/ día

Bibliografía

1. Abdul Salam Z, Karlin R, Ling M, Yang K. The impact of portable high-efficiency particulate air filters on the incidence of invasive aspergillosis in a large acute tertiary-care hospital. *Am J Inf Control*. 2010;38:1-7.
2. Ananda-Rajah M, Grigg A, Downey M, Bajel A, Spelman T, Cheng A, Thursky K, Vincent J, Slavin M. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica*. 2012;97:559-63.
3. Andes D, Dismukes W. Azoles. En: Kauffman C, Pappas P, Sobel J, Dismukes W, editors. *Essentials of Clinical Mycology*, 2nd edition. Springer Science and Business Media, LLC, Nueva York, EE.UU. 2011, p. 61-93.
4. Auberger J, Lass-Flörl C, Aigner M, Clausen J, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2268-73.
5. Benet T, Nocolle M, Thiebaut A, Piens M, Nicolini F, Thomas X, Picot S, Michallet M, Vanhems P. Reduction of invasive aspergillosis incidence among immunocompromised patients after control of environmental exposure. *Clin Infect Dis*. 2007;45:682-6.
6. Bow E, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang M, Ioannou S. Antifungal prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer*. 2002;94:3230-46.
7. Bow E. Long-term antifungal prophylaxis in high-risk hematopoietic stem cell transplant recipients. *Med Mycol*. 2005;43 Supl 1:S277-87.
8. Brüggemann R, Donnelly P, Aarnouste R, Warris A, Blijlevens N, Mouton J, Verweij P, Burger D. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit*. 2008;30:403-11.
9. Bryant A, Slain D, Cumpston A, Craig M. A post-marketing evaluation of posaconazole plasma concentrations in

- neutropenic patients with haematological malignancy receiving posaconazole prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37:266-9.
10. Chabrol A, Cuzin L, Huguet F, Alvarez M, Verdeil X, Linas M, Cassaing S, Giron, Tetu L, Attal M, Récher C. Prophylaxis of invasive aspergillosis with voriconazole or caspofungin during building work in patients with acute leukemia. *Haematologica*. 2010;95:996-1003.
11. Chi-Kung H, Johnson M, Saha-Chaudhuri P, Drew R, Perfect J. Effectiveness of posaconazole vs. fluconazole as antifungal prophylaxis in hematology-oncology patients at Duke University Hospital 2004-2010. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012; Resumen M1703*, San Francisco, EE.UU.
12. Cordonnier C, Mohty M, Faucher C, Pautas C, Robin M, Vey N, Monchecourt F, Mahi L, Ribaud P. Safety of a weekly high dose of liposomal amphotericin B for prophylaxis of invasive fungal infection in immunocompromised patients: PROPHYSOME Study. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:135-41.
13. Cornely O, Aversa F, Cook P, Jones B, Michallet M, Shea T, Vallejo C. Evaluating the role of prophylaxis in the management of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancy. *Eur J Haematology*. 2011;87:289-301.
14. Cornely O, Maertens J, Winston D, Perfect J, Ullman A, Walsh T, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh Y, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356:348-59.
15. Cronin S, Chandrasekar P. Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:410-6.
16. Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2010;30:842-54.
17. Dranitsaris G, Khoury H. Posaconazole versus fluconazole or itraconazole for prevention of invasive fungal infections in patients undergoing intensive cytotoxic therapy for acute myeloid leukemia or myelodysplasia: a cost effectiveness analysis. *Supp Care Cancer*. 2011;19:1807-13.
18. Drew R. Potential role of aerosolized amphotericin B formulations in the prevention and adjunctive treatment of invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27 Suppl 1:S36-44.
19. Eiden C, Meniane J, Peyriere H, Eymard-Duvernay S, Le Falher G, Ceballos P, Fegueux N, Cociglio M, Reynes J, Hillaire-Buys D. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology adults under posaconazole prophylaxis: influence of food intake. *Eur J Clin Infect Dis*. 2012;31:161-7.
20. Ethier M, Science M, Beyene J, Briel M, Lehnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2012;106:1626-37.
21. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, Raad I, Rolston K, Young J, Wingard J. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-e93.
22. Girmenia C, Frustaci A, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S, Trisolini S, Maturro A, Loggisi G, Latagliata R, Breccia M, Meloni G, Alimena G, Foa R, Micozzi A. Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: a single-center, real-life experience. *Haematologica*. 2012; 97:560-7.
23. Glasmacher A, Prentice A, Garschüter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, Schmidt-Wolf I. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3 597 patients. *J Clin Oncol*. 2003;21:4615-26.
24. Glasmacher A, Grant Prentice A. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56 Suppl. 1:i23-i32.
25. Goodman J, Winston D, Greenfield R, Chandrasekar P, Fox B, Kaizaer H, Shaddock R, Shea T, Stiff P, Friedman D, Powderly W, Silber J, Horowitz H, Lightin A, Wokf S, Mangan K, Silver S, Weisdorf D, Ho W, Gilbert G, Buell D. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1992;326:45-51.
26. Goodwin M, Drew R. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:17-25.
27. Hachem R, Hanna H, Kontoyannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis. *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*. 2008;112:2493-9.
28. Hirata Y, Yokote T, Kobayashi K, Nakayama S, Oka S, Miyoshi T, Akioka T, Hiraoka N, Iwaki K, Takayama A, Nishimura Y, Makino J, Takubo T, Tsuji M, Hanafusa T. Antifungal prophylaxis with micafungin in neutropenic patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:853-9.
29. Hope W, Billaud E, Lestner J, Denning D. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:580-6.
30. Huang X, Chen H, Han M, Zou P, Wu D, Lai Y, Huang H, Chen X, Liu T, Zhu H, Wang J, Hu J. Multicenter, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of micafungin versus itraconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;8:1509-16.
31. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai CH, Matsuyama T, Takezakop N, Miwa A, Kern W, Kami M, Akiyama H, Hirai H, Togawa A. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer*. 2000;89:1611-25.
32. Kelsey S, Goldman J, McCann S, Newland A, Scarffe J, Oppenheim B, Mufti G. Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:163-8.
33. Lass-Flörl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections. *Drugs*. 2011;71:2405-19.
34. Leather H, Wingard J. New strategies of antifungal therapy in hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with hematological malignancies. *Blood Rev*. 2006;20:267-87.
35. Lewis R. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:805-17.
36. Mac Millan M, Goodman J, deFor T, Weisdorf D. Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: a randomized trial of high versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy. *Am J Med*. 2002;112:369-79.
37. Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Invest Drugs*. 2003;4:974-90.
38. Marks D, Pagliuca A, Kibbler C, Glasmacher A, Heussel C, Kantecki M, Miller P, Ribaud P, Schlamm H, Solano C, Cook G; IMPROVIT Study Group. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2011;155:318-27.
39. Marr K, Seidel K, Slavin M, Bowden R, Schpach G, Flowers M, Corey L, Boeckh M. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-

- term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*. 2000;96:2055-61.
40. Marr K, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Bajalee A, Nichols G, Musher B, Corey L. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplant. *Blood*. 2004;103:1527-33.
 41. Mattiuzzi G, Alvarado G, Giles F, Ostrosky-Zeichner L, Cortes J, O'Brien S, Verstovsek S, Faderl S, Zhou X, Raad I, Bekele B, Leitz G, Lopez-Roman I, Estey E. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:143-7.
 42. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Girmenia C, Barbabietola G, Pagano L, Leoni P, Specchia G, Caiozzo A, Raimondi R, Mandelli F; GIMEMA Infection Program. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis*. 1999;28:250-5.
 43. Michallet M, Sobh M, Morisset S, Kraghel S, Nicolini F, Thomas X, Bienvu A, Picot S, Nicolle M, Vanhems P. Risk factors for invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia patients prophylactically treated with posaconazole. *Med Mycol*. 2011;49:681-7.
 44. Morgenstern G, Prentice A, Prentice G, Ropner J, Schey S, Warnock D. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with hematological malignancies. *Br J Haematol*. 1999;105:901-11.
 45. Moriyama B, Henning S, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak S, Walsh T. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses*. 2012;55:290-7.
 46. O'Brien S, Blijlevens N, Mahfouz T, Anaissie E. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology (ASH Education Program)*. 2003;2003:438-72.
 47. Pagano L, Caira M, Candoni A, Aversa F, Castagnola C, Caramatti C, Cattaneo Ch, Delia M, De Paolis M, Di Blasi R, Di Caprio L, Fanci R, Garzia M, Martino B, Melillo L, Mitra M, Nadali G, Nosari A, Picardi M, Potenza L, Salutari P, Trecarichi E, Tumbarello M, Verga L, Vianelli N, Busca A; SEIFEM Group. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B Registry. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1515-21.
 48. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycosis improves efficacy and safety. *Clin Infect Dis*. 2008;46:201-11.
 49. Pechlivanoglou P, De Vries R, Daenen S, Postma M. Cost benefit and cost effectiveness of antifungal prophylaxis in immunocompromised patients treated for haematological malignancies. Reviewing the available evidence. *Pharmacoeconomics*. 2011;29:737-51.
 50. Penack O, Schwartz S, Martus P, Reinwald M, Schmidt-Hieber M, Blau T. Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: result from a randomized, single-center trial. *Ann Oncol*. 2006;17:1306-12.
 51. Perfect J, Klotman M, Gilbert C, Crawford D, Rosner G, Wright K, Peters W. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis*. 1992;165:891-7.
 52. Platinga T, Van der Velden W, Ferwerda B, Van Spruiel A, Adema G, Feuth T, Donnelly P, Brown G, Kullberg B, Blijlevens N, Netea M. *Clin Infect Dis*. 2009;49:724-42.
 53. Prentice H, Kibbler C, Prentice A. Towards a targeted risk-based antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 2000;110:273-84.
 54. Rijnders B, Cornelissen J, Slobbe L, Becker M, Doorduyn J, Hop W, E Ruijgrok, Löwenberg B, Vulto A, Lugtenburg P, de Marie S. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1401-8.
 55. Riley D, Pavia A, Beatty P, Petersen F, Spruance J, Stokes R, Evans T. The prophylactic use of low-dose amphotericin B in bone marrow transplant patients. *Am J Med*. 1994;97:509-14.
 56. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, Paul M. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007;25:5471-89.
 57. Rogers T, Slavin M, Donnelly P. Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignancies: are we there yet? *Br J Haematology* 2011;153:681-97.
 58. Rotstein C, Bow E, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N; Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clin Infect Dis*. 1999;28:331-40.
 59. Roussey S, Russler S, Gottlieb M, Ash R. Low-dose amphotericin B prophylaxis against invasive aspergillus infections in allogeneic marrow transplantation. *Am J Med*. 1991;91:484-92.
 60. Sandherr M, Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis-review of the literature. *Eur J Med Res*. 2011;16:139-44.
 61. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, Trittin A, Kern W, Boenisch O, Bosse D, Lenz K, Ludwig W, Hiddemann W, Siegert W, Beyer J. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood*. 1999;93:3654-61.
 62. Sipsas N, Lewis R, Tarrand J, Hachem R, Rolston K, Raad I, Kontoyiannis D. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007). Stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer*. 2009;115:4745-52.
 63. Siwek G, Pfaller M, Polgreen P, Cobb S, Hoth P, Magalheas-Silverman M, Diekema D. Incidence of invasive aspergillosis among allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving voriconazole prophylaxis. *Diag Microbiol Infect Dis*. 2006;55:209-12.
 64. Slavin M, Osborne B, Adams R, Levenstein M, Schoch G, Feldman A, Meyers J, Bowden R. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis*. 1995;171:1545-52.
 65. Stam W, O'Sullivan A, Rijnders B, Lugtenburg E, Span L, Janssen JJ, Jansen JP. Economic evaluation of posaconazole vs. standardized azole prophylaxis in high risk neutropenic patients in the Netherlands. *Eur J Haematology*. 2008;81:467-74.
 66. Sun H, Sing N. Mucormycosis: its contemporary face and management strategies. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:301-11.
 67. Thompson G, Lewis J. Pharmacology and clinical use of voriconazole. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol*. 2010;6:83-94.
 68. Trifilio S, Yarnold P, Scheetz M, Pi J, Pennick G, Mehta J. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemoter*. 2009;53:1793-6.
 69. Van Burik J, Leisenring W, Myerson D, Hackman R, Shulman H, Sale G, Bowden R, McDonald G. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic

- candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine*. 1998;77:246-54.
70. Van Burik J, Ratanatharathorn V, Stepan D, Miller C, Lipton J, Vesole D, Binin N, Wall D, Hiemenz J, Satoi Y, Lee J, Walsh T. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1407-16.
71. Vardakas K, Michalopoulos A, Falagas M. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomized- controlled trials. *Br J Haematol*. 2005;131:22-8.
72. Vehreschild J, Böhme A, Buchheidt D, Arenz D, Harnischmacher U, Heussel C, Ullman A, Mousset S, Hummel M, Frommolt P, Wassmer G, Drzisga I, Cornely O. A double-blind trial an prophylactic voriconazole or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia. *J Infect*. 2007;55:445-9.
73. Vehreschild J, Rüping M, Wisplinghoff H, Farowski F, Steinbach A, Sims R, Stollorz A, Kreuzer K, Hallek M, Bangard C, Cornely O. Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1466-71.
74. Wang J, Zhan P, Zhou R, Xu J, Shao X, Yang Y, Ouyang J. Prophylaxis with itraconazole is more effective than prophylaxis with fluconazole in neutropenic patients with hematological malignancies: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Med Oncol*. 2010;27:1082-8.
75. Wingard J, Carter S, Walsh T, Kurtzberg J, Smal T, Baden L, Gersten I, Mendizabal A, Leather H, Confer D, Maziarz R, Stadtmauer E, Bolaños-Meade J, Brown J, DiPersio J, Boeckh M, Marr K; The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116:5111-8.
76. Winston D, Chandrasekar P, Lazarus H, Goodman J, Silber J, Horowitz H, Shadduck R, Rosenfeld C, Ho W, Islam M, Buell D. Fluconazole prophylaxis for fungal infections in patients with acute leukemia: results of a randomized placebo-controlled, double-blind multicenter trial. *Ann Intern Med*. 1993;118:495-503.
77. Winston D, Maziarz R, Chandrasekar P, Lazarus H, Goldman M, Blumer J, Leitz G, Territo M. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. *Ann Intern Med*. 2003;138:705-13.
78. Ziakas P, Kouberti I, Voulgarelis M, Mylonakis F. Effectiveness of systemic antifungal prophylaxis in patients with neutropenia after chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2010;32:2316-36.

22. Profilaxis antifúngica secundaria

María Cecilia Dignani

Principios generales

El fundamento de la profilaxis antifúngica secundaria (PAS) es prevenir la reactivación de las infecciones fúngicas invasivas (IFI) durante los períodos subsecuentes de inmunodepresión y disminuir la mortalidad asociada a esta reactivación.

En pacientes oncohematológicos, determinadas IFI, luego de su aparente resolución, pueden reactivarse si el paciente recibe algún tratamiento que se asocie a una mayor inmunodepresión, como por ejemplo, trasplante de células hematopoyéticas (TCH), ciclos subsecuentes de quimioterapia, neutropenia prolongada, etc. En la década de los 80, la tasa de reactivación de neumonía fúngica en pacientes con leucemia que no recibían PAS era del 75 % de los pacientes, o del 52 % de los episodios de neutropenia²⁰. Esto tendió a disminuir a valores entre 50 y 60 % (4 de 7) en la década de los 90 en pacientes con historia de AI que reciben posteriormente TCH, sin recibir PAS¹⁸. A partir de 2000, una sola publicación reportó una recaída de IFI del 21 % (9/42) en ausencia de PAS. Estos últimos datos contrastan con decenas de otras publicaciones y no presentan ninguna explicación razonable al respecto⁵. De todas maneras, es claro que la incidencia y la gravedad de las IFI post TCH son mayores en pacientes con historia de haber padecido estas infecciones previamente. En una revisión de 2319 TCH, al día +100 post-TCH, la incidencia de AI (22 %) y la mortalidad (38 %) fueron significativamente mayores en pacientes con historia de estas infecciones que en aquellos que nunca tuvieron AI previamente⁸ (7 % y 21 %, respectivamente, $p = 0,001$).

Un solo estudio que evalúa PAS es prospectivo³. El resto de los estudios son retrospectivos, incluyen pocos pacientes, y difieren en los criterios de inclusión (IFI curada o en tratamiento con respuesta variable), criterios de evaluación (recaída o recaída más aparición de nueva IFI) y en los tratamientos inmunosupresores subsecuentes (quimioterapia o TCH o ambos en el mismo estudio). Esto da lugar a evidencia tipo B. Es improbable que puedan realizarse estudios aleatorizados controlados para evaluar la eficacia de la PAS debido a conflictos éticos, al no hacer admisible un grupo sin PAS. Es posible que puedan realizarse comparaciones de drogas, pero aun así es difícil, dado que, en general, se utiliza la misma droga antifúngica que se empleó durante el tratamiento de la infección primaria. Por otra parte, se agrega la dificultad dada por la baja incidencia de las IFI, ya que por ejemplo, para tener 166 pacientes se necesitaron 25 centros y 3 años⁵. Esta incidencia es esperable que siga decreciendo con el uso incrementado de la profilaxis antifúngica primaria.

Hay consenso general que los pacientes oncohematológicos con determinadas IFI que deben continuar recibiendo tratamiento inmunosupresor se benefician con la PAS. Tanto ECIL-3¹⁴ como un consenso realizado por nueve grupos de expertos de Europa, Canadá y EE.UU.²³ consideran la indica-

ción de PAS altamente recomendada (AII) en pacientes oncohematológicos que recibirán subsecuentes ciclos de inmunosupresión por quimioterapia o TCH. El grupo italiano de trasplante de médula ósea (GITMO) también avala esta indicación⁹ (AIII).

Riesgo de reactivación

En la última década, en receptores de TCH que reciben PAS se ha comunicado una tasa de reactivación de las IFI que oscila entre el 20 y 32 %^{8,16,18,26}.

Tomando en cuenta los estudios retrospectivos con mayor número de pacientes de los últimos 10 años, (de 51 a 166 pacientes), la tasa de reactivación oscila entre el 16 y el 32 %^{5,16,21,26}, mientras que el único estudio prospectivo (45 pacientes) reveló una incidencia acumulada de reactivación del 6,7 % al año de TCH³.

Diversos autores mostraron que el riesgo de reactivación de la IFI previa durante la quimioterapia o TCH subsecuente bajo profilaxis secundaria varía según determinadas variables, y que llega a valores por encima del 70 % en los pacientes de mayor riesgo.

Riesgo de recaída de IFI pos-TCH

Las variables que aumentan la probabilidad de progresión de la IFI pos-TCH son las siguientes¹⁶:

- Mayor duración de la neutropenia pos-TCH
- Estado avanzado de la enfermedad de base
- Menos de 6 semanas de tratamiento de la IFI en el momento del TCH
- Condicionamiento mieloablativo vs. no mieloablativo
- Enfermedad por citomegalovirus (CMV)
- Trasplante de médula ósea o sangre de cordón vs. trasplante de células hematopoyéticas periféricas
- Enfermedad injerto contra huésped (EICH)

Sobre la base de estas variables, los autores sugieren el siguiente modelo de clasificación del riesgo de reactivación de IFI pos-TCH:

Alto riesgo: más de 3 factores	72 % riesgo de reactivación
Mediano riesgo: 2-3 factores	27 % riesgo de reactivación
Bajo riesgo: 0-1 factor	6 % riesgo de reactivación

Riesgo de recaída de IFI en ciclos subsecuentes de quimioterapia sin TCH

Dos estudios evaluaron factores asociados al aumento de la probabilidad de recaída de la IFI posquimioterapia. El de

Cornely *et al.*⁵ (166 pacientes) y el de Song *et al.*²¹ (57 pacientes que recibieron 149 ciclos de tratamiento, en su mayoría de quimioterapia). El primero encontró los siguientes factores de riesgo de reactivación:

- Duración de la neutropenia
- Altas dosis de aracitina (Ara-C)
- Número de antibióticos recibidos
- Respuesta parcial de la IFI inicial
- Leucemia mieloide aguda (LMA) de reciente diagnóstico

El segundo estudio generó dos datos muy importantes. Uno de esos datos es el de incidencia de reactivación por ciclos de quimioterapia subsiguientes, el valor obtenido en ese estudio fue de 7,4/100 ciclos. Las reactivaciones ocurrieron luego de una mediana de 2 ciclos de quimioterapia o TCH (rango: 1-4). El otro dato es que los autores muestran el siguiente modelo de riesgo de reactivación de la IFI:

• Alto riesgo: corticoides + neutropenia mayor o igual a 14 d	50 %
• Mediano riesgo: corticoides + neutropenia mayor o igual a 7 d	15,4 %
neutropenia mayor o igual a 28 d	14,3 %
• Bajo riesgo: neutropenia menor a 28 d	1,8 %
corticoides + neutropenia menor de 7 d	0 %

Micosis invasoras cuya reactivación se desea prevenir

Dado que la mayoría de las IFI son causadas por *Aspergillus* spp. y *Candida* spp., la evidencia se centraliza en estas infecciones, pero las recomendaciones en la práctica clínica se extienden también a micosis menos frecuentes, según se detalla a continuación.

IFI causadas por levaduras: candidiasis diseminada crónica (CDC, antiguamente llamada hepatoesplénica). También se aplica a cuadros similares que sean causados por hongos levaduriformes no *Candida*, tales como *Trichosporon* spp., *Blastoschizomyces capitatus*, etc.

IFI causadas por hongos filamentosos: aspergilosis, fusariosis y mucormicosis (cigomicosis) son las más frecuentes. También se incluyen IFI causadas por otros géneros de hongos filamentosos hialinos o pigmentados (ej.: *Acremonium*, *Alternaria*, *Paecilomyces*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis*, etc.).

Estrategias de profilaxis antifúngica secundaria

Pacientes con antecedente de IFI: El objetivo es iniciar la PAS antes del inicio de la neutropenia. Más específicamente, el momento de inicio puede ser desde 48 h antes de la quimioterapia hasta 48-72 h después de aquella. Con el objeto de evitar interacciones medicamentosas con azoles, en general se prefiere iniciar el tratamiento con estos agentes al final de la quimioterapia o del condicionamiento del TCH hasta 48 h después.

No está establecido cuál es el punto de corte de la antigüedad de la micosis invasiva para definir la profilaxis se-

cundaria. Es opinión de expertos y experiencia personal que la AI puede reactivarse aun 2 años después de su curación y remisión de la enfermedad hematológica. Por otra parte, este período podría extenderse, ya que hay evidencia de que una cepa de *Aspergillus* puede permanecer colonizando o infectando a humanos hasta 5 años¹¹.

El antifúngico de elección será el mismo que fue efectivo para el tratamiento de la IFI inicial, al igual que la dosis¹⁴. Como alternativa, se puede utilizar otro antifúngico que tenga evidencia de ser efectivo para el tratamiento de la micosis que se desea prevenir.

La duración de la profilaxis secundaria antifúngica será hasta la salida de la neutropenia o el fin de la inmunosupresión, como mínimo 100 a 180 días post-TCH, y más prolongada aún si hay EICH.

Pacientes con IFI en tratamiento o de reciente diagnóstico: En esta situación, el paciente está recibiendo ya tratamiento antifúngico y está en plan de recibir tratamiento inmunosupresor posterior con quimioterapia (QT) solamente o TCH. El tratamiento antifúngico deberá seguir igual durante el período de inmunosupresión, excepto en el caso de que el paciente esté recibiendo azoles que puedan disminuir el metabolismo de la futura QT y exacerbar así la toxicidad a ella asociada. En este contexto, debe evitarse la administración simultánea de azoles con quimioterapia (QT) que sea metabolizada por la vía del CYP450. Para ello, los azoles deben ser reemplazados por polienos (AMB-L) o equinocandinas, según corresponda al patrón de sensibilidad del hongo en tratamiento.

Este cambio de antifúngicos puede hacerse durante todo el ciclo de inmunosupresión o solamente durante el período de mayor riesgo de interacción, que es durante la administración y metabolismo de la QT involucrada, para reiniciar el tratamiento antifúngico previo una vez que se asegure la eliminación total de aquella.

Algunos ejemplos de interacciones clínicamente significativas entre azoles y antineoplásicos incluye:

- Vincristina con itraconazol, voriconazol y posaconazol^{10,13,19}. La administración simultánea de alcaloides de la vinca (especialmente usados en tratamiento de LLA) y los azoles mencionados aumenta el riesgo de neurotoxicidad asociado a la vincristina. Aunque también se ha reportado interacción con el fluconazol, esta asociación no fue estadísticamente significativa y es coherente con la menor actividad inhibitoria del fluconazol sobre el metabolismo de la vincristina respecto del efecto inhibitorio del itraconazol²².
- Ácido holotransretinoico (ATRA) con fluconazol, voriconazol y, potencialmente, con itraconazol y posaconazol^{7,13,25}. Se ha reportado el incremento de la toxicidad asociada al ATRA secundaria a la inhibición de su metabolismo por fluconazol y por voriconazol.
- Busulfán con itraconazol, voriconazol y, potencialmente, con posaconazol^{1,13}. Se ha documentado que el itraconazol modifica el metabolismo del busulfano, lo que origina un aumento de la exposición a dicho fármaco.
- Ciclofosfamida con itraconazol y, potencialmente, con voriconazol y posaconazol¹⁵. En receptores de TCH, los pacientes que reciben itraconazol junto con ciclofosfamida como tratamiento de condicionamiento pueden tener ma-

por aumento de bilirrubina y mayor nefrotoxicidad antes del día 20 del TCH que si recibieran fluconazol. Este efecto se debe a la mayor exposición a los metabolitos de la ciclofosfamida en los pacientes que reciben itraconazol y a un efecto protector del uso concomitante de fluconazol y ciclofosfamida²⁴.

La IFI no es contraindicación para el TCH, ya que la recaída de la enfermedad oncohematológica se asocia a una peor evolución de la micosis y del paciente. Se sugiere que transcurran al menos 30 días (4 a 6 semanas) desde el inicio del tratamiento de la micosis hasta el TCH o cualquier otro tratamiento inmunosupresor^{8,16}.

Agentes antifúngicos que se han utilizado en profilaxis secundaria

No se recomienda ninguna droga antifúngica en especial, la elección estará basada en la respuesta de la infección al tratamiento inicial y al agente causal¹⁴.

Se ha reportado experiencia en profilaxis secundaria con anfotericina liposomal^{12,16}, caspofungina^{6,26}, itraconazol²⁶ y voriconazol^{3,4}. La caspofungina demostró ser equivalente al itraconazol (solución o endovenoso) en un registro multicéntrico europeo de profilaxis secundaria. En este estudio, la rama que recibió caspofungina incluía mayor cantidad de pacientes con factores de riesgo para reactivación de IFI, con lo que si las dos ramas hubieran sido homogéneas, se podría especular que la caspofungina podría haber superado al itraconazol²⁶. El voriconazol ha sido, hasta el momento, el antifúngico más estudiado para profilaxis secundaria, incluyendo al menos 171 pacientes en 6 estudios, con resultados favorables^{2,3,5,16,17,21}. Por este motivo, un grupo de expertos de Europa, Canadá y EE.UU. ha consensuado que el voriconazol es altamente recomendado (AII) en la profilaxis secundaria de AI²³. La caspofungina le sigue en frecuencia, con la inclusión de 58 pacientes en 3 estudios, con buenos resultados^{5,16,26}.

El itraconazol, en general, no se recomienda en nuestro medio por no disponer de la forma endovenosa. En caso de usar itraconazol en solución, se sugiere monitorizar los niveles en sangre, para confirmar la biodisponibilidad.

Tratamientos adyuvantes

Cirugía de lesiones micóticas pulmonares: Está recomendada cuando la lesión está cerca de grandes vasos o arterias, o en caso de hemoptisis masiva. La cirugía electiva de lesión única no demostró mayor beneficio que la terapia antifúngica secundaria^{8,18}, incluso en un trabajo que incluyó 129 pacientes y en donde el 22 % se sometió a cirugía, en su mayoría, lobectomía¹⁶.

Conclusiones

Nuestra recomendación: El tener una IFI (hongos filamentosos o CDC) no es contraindicación de tratamientos inmunosupresores posteriores. Si es posible, se esperarán 4 a

6 semanas. Se tratará de tener la IFI bajo control antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor y se evaluará de disminuir *a priori* los factores de riesgo asociados a reactivación. También se tendrán en cuenta las posibles interacciones medicamentosas entre el tratamiento antifúngico y las próximas drogas inmunosupresoras.

Es altamente recomendable dar profilaxis secundaria a los pacientes con IFI resueltas que recibirán tratamientos inmunosupresores más adelante. La droga de elección será la droga con la que el paciente superó el evento primario, excepto que el paciente fuera a recibir drogas inmunosupresoras cuya interacción con el tratamiento actual conlleve una inaceptable toxicidad. En ese caso, se evaluará el cambio de familia de antifúngico.

El inicio de la profilaxis secundaria será a las 48 h desde el fin de la quimioterapia o del acondicionamiento. La duración de la PAS será hasta que termine el periodo de inmunosupresión; en TCH, hasta 6 meses postrasplante o más prolongada aún si hay EICH.

Bibliografía

1. Buggia I, Zecca M, Alessandrino EP, Locatelli F, Rosti G, Bosi A, Pession A, Rotoli B, Majolino I, Dallorso A, Regazzi MB. Itraconazole can increase systemic exposure to busulfan in patients given bone marrow transplantation. GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo). Anticancer Res. 1996;16:2083-8.
2. Cordonnier C, Maury S, Pautas C, Bastie JN, Chehata S, Castaigne S, Kuentz M, Bretagne S, Ribaud P. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2004;33:943-8.
3. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, Faucher C, Bilger K, Pigneux A, Cornely OA, Ullmann AJ, Bofarull RM, de la Camara R, Weisser M, Liakopoulou E, Abecasis M, Heussel CP, Pineau M, Ljungman P, Einsele H. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: Results of the VOSIFI study. Haematologica. 2010;95:1762-8.
4. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Cornely OA, Ljungman P, Einsele H. Voriconazole as secondary antifungal prophylaxis in stem cell transplant recipients. Haematologica. 2011;96:e9-10; author reply e11.
5. Cornely OA, Bohme A, Reichert D, Reuter S, Maschmeyer G, Maertens J, Buchheidt D, Paluszewska M, Arenz D, Bethe U, Effelsberg J, Lovenich H, Sieniawski M, Haas A, Einsele H, Eimermacher H, Martino R, Silling G, Hahn M, Wacker S, Ullmann AJ, Karthaus M. Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. J Antimicrob Chemother. 2008;61:939-46.
6. De Fabritiis P, Spagnoli A, Di Bartolomeo P, Locasciulli A, Cudillo L, Milone G, Busca A, Picardi A, Scime R, Bonini A, Cupelli L, Chiusolo P, Olivieri A, Santarone S, Poidomani M, Fallani S, Novelli A, Majolino I. Efficacy of caspofungin as secondary prophylaxis in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with prior pulmonary and/or systemic fungal infection. Bone Marrow Transplant. 2007;40:245-9.
7. Dixon KS, Hassoun A. Pseudotumor cerebri due to the potentiation of all-trans retinoic acid by voriconazole. JAPhA. 2010;50:742-4.
8. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, Mattson DK, Owens S, Wald A, Sandmaier BM, Corey L, Storb RF, Marr KA. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-

- year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10:494-503.
9. Girmenia C, Barosi G, Aversa F, Bacigalupo A, Barbui T, Baronciani D, Bosi A, Candoni A, Locasciulli A, Locatelli F, Menichetti F, Musso M, Viscoli C, Rambaldi A. Prophylaxis and treatment of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: Results of a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Clin Infect Dis*. 2009;49:1226-36.
10. Kamaluddin M, McNally P, Breatnach F, O'Marcaigh A, Webb D, O'Dell E, Scanlon P, Butler K, O'Meara A. Potentiation of vincristine toxicity by itraconazole in children with lymphoid malignancies. *Acta Paediatrica*. 2001;90:1204-7.
11. Klont RR, Strijbosch SJM, Melchers WJG, Verweij PE. Relapsing *Aspergillus niger* otomycosis is caused by a single persistent genotype. 44th ICAAC 2004, M-1049; Washington DC, EE.UU.
12. Kruger W, Stockschrader M, Sobottka I, Betker R, De Wit M, Kroger N, Grimm J, Arland M, Fiedler W, Erttmann R, Zander AR. Antimycotic therapy with liposomal amphotericin-B for patients undergoing bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 1997;24:491-9.
13. Lipp HP. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of the antifungal extended-spectrum triazole posaconazole: An overview. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:471-80.
14. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Fluckiger U, Frere P, Gachot B, Heinz WJ, Lass-Flörl C, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:709-18.
15. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, Slattery JT, Corey L, Boeckh M, McDonald GB. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood*. 2004;103:1557-9.
16. Martino R, Parody R, Fukuda T, Maertens J, Theunissen K, Ho A, Mufti GJ, Kroger N, Zander AR, Heim D, Paluszewska M, Selleslag D, Steinerova K, Ljungman P, Cesaro S, Nihtinen A, Cordonnier C, Vazquez L, Lopez-Duarte M, Lopez J, Cabrera R, Rovira M, Neuburger S, Cornely O, Hunter AE, Marr KA, Dornbusch HJ, Einsele H. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the infectious diseases working party of the european group for blood and marrow transplantation. *Blood*. 2006;108:2928-36.
17. Masamoto Y, Nannya Y, Kurokawa M. Voriconazole is effective as secondary antifungal prophylaxis in leukemia patients with prior pulmonary fungal disease: case series and review of literature. *J Chemother*. 2011;23:17-23.
18. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer D, Meunier F, De Pauw B. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1098-103.
19. Pfizer. Vfend US Physician prescribing information. New York, 2011. http://media.pfizer.com/files/products/uspi_vfend.pdf. Consultado 17 de junio de 2013.
20. Robertson MJ, Larson RA. Recurrent fungal pneumonias in patients with acute nonlymphocytic leukemia undergoing multiple courses of intensive chemotherapy. *Am J Med*. 1988;84:233-9.
21. Song A, Yang DL, Huang Y, Jiang EL, Yan ZS, Wei JL, Wang M, Ma QL, He Y, Zhang RL, Zhai WH, Feng SZ, Han MZ. Secondary antifungal prophylaxis in hematological malignancies in a tertiary medical center. *Int J Hematol*. 2010;92:725-31.
22. Teusink AC, Ragucci D, Shatat IF, Kalpathi R. Potentiation of vincristine toxicity with concomitant fluconazole prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematol Oncol*. 2012;29:62-7.
23. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143-238.
24. Upton A, McCune JS, Kirby KA, Leisenring W, McDonald G, Batchelder A, Marr KA. Fluconazole coadministration concurrent with cyclophosphamide conditioning may reduce regimen-related toxicity postmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:760-4.
25. Vanier KL, Mattiussi AJ, Johnston DL. Interaction of all-trans-retinoic acid with fluconazole in acute promyelocytic leukemia. *Am J Pediatric Hematol Oncol*. 2003;25:403-4.
26. Vehreschild JJ, Sieniawski M, Reuter S, Arenz D, Reichert D, Maertens J, Bohme A, Silling G, Martino R, Maschmeyer G, Ruping MJ, Ullmann AJ, Cornely OA. Efficacy of caspofungin and itraconazole as secondary antifungal prophylaxis: analysis of data from a multinational case registry. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34:446-50.

23. Profilaxis antiviral

Andrea Mora

Herpes simplex virus

El virus herpes simple (HHV-1 y HHV-2) produce lesiones mucocutáneas en el huésped inmunocompetente; cuando se produce dicha infección en pacientes sometidos a quimioterapia, las lesiones pueden aparecer durante la mucositis, agravándola. La infección se debe a una primoinfección o una reactivación de un virus latente. La reactivación del HHV 1-2 ocurre en el 60-80 % de los receptores seropositivos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCH) y en los tratamientos de inducción o reinducción para leucemias agudas (LA) de aquellos individuos seropositivos^{1,6}.

En los trasplantes alogénicos la infección ocurre dentro del mes, pero puede ocurrir en etapas más tardías según la inmunosupresión. La reactivación de la infección se asocia a un mayor daño mucoso, con empeoramiento del dolor (odinofagia) y la incapacidad del paciente para hidratarse y alimentarse por vía oral. Además se incrementa el riesgo de sobreinfección bacteriana y micótica de dichas lesiones. Con menor frecuencia, se ven formas cutáneas diseminadas, neumonitis, hepatitis o meningoencefalitis.

Si bien la profilaxis con aciclovir disminuye la enfermedad por HHV-1 y HHV-2 durante la quimioterapia o en la fase de consolidación del trasplante (antes del prendimiento del

injerto), no se vieron cambios en la mortalidad global¹⁰. Si se vieron cambios en la mortalidad global cuando se utiliza dicho agente como profilaxis antiviral en el período posprendimiento del injerto en el TCH alogénico¹⁰.

1-En quienes está indicada esta profilaxis:

- A) individuos seropositivos que realizaran TCH,
- B) quimioterapia de inducción o consolidación para LA,
- C) leucemia linfática crónica (LLC) que recibe alemtuzumab,
- D) se debe evaluar la profilaxis en pacientes con riesgo

intermedio, esto es, pacientes oncohematológicos con neutropenia prolongada; aquellos que recibirán altas dosis de corticoides; aquellos que recibirán agentes inhibidores de las células T (fludarabina) y poseen antecedentes de herpes a repetición (tabla 1).

2-Período de la profilaxis: desde el acondicionamiento o inicio de la quimioterapia hasta la salida de la neutropenia, o bien durante 30 días^{1,8}. En pacientes con reactivaciones frecuentes, con enfermedad injerto contra huésped (EICH) que requiere corticoides, se recomienda profilaxis hasta el año³. En pacientes que recibieron alemtuzumab, hasta 2 meses después de finalizada esta medicación (tabla 1).

3-Con qué droga se realiza la profilaxis HHV-1 y HHV-2:

- A) aciclovir: 400-800 mg cada 12 h vía oral (VO);
- B) aciclovir: 5 mg/kg cada 12 h endovenoso (EV), de no haber buena tolerancia oral;

Tabla 1 Profilaxis contra herpesvirus en pacientes oncohematológicos y sometidos a trasplante de células hematopoyéticas

Riesgo de infección	Enfermedad de base/ droga	Profilaxis
Bajo	Quimioterapia estándar para tumores sólidos	No indicada
Sero (+) HHV-1 y HHV-2	Neutropenia esperada: 7 días	Solo con antecedentes de HHV-1, -2 a repetición
Intermedio	Linfoma	No indicada
Sero (+) HHV-1 y HHV-2	Mieloma	Solo con antecedentes de HHV-1, -2 a repetición
	LLC	Durante la neutropenia o bien hasta el día + 30 postrasplante
	Utilización de análogos de purinas	
	Neutropenia esperada 7 a 10 días	
	TCH autólogo	
Alto	LA (inducción o consolidación)	Durante la neutropenia
	Neutropenia esperada más de 10 días	
	TCH alogénico	En caso de TCH durante neutropenia o bien hasta el día + 30 postrasplante. Podría prolongarse con HHV-1, -2 a repetición
	Enfermedad injerto contra huésped (EICH) tratada con altas dosis de esteroides	
	Alemtuzumab	Hasta 2 meses de suspendida la medicación o con CD4 > 200 cél/mm ³

- C) valaciclovir: 500 a 1000 mg por día VO³;
D) famciclovir: 250 mg cada 12 h VO (tabla 1).

El uso de la profilaxis para HHV-1 y HHV-2 ha traído aparejado el problema de la resistencia a aciclovir. Por este motivo se propone utilizar la dosis más elevada, en caso de aciclovir, 800 mg cada 12 h, y para valaciclovir, 500 mg cada 12 h, para aquellos pacientes que requieran profilaxis prolongadas por antecedentes de herpes a repetición o inmunosupresión prolongada³.

Profilaxis contra *Varicela zoster virus* (HHV-3)

La primoinfección por virus varicela zóster produce varicela, su reactivación produce herpes zóster. Los pacientes inmunocomprometidos seronegativos presentan formas graves de varicela con compromiso visceral. Los pacientes seropositivos pueden presentar formas de zóster hemorrágico, con mayor número de dermatómeras afectadas y otras complicaciones que incluyen el zóster oftálmico, también formas viscerales que comprometen hígado, pulmón o sistema nervioso central^{5,7} (SNC). La reactivación de HHV-3 se produce en un 30 % de los pacientes sometidos a TCH alogénico. Ocurre entre el tercer y el duodécimo mes postrasplante².

En quienes está indicada:

- A) TCH autólogo y alogénico,
- B) pacientes que reciben alemtuzumab, bortezomib, bendamustine,
- C) en otros pacientes oncohematológicos (LA, LLC, mieloma múltiple, linfomas) debe evaluarse la profilaxis si presentan antecedentes de zóster (véase tabla 2).

Duración de la profilaxis: para el TCH autólogo durante la neutropenia o bien hasta el día 30 postrasplante, para TCH alogénico se realiza hasta 1 año post-TCH²; en aquellos pa-

cientes medicados con alemtuzumab, hasta 2 meses después de finalizar el tratamiento o bien con un recuento de CD4 > 200 cél/mm³, en los pacientes que reciben bortezomib⁹ o bendamustine⁴ hasta 4 semanas luego de finalizada dicha medicación (véase tabla 2).

Con qué droga se realiza la profilaxis (tabla 2):

- A) aciclovir 800 mg cada 12 h,
- B) valaciclovir: 500 mg cada 12 h,
- C) famciclovir: 250 mg cada 12 h.

Si bien hay quienes proponen que podrían usarse en TCH alogénico dosis bajas de aciclovir (800 mg/día), ya que el efecto de la profilaxis sería duración-dependiente, más que dosis-dependiente, hay que tener en cuenta la posibilidad de desarrollo de HHV-1 y HHV-2 resistente en este tipo de población, que requiere de una profilaxis por tiempo prolongado. Por lo tanto, se sugiere continuar durante toda la profilaxis con aciclovir 800 mg cada 12 h o valaciclovir 500 mg cada 12 h.

Conclusiones

La profilaxis de HHV-1, HHV-2 y HHV-3 estaría indicada en pacientes seropositivos sometidos a TCH y en aquellos pacientes que realizan regímenes de quimioterapia intensos. También en los enfermos que, si bien no realizan este tipo de tratamiento, tienen antecedentes de herpes a repetición o zóster.

Se propone no utilizar la dosis más baja de antiviral (aciclovir-valaciclovir) en aquellos pacientes con inmunosupresión grave que requerirá profilaxis prolongada y en quienes tienen antecedentes de herpes a repetición debido al riesgo de desarrollo de resistencia viral.

Tabla 2 Profilaxis contra *Human varicellovirus* (HHV-3)

Riesgo de infección	Enfermedad de base/droga	Profilaxis
Bajo	Quimioterapia estándar para tumores sólidos	No indicado
	Neutropenia esperada: 7 días	Solo con antecedente de HHV-3
Intermedio	TCH autólogo	Durante la neutropenia o bien hasta el día + 30 postrasplante
	Linfoma	No indicada , solo con antecedentes de HHV-3 durante la neutropenia
	Mieloma múltiple	
	LLC	
	Utilización de análogos de purinas	
	Neutropenia esperada 7 a 10 días	
Alto	LA (inducción consolidación)	No indicada , solo con antecedentes de HHV-3
	Bortezomib	Hasta 4 semanas posmedicación
	Alemtuzumab	Hasta 2 meses posmedicación o CD4 > 200 cél/mm ³
	TCH alogénico	Durante un año postrasplante
	Bendamustine	Hasta 4 semanas posmedicación

Bibliografía

1. Baden L, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke E, Freifeld A, Greene R, Greer J, Gelfand M, Freedman-Cass D, Shead D, Greene J, Greer J, Ito J, Karp J, Kaul D, King E, Mackler E, Marr K, Montoya J, Morris-Engemann A, Pappas P, Rolston K, Segal B, Seo S, Swaminathan S, Maoko N, Shead D. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Prevention and treatment of cancer-related infections. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10:1412-45.
2. Boech M, Kim Hyung W, Flowers ME, Meyers J, Bowden R. Long-term acyclovir for prevention of *Varicella zoster virus* disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation-a randomized double blind placebo-controlled study. Blood. 2006;107:1800-5.
3. Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring W, Boeckh M. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes virus simplex (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. J Infect Dis. 2007;196:266-70.
4. Kahl B, Barlet N, Leonard J, Chen L, Granjoo K, Williams M, Czuczman N, Joice R, Robinson S, Van der Jagt R, Cheson B. Bendamistine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non Hodgkin lymphoma. Cancer. 2010;106-12.
5. Kim D, Kumar D, Messner H, Mindem M, Gupta V, Kuruvilla J, Chae Y, Sohn S, Lipton J. Clinical efficacy of prophylactic strategy of long-term low-dose acyclovir for varicella-zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Clin Transplant. 2008;22:770-7.
6. Saral R, Ambinder RF, Burns WH, Angelopoulos CM, Griffin DE, Burke PJ, Lietman PS. Aciclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Intern Med. 1983;99:773-6.
7. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, Ljungman P, Engelhard D. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: Guidelines from the Second European Conference of Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplant. 2009;43:757-70.
8. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:1143-238.
9. Vicrey E, Allen Sh, Metha J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. Cancer. 2009;115:229-32.
10. Yahav D, Gafter-Givili A, Muchtar E, Skalsky K, Kariv G, Yeshurun M, Leivivici L, Paul M. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2009;45:3131-48.

24. Prevención de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con cáncer

Andrea Nenna

Introducción

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PcP) es una infección oportunista conocida por afectar a pacientes HIV-positivos. Con el advenimiento de la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) en 1989 y de la terapia antirretroviral de alta eficiencia en 1992⁶, en pacientes adherentes al tratamiento se observó una disminución de la incidencia de PcP, que pasó a ser del 0,3 %^{1,11}. Sin embargo, en la última década hubo un aumento del número de casos reportados en pacientes inmunosuprimidos no HIV^{1,7}. Las causas identificadas son una mayor supervivencia de los pacientes con cáncer, el empleo de quimioterapias más agresivas, el uso de corticoides por tiempos prolongados y asociado a ciclos quimioterápicos, los agentes biológicos y la subprescripción de profilaxis en grupos de riesgo, como los enfermos oncohematológicos, lo cual se debe a una pobre difusión de guías de recomendaciones destinadas al manejo de esta población^{15,21}.

Factores de riesgo

Pueden estar relacionados con las alteraciones inmunitarias de enfermedades oncohematológicas o a distintos tratamientos oncológicos. Los mecanismos de defensa que se activan ante una infección por *P. jirovecii* son diversos e implican tanto al número de CD4 como a los distintos componentes que conforman la inmunidad celular.

En pacientes con tumores sólidos, como cáncer de pulmón, de mama, tumores cerebrales primarios o metastásicos, el factor de riesgo más frecuentemente identificado es el uso prolongado de corticoides^{2,15,21}.

La fludarabina u otros análogos de las purinas son un factor de riesgo independiente en pacientes oncohematológicos debido a que producen una disminución del recuento de CD4, que puede prolongarse hasta 2 años después de finalizado dicho tratamiento^{2,15,18}.

El esquema R-CHOP14, indicado en el linfoma no-Hodgkin (LNH), tiene una incidencia comunicada de PcP del 10 % (rango: 5-15 %), la causa identificada como factor de riesgo es la densidad de la dosis de corticoide acumulado con los ciclos sucesivos de quimioterapias. Se han reportado casos de PcP con una dosis media de 2500 mg de prednisolona y con una media de 5 ciclos^{9,10} (rango: 4-7 ciclos).

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal utilizado para el tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC) y de linfomas T periféricos y cutáneos. Se une al 95 % de linfocitos normales y malignos T y B, por lo que genera una profunda linfopenia con reducción del CD4, que puede llegar a persistir por más de un año luego de finalizado el tratamiento, además de 2 a 3 semanas de neutropenia^{2,17,18}.

Tabla 1 Cuadro comparativo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes portadores y no portadores de HIV

Clínica, diagnóstico y tratamiento	HIV	No HIV
Pródromo (días)	28	≤ 7 (3 a 14)
PaO ₂ media (mm Hg)	69	58 (50 a 70)
VM (%)	+	+++ 19,6 a 70
Carga de <i>P. jirovecii</i>	+++	+
Neutrófilos	Escasos	Abundantes
Corticoides	Útiles	ND
Mortalidad (%)	10 a 20	14 a 75

PaO₂: presión arterial de oxígeno; VM: ventilación mecánica; ND: no hay datos.

La temozolamida, indicada para tumores cerebrales, produce linfopenia (< 800/mm³) en el 60 % de los pacientes¹⁶, con un tiempo estimado de duración de 101 días (rango: 70 a 132 días); el 7 % desarrollará neutropenia y disminución del CD4. Actuaría sobre los precursores de la progenie linfocítica y sobre el timo^{2,4,12}.

En pacientes pediátricos con leucemia linfática aguda (LLA), la incidencia de PcP era del 22 al 45 %, con la introducción de la profilaxis se redujo prácticamente a 0 %¹⁶.

Con respecto al recuento de CD4 y el riesgo de desarrollar PcP, no hay estudios protocolizados en pacientes no HIV, los reportes de casos que cuentan con datos de CD4 son pocos y contradictorios, hay series de casos de PcP con recuentos superiores a 200 cél/mm³¹¹, por lo cual se utiliza dicho recuento como punto de corte para suspender la profilaxis, pero no para iniciarla⁸ (C).

Epidemiología, presentación clínica y diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii*

Más del 70 % de los adultos sanos presentan anticuerpos contra *P. jirovecii* y entre el 8 % y 15 % de los pacientes inmunocomprometidos o con patologías respiratorias están colonizados^{1,4}. El hongo puede transmitirse a través de la vía aérea, los pacientes inmunosuprimidos pueden presentar colonización o desarrollar neumonía^{4,6}. Las muestras para diagnóstico de pacientes no HIV que han sido estudiadas tienen baja carga de *P. jirovecii* y abundantes neutrófilos, lo cual estaría relacionado con la peor evolución clínica^{3,4}.

A diferencia de lo que sucede en los pacientes portadores de HIV, en los pacientes con cáncer no portadores del virus

la presentación de la enfermedad es aguda, con un pródromo de 7 días (rango: 3-14 días), con hipoxemia en el 50 a 70 % de los casos; fiebre en el 76 a 85,7 %; disnea en el 76 a 79,6 %; tos no productiva en el 57,1 a 80 %, y alta mortalidad: 30 a 60 %^{1,3,6,7,15,16,21} (véase tabla 1).

En la radiografía de tórax, que es poco sensible, se puede observar un infiltrado intersticial difuso en el 46 a 80,4 % de los casos, y la TC puede revelar una imagen en vidrio esmerilado en el 62 a 82,1 %^{1,3-6,21}.

El diagnóstico de certeza se realiza con el hallazgo del hongo a partir de una muestra de esputo inducido, técnica de baja sensibilidad en enfermos no HIV, debido a la escasa carga del hongo, a diferencia del lavado broncoalveolar (LBA), que es la técnica de elección, con una sensibilidad (S) del 90-98 %^{1,3,4,6}. Con menos frecuencia se requiere la biopsia transbronquial o a cielo abierto^{1,6} (S = 100 %).

La coloración de Giemsa o los anticuerpos monoclonales para inmunofluorescencia directa, que detectan trofozoitos y formas quísticas, tienen una baja sensibilidad (S < 80 %) en comparación con la PCR (S > 95 %), y con un alto VPN^{3,6,19}.

El 1-3β-D-glucano es un componente de la pared celular de *P. jirovecii*, puede encontrarse elevado en el suero y este parámetro puede ser utilizado para el seguimiento durante el tratamiento³ (aunque no está disponible en el país).

Profilaxis

Dado que los datos en pacientes no HIV son limitados, las recomendaciones están basadas en las guías de prevención en pacientes HIV positivos y en la opinión de expertos^{4,7},

teniendo en cuenta los efectos que generan las drogas y las enfermedades oncohematológicas en el sistema inmunitario, tomando además como referencia si el riesgo de desarrollar PcP es mayor del 3,5 %⁷.

Indicaciones y duración de profilaxis: véase tabla 2.

Drogas disponibles

TMS (A)

Es la droga más efectiva para prevenir esta infección^{2,13,21}; en comparación con pentamidina y dapsona, estas tienen menor y similar eficacia, respectivamente^{2,13}.

La incidencia de PcP disminuye un 91 % (IC95 %: 68 %-98 %) y la mortalidad relacionada con neumonía en un 83 % (IC95 %: 6 %-97 %), el NNT para prevenir 1 episodio es de 15 pacientes^{1,6,7}. Los efectos adversos son raros (3,1 %) y reversibles al suspender droga^{1,6,7}.

La tolerancia en general es buena, aunque pacientes que reciben cuidados paliativos y los que tienen náuseas o disfagia pueden presentar intolerancia²¹.

La contraindicaciones son hipersensibilidad grave a sulfas, insuficiencia hepática o renal, déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa^{1,13,21} (G6PD).

La desensibilización es efectiva en más de 65 % de los pacientes con alergia, a menos que haya anafilaxia o anemia megaloblástica por déficit de folatos^{1,6,18,21}. Se sugiere indicar un escalamiento de dosis para reducir los efectos adversos: TMP 40 mg + SMX 200 mg/ml: días 1 a 3 = 1 ml; días 4 a 6 = 2 ml; días 7 a 9 = 5 ml; días 10 a 12 = 10 ml, día 15 = 1 comp 160/800 mg²¹.

Tabla 2 Profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*: indicación y tiempo de administración

Enfermedad/Tratamiento	Duración
Leucemia linfática aguda (LLA)	Durante la quimioterapia ^{2,11} (A)
Alemtuzumab	Desde inicio del tratamiento hasta 9 meses de finalizado y CD4 > 200 cél/mm ³ ; de no tener CD4 disponible, completar 12 meses de tratamiento ² (C)
Fluradabina o análogos de las purinas	Desde inicio del tratamiento hasta 9 meses de finalizada y CD4 > 200 cél/mm ³ ; de no tener CD4 disponible, completar 12 meses de tratamiento ² (C)
Corticoides prednisona o equivalentes ≥20 mg/día/ 2 sem.	Desde inicio hasta al menos 1 mes de finalizada la administración del corticoide ^{2,3,5,11} (C)
Temozolamida + corticoides/radioterapia	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel y con CD4 > 200 cél/mm ³ ² (C)
Leucemia linfoma T del adulto	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel (C)
Leucemia linfoma de Burkitt con hiper CVDA	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel y con CD4 > 200 cél/mm ³ (C)
Bortezomib con dexametasona	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel y con CD4 > 200 cél/mm ³ ¹⁴ (C)
Mieloma múltiple con corticoides en altas dosis	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel ¹⁴ (C)
Profilaxis secundaria	Durante la inmunosupresión y hasta tener un CD4 > 200 cél/mm ³ ² (< 14 %) (C)
R-CHOP14	Durante el tratamiento y hasta 3 meses de finalizado aquel y con CD4 > 200 cél/mm ³ ¹⁰
Linfomas en pacientes HIV positivos	Independientemente del CD4 (C)

Efectos adversos

1-Mielosupresión¹. El metotrexato en asociación con el sulfametoxazol incrementa su toxicidad, se sugiere el uso de una droga de segunda línea²¹.

2-Reacciones alérgicas leves a graves incluyendo el síndrome de Steven Johnson.

3-Nefritis eosinofílica^{13,17}.

4-Hepatitis^{12,17}.

Pentamidina aerosolizada (C)

Se requiere un nebulizador especial¹³ (Respigad II TM). La dosis de pentamidina se disuelve en 3 ml de agua estéril o solución salina y se aplica con el nebulizador conectado a una fuente de aire, con flujo de 8 l/min.^{5,13}.

Los efectos adversos se ven en hasta un 7,5 % de los pacientes¹³.

1-Tos y disnea, 30-40 %, el broncoespasmo puede prevenirse con una nebulización previa con agonista β -2 adrenérgico¹³.

2-Náuseas.

3-Infección por *P. jirovecii* en los lóbulos pulmonares superiores o extrapulmonar¹³ (0,3 %).

Dapsona (C)

Regular tolerancia, se ven efectos adversos en el 40 % de los casos¹³.

1-Fenómenos alérgicos, desde alergia cutánea hasta anafilaxia.

2-Anemia/anemia hemolítica por déficit de G6PD.

3-Nefritis.

4-Hepatitis.

5-Síndrome de hipersensibilidad a sulfona: rash, hepatitis, linfadenopatía, metahemoglobinemia¹².

6-Mielosupresión.

Se sugiere no rotar de TMS a dapsona en pacientes que tuvieron efectos adversos graves con la primera¹³.

Atovaquone (C)

No disponible en el país.

Buena tolerancia; la ingesta con alimentos grasos mejora su biodisponibilidad^{1,12}.

Efectos adversos^{1,13}.

1-Erupción cutánea.

2-Náuseas, intolerancia digestiva, diarrea.

3-Aumento de las transaminasas.

Profilaxis: dosis de drogas según tabla 3.

Conclusiones

La PcP es una complicación en aumento en pacientes con cáncer, debido a distintos factores de riesgo relacionados con los actuales tratamientos oncológicos y con las alteraciones del sistema inmunitario que generan las enfermedades oncohematológicas, como linfopenia y disminución de CD4.

Tabla 3 Profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*: drogas disponibles y dosis¹³

Primera elección (A)	Alternativas (C)
TMS 80/400 mg/día	Dapsona 50 mg/12 h o 100 mg/día
TMS 160/800 mg/día	Pentamidina aerosolizada (Respigard II TM) 300 mg/3-4 semanas
TMS 160/800 mg tres veces por semana* (elección)	Atovaquone 750 mg/12 h o 1500 mg/día
TMS 160/800 mg/12 h dos veces por semana	

* Esquema recomendado¹³.

La presentación clínica es más abrupta que en los pacientes HIV positivos y con mayor mortalidad, lo cual acentúa la importancia de identificar a las poblaciones con riesgo, para indicar la administración de profilaxis, así como también la de mantener un alto nivel de sospecha clínico, que facilite un diagnóstico temprano^{4,6,7,21}.

Aun cuando el papel del recuento de CD4 como factor de riesgo no está claramente determinado en pacientes no HIV con cáncer, se utiliza el valor de 200 cél/ml solo para suspender la profilaxis, si no hay factores de riesgo que mantengan la inmunosupresión⁹.

La profilaxis con TMS es de elección por tener alta efectividad (91 %) y reducida toxicidad (3,1 %).

Se desconoce el significado clínico de la colonización respiratoria por *P. jirovecii* y se sugiere el aislamiento respiratorio de los enfermos con PcP. No hay guías sobre indicación de profilaxis en pacientes colonizados, y además esta podría desarrollar mutaciones de la dihidrofolatosintetasa (DHPS) que generen resistencia a sulfas^{4-6,20}.

Bibliografía

- Adler D, Chenivresse C, Similowski T, Soccal PM. *Pneumocystis pneumonia* in patients with immunosuppression other than HIV infection. Rev Med Suisse. 2008;4:2525-6, 2528-30.
- Baden L, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke E, Freifeld A, Garzon R, Greene J, Greer J, Ito J, Karp J, Kaul D, King E, Mackler M, Marr K, Montoya J, Morris-Engemann A, Pappas P, Rolston K, Segal B, Seo S, Swaminathan S, Naganuma M, Shead D. Prevention and treatment of cancer-related infections. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10:1412-45.
- Bollee G, Sarfati C, Thiery G, Bergeron A, de Miranda S, Menotti J, de Castro N, Tazi A, Schlemmer B, Azoulay E. Clinical picture of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. Chest. 2007;132:1305-10.
- Calderon EJ, Gutierrez-Rivero S, Durand-Joly I, Dei-Cas E. *Pneumocystis* infection in humans: diagnosis and treatment. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8:683-701.
- Fily F, Lachkar S, Thiberville L, Favennec L, Caron F. *Pneumocystis jirovecii* colonization and infection among non HIV-infected patients. Med Mal Infect. 2011;41:526-31.
- Gilroy SA, Bennett NJ. *Pneumocystis pneumonia*. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32:775-82.

7. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1052-9.
8. Hashimoto K, Kobayashi Y, Asakura Y, Mori M, Azuma T, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Tobinai K. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in relation to CD4+ lymphocyte count in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:1816-21.
9. Isidori A, Merli F, Angrilli F, Ferrara F, Alesiani F, Visani G. The incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is not higher in patients receiving dose-dense therapy with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and prednisolone and adequate *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis. *Leuk Lymphoma.* 2011;52:148-9.
10. Kamel S, O'Connor S, Lee N, Filshie R, Nandurkar H, Tam CS. High incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients receiving biweekly rituximab and cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:797-801.
11. Magne D, Angoulvant A, Botterel F, Bouges-Michel C, Bougnoux ME, Bouree P, Chochillon C, Cornet M, Dannaoui E, Fekkar A, Galeazzi G, Yera H, Sarfati C, Roux P. Pneumocystosis: a network survey in the Paris area 2003-2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:673-5.
12. Meije Y, Lizasoain M, Garcia-Reyne A, Martinez P, Rodriguez V, Lopez-Medrano F, Juan RS, Lalueza A, Aguado JM. Emergence of cytomegalovirus disease in patients receiving temozolomide: report of two cases and literature review. *Clin Infect Dis.* 2010;50:e73-6.
13. Mora A. Profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* y *Toxoplasma gondii*. *Hematologia.* 2011;15:197-8
14. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1211-25.
15. Obeid KM, Aguilar J, Szpunar S, Sharma M, del Busto R, Al-Katib A, Johnson LB. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with lymphoproliferative disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;12:66-9.
16. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1098-107.
17. Thursky KA, Worth L, Seymour J, Miles Prince H, Slavin M. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Br J Haematol.* 2006;132:3-12.
18. Valledor A. Profilaxis en pacientes con terapias antilinfocitarias y otras. Diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2008. [On-line] <http://www.sadi.org.ar/recomendaciones.html>. Consultado 13 de agosto de 2012.
19. Velez L, Correa LT, Maya MA, Mejia P, Ortega J, Bedoya V, Ortega H. Diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage samples in immunosuppressed patients with suspected pneumonia: analysis of a protocol. *Respir Med.* 2007;101:2160-7.
20. Wissmann G, Morilla R, Martin-Garrido I, Friaza V, Respaldiza N, Povedano J, Praena-Fernandez JM, Montes-Cano MA, Medrano FJ, Goldani LZ, De la Horra C, Varela JM, Calderon EJ. *Pneumocystis jirovecii* colonization in patients treated with infliximab. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:343-8.
21. Worth LJ, Dooley MJ, Seymour JF, Mileskin L, Slavin MA, Thursky KA. An analysis of the utilisation of chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with malignancy receiving corticosteroid therapy at a cancer hospital. *Br J Cancer.* 2005;92:867-72.

25. Profilaxis antimicrobiana en niños

Carolina Epelbaum

Introducción

Los niños con enfermedades oncológicas sometidos a tratamientos quimioterápicos están expuestos a padecer neutropenias febriles, lo que trae aparejado mayor incidencia de infecciones invasivas y mortalidad relacionada con infecciones en general. En la edad pediátrica, los pacientes con cáncer de mayor riesgo infectológico son aquellos con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda y linfoblástica recaída, y los niños sometidos a trasplantes de células hematopoyéticas mieloablativos.

Las bacterias son los agentes causales de gran proporción de las infecciones en pacientes oncológicos y de las causas de morbilidad relacionadas con el tratamiento de la enfermedad de base, y se asocia, además, a mayores costos económicos y disminución de la calidad de vida.

Profilaxis antibacteriana

Múltiples estudios sobre el uso de profilaxis antibiótica en adultos oncológicos neutropénicos han demostrado la eficacia de esta en reducir la incidencia de fiebre, de infecciones microbiológicamente documentadas y aun del riesgo de mortalidad.

Estas investigaciones en niños han sido limitadas, hasta la fecha. Algunos ensayos sobre el uso de trimetoprima-sulfametoxazol, eritromicina y amoxicilina-clavulánico no mostraron beneficios significativos. Existe un ensayo realizado en el Hospital de Oncología Pediátrica Saint Jude (Memphis, EE.UU.), donde se evidencia una disminución de la mortalidad secundaria a sepsis en niños con leucemia mieloblástica aguda bajo profilaxis antibacteriana (ciprofloxacina más vancomicina), pero dicho estudio incluye escaso número de pacientes. Estudios más recientes usando ciprofloxacina en niños con leucemia linfoblástica en intensificación refieren una disminución en el requerimiento de hospitalización, el ingreso a terapia intensiva y la bacteriemia.

Las preocupaciones que surgen del uso de profilaxis antibiótica en niños son la selección y/o emergencia de patógenos resistentes, la aparición de diarrea asociada a antibióticos y las infecciones fúngicas invasivas (IFI) como complicaciones. Cabe aclarar respecto del uso de quinolonas en pediatría, que la FDA licenció su uso en menores de 18 años para situaciones clínicas específicas.

Mientras que en adultos con enfermedades oncológicas la prescripción de profilaxis antibacteriana es una práctica frecuente, en pacientes pediátricos no es una indicación de rutina, excluyendo situaciones de alto riesgo en particular, que lo requieran^{2,5}.

En conclusión, por el momento no hay recomendación formal para su uso en niños con cáncer, salvo bajo protocolos internacionales.

Profilaxis antifúngica

Los niños sometidos a tratamientos por cáncer tienen mayor riesgo de desarrollar IFI, por tres motivos fundamentales: disrupción de las barreras naturales (mucositis, catéteres), defectos de la inmunidad celular (linfopenia secundaria a corticoides y agentes citotóxicos) y déficit de neutrófilos (quimioterapia mielosupresiva).

Los ensayos en pacientes de alto riesgo en general no incluyen pacientes pediátricos, por lo cual los datos de IFI se basan en datos de estudios de adultos.

Dentro de las infecciones fúngicas diseminadas/invasivas en niños oncológicos, la más frecuente es la producida por *Candida* spp., seguida por la asociada a *Aspergillus* spp.

Los grupos de mayor riesgo de desarrollar IFI son los pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH) alogénicas, aquellos con leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfática aguda (LLA) recaídas y anemias aplásicas graves. En estos grupos, la incidencia es mayor del 10 %, con una mortalidad que alcanza el 20-50 %. En algunas de estas poblaciones se observó disminución de IFI con el uso de profilaxis antifúngica, pero solo en los pacientes sometidos a TCH se evidenció disminución de la mortalidad, por lo cual son prioritarios los esfuerzos por realizar reconocimientos precoces de infecciones fúngicas de pacientes de alto riesgo.

La administración de profilaxis antifúngica primaria está recomendada en pacientes sometidos a TCH. Si bien continúa siendo un tópico controvertido y sin consenso entre los distintos grupos de trabajo y centros de referencia dedicados a la atención de este tipo de pacientes, debería evaluarse en el resto de los pacientes de alto riesgo (no TCH), de modo que se necesitan más ensayos en población pediátrica para recomendar formalmente su uso. El fluconazol se considera la droga de primera línea^{3,8}.

Como contrapartida, existe consenso en la indicación de profilaxis secundaria en niños con antecedente de IFI para disminuir la probabilidad de reactivación de micosis profundas probadas o probables durante el tratamiento inmunosupresor⁶.

Profilaxis antiviral

Aproximadamente un tercio de los episodios de neutropenia febril en niños se relacionan con patógenos virales.

- Profilaxis posexposición a *Human influenza virus*: indicada en las primeras 48 horas de contacto con un caso, durante 10 días, con antiviral según perfil de sensibilidad del virus circulante (oseltamivir, amantadina).
- Profilaxis posexposición a *Human herpesvirus 3* (HHV-3): gammaglobulina específica 125 U/10 kg o estándar dentro de las 96 h del contacto o aciclovir, comenzando a los 7-10 días de la exposición, durante 7 días.

La profilaxis con aciclovir en niños con cáncer no se recomienda para la prevención de *Human herpesvirus 1* and *2* (HHV-1 y HHV-2) y *Human herpesvirus 3* (HHV-3), ya que las reactivaciones son menos frecuentes que en adultos y parece ser más razonable tratar las intercorrientes, salvo en pacientes con 2 o más episodios de herpes zóster o recurrencias frecuentes de herpes simple, hasta el fin de la quimioterapia^{4,6}.

Profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*

Es aceptado el uso de trimetoprima-sulfametoxazol en la prevención de la neumonía por *P. jirovecii* en niños con compromiso de la inmunidad celular por el uso prolongado de quimioterapia o corticoides.

Se recomienda 4 mg/20 mg/kg/día tres veces por semana de dicha droga⁶.

Profilaxis: indicaciones en pacientes pediátricos

- Leucemia linfoblástica aguda: hasta finalización de quimioterapia de mantenimiento, se considera apropiada su prolongación hasta 3 a 6 meses después de finalizado el tratamiento inmunosupresor.
- Linfomas no Hodgkin.
- Leucemias mieloblásticas agudas: hasta la etapa de mantenimiento del tratamiento quimioterápico (bajo protocolo internacional).
- Profilaxis secundaria.
- Considerarla en otras enfermedades o tratamientos (corticoides a altas dosis, regímenes quimioterápicos de alta

intensidad, anticuerpos monoclonales) que causen gran compromiso de la inmunidad celular^{1,6,7}.

Bibliografía

1. Agrawal A, Chang P, Feusner J. Twice weekly *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with trimetoprima sulphametoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatric Hematol Oncol*. 2011;33:e1-e4.
2. Alexander S, Nieder M, Zerr D, Fisher B, Dvorak C, Sung L. Prevention of bacterial infection in pediatric oncology: what do we know, what can we learn? *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:16-20.
3. Dvorak C, Fisher B, Sung L, Steinbach W, Nieder M, Alexander S, Zaoutis T. Antifungal prophylaxis in pediatric hematology/oncology: new choices and new data. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:21-6.
4. Fisher B, Alexander S, Dvorak C, Zaoutis T, Zerr D, Sung L. Epidemiology and potential preventative measures for viral infections in children with malignancy and those undergoing hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:11-5.
5. Kurt B, Flynn P, Shenep J, Pounds S, Lensing S, Ribeiro R, Pui C, Razzouk B, Rubnitz J. Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2008;113:376-82.
6. Paganini H, Santolaya M. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chilena Infect*. 2011;28 Supl 1:S10-38.
7. Shankar S, Nania J. Management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in children receiving chemotherapy. *Pediatr Drugs*. 2007;9:301-9.
8. Tragiannidis A, Dokos C, Lehnbecher T, Groll A. Antifungal chemoprophylaxis in children and adolescents with hematological malignancies and following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Drugs*. 2012;72:685-704.

26. Profilaxis en terapias con anticuerpos monoclonales, antilinfocitarias y prevención de hepatitis

Alejandra Valledor

Los tratamientos en el paciente oncológico están siendo modificados de continuo, en búsqueda de mejorar su eficacia. Es por ello que el uso de nuevas terapias antilinfocitarias en el tratamiento del paciente oncológico y el aumento de infecciones relacionadas ha llevado a la necesidad de elaborar recomendaciones que permitan su uso con mayor seguridad. Estos tratamientos producen un potente efecto depresor sobre el linfocito T o B, según el fármaco, y este puede persistir durante largos períodos luego de la discontinuación del tratamiento. Es por este motivo que se deben planificar diferentes estrategias de profilaxis antimicrobiana en los pacientes que reciben estas drogas. A continuación se enumerarán las consideraciones más trascendentes.

Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG 1, que se une al CD 52 de los linfocitos T y B, monocitos, macrófagos y células *natural killer*, y produce su lisis.

Se utiliza en el tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC) (segunda línea), el linfoma T y el linfoma cutáneo.

Asimismo, su uso se ha ampliado al tratamiento de rechazo en trasplante de órgano sólido, artritis reumatoidea, enfermedad injerto contra huésped (EICH) y como condicionamiento de trasplante de células hematopoyéticas (TCH).

Dentro del grupo de drogas antilinfocitarias es la que induce mayor inmunodepresión. Esta se produce dentro de las 2 a 4 semanas de haber comenzado el tratamiento y se extiende hasta los 9 a 12 meses de haberse discontinuado su uso^{14,25,34,36}.

Esta linfopenia profunda y prolongada, en cuya incidencia no incide el sexo, la edad ni la dosis total acumulada, conlleva la aparición de múltiples infecciones oportunistas^{14,25,34,36}. A continuación se enumeran las infecciones a las que están dirigidas las diferentes estrategias de prevención.

Pneumocystis jirovecii

La profilaxis con TMS está indicada para prevenir este patógeno, pero también confiere protección para *Listeria* spp., *Nocardia* spp. y el complejo *Burkholderia cepacia*.

La dosis recomendada es de 160/800 mg 3 veces por semana y su duración se extenderá hasta los 9 a 12 meses luego de finalizada la terapia, o hasta que el paciente presente un recuento de CD4 > 200 /mm³^{14,25,34,36}.

Drogas alternativas:

- Dapsona: 100 mg/d.
- Dapsona: 200 mg + pirimetamina 75 mg + leucovorina (esta última para evitar la toxicidad medular de este esquema), una vez a la semana.

- Pentamidina inhalada: 300 mg una vez por mes (es necesario un nebulizador especial (Respigard III o similar); no evita las formas sistémicas de la enfermedad, ya que solo ingresa al pulmón. Para más detalles, véase capítulo 24 (Prevención de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con cáncer).

Cytomegalovirus^{7,8,20,25,28,31} (*Human herpesvirus 4* [HHV-4])

La reactivación de HHV-4 ocurre dentro de los primeros 3 meses de haberse iniciado el alemtuzumab, con una incidencia global del 66 %. Cuando se compara la reactivación en pacientes con enfermedad linfoproliferativa con el anticuerpo monoclonal o sin este, la diferencia es claramente significativa (67 % contra 37 %) y la mortalidad relacionada se acerca al 9 %^{14,25,34,36}.

Se recomienda el monitoreo semanal con carga viral para HHV-4 o PCR en tiempo real. De no disponer de estas técnicas, se puede utilizar Ag pp 65 hasta los 6 meses de finalizado el tratamiento. En caso de detección de replicación por alguno de los métodos utilizados, está indicado el inicio de terapia anticipada, no obstante, el punto de corte en esta población no está aún estandarizado^{14,25,34,36}.

Si bien el riesgo existe, es menor que en otras poblaciones, por lo tanto, cada centro deberá determinar la conducta que se debe tomar. La profilaxis universal no está recomendada^{14,25,34,36}.

Virus del herpes simple (*Human herpesvirus 1* and 2 [HHV-1 y HHV-2]) y virus de la varicela (*Human herpesvirus 3* [HHV-3])

La reactivación por alguno de estos virus, es de alrededor del 10 % al 40 %. Por este motivo, se recomienda el uso de aciclovir 400 mg cada 12 h vía oral (VO) o valaciclovir 500 mg/día hasta 2 meses después de haberse finalizado el anticuerpo monoclonal, en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad previa^{14,25,34,36}.

Virus de la hepatitis B (*Hepatitis B virus* [HBV])

Se debe evaluar el estado serológico respecto del HBV en todos los pacientes, antes de iniciar el tratamiento con alemtuzumab.

Aquellos que presenten HBsAg o HBcore positivo iniciarán profilaxis con entecavir 0,5 mg/día, la que se mantendrá hasta 6 meses después de finalizada la terapéutica. Drogas alternativas: tenofovir o adefovir^{34,42}.

Otros virus

Virus Epstein-Barr (*Human herpesvirus 4* [HHV-4])/enfermedad linfoproliferativa postrasplante y virus herpes humano 6 (*Human herpesvirus 6* [HHV-6]) son otros de los virus que se presentan en este grupo de pacientes y a los cuales se deberá estar atento, aunque en la actualidad se carece de estudios que avalen la profilaxis^{14,25,34,36}.

Tuberculosis

Dada la alta prevalencia de esta enfermedad en nuestro país, este grupo de pacientes debe realizar PPD y radiografía (Rx) de tórax, y se evaluará el riesgo individual.

Se indicará profilaxis con isoniazida a dosis de 300 mg/día durante 9 meses a todos los que presenten una PPD ≥ 5 mm, que tengan antecedente de exposición a pacientes bacilíferos o presenten secuela radiológica compatible con primo infección no tratada^{14,25,34,36}.

Aún no contamos en la Argentina con las técnicas de IGRA (ensayo de liberación de interferón gamma) basadas en la liberación de TNF- γ luego de la exposición al antígeno de tuberculosis (QuantiFERON-TB Gold In-Tube test [QFT-GIT] y T-SPOT TB). Estas no producen reacción cruzada con el bacilo de Calmette-Guérin presente en la BCG, por lo cual resultan útiles para descartar falsos positivos en pacientes becegeizados y detectar a los pacientes con anergia cutánea por grave inmunosupresión celular, que nos dan falsos negativos.

Hongos filamentosos (*Zygomycetes*, *Scedosporium* spp., *Aspergillus* spp.)

La incidencia de estos patógenos se encuentra entre el 17 y el 20 %, en los no respondedores es cercana al 40 %^{14,25,34,36}. La profilaxis universal no está recomendada, sin embargo, esta comisión cree conveniente considerar el uso de profilaxis con drogas activas contra hongos filamentosos (voriconazol o posaconazol o anfotericina liposomal).

Chagas

Dado que en nuestro país existen áreas de riesgo para la enfermedad de Chagas, se recomienda la evaluación serológica universal. Se considera positivo a aquel paciente que presente 2 o más reacciones positivas (ELISA, IFI y HAI).

En caso de que el paciente sea reactivo, deberá ser seguido con el método de PCR, ya que arroja resultados de manera precoz, el Strout es un método que se positiviza más tardíamente.

Deben monitorearse hasta el año o hasta que sus CD4 sean mayores de 200/mm³.

Las drogas de elección son el nifurtimox o el benznidazol y son provistas gratuitamente por el Instituto Fátala Chabén.

Strongyloides stercoralis

En pacientes que residan o hayan residido en áreas endémicas de este parásito, como la Mesopotamia argentina, antes del inicio del anticuerpo monoclonal se deberá realizar la búsqueda sistemática mediante alguna de las siguientes técnicas: ELISA (no disponible en nuestro país), sondeo duodenal o coproparasitológico (3 muestras seriadas y fresco). Si la búsqueda arroja un resultado positivo, deberá realizarse el tratamiento antes del inicio de la terapia con tiazabendazol, ivermectina o albendazol, y luego, tras el resultado negativo, podrá darse el alta para el tratamiento con el anticuerpo monoclonal^{14,25,34,36}.

También se recomienda el tratamiento a pacientes procedentes de áreas endémicas con eosinofilia no explicable y parasitológico negativo.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal IgG 1 quimérico que se une al CD20 de los linfocitos B normales y malignos, lo que conduce a su depleción a los pocos días de iniciado el tratamiento y esta persiste durante 6 a 9 meses después de suspendido.

En general, los niveles de inmunoglobulinas permanecen estables o discretamente disminuidos, en especial, los de IgM. Es por ello que se recomienda su monitoreo.

Se lo utiliza en el tratamiento de linfoma y enfermedades autoinmunitarias. En diferentes trabajos aleatorizados se ha comparado el esquema de CHOP (ciclofosfamida+doxorubicina+vincristina+corticoides) vs. R-CHOP (el esquema citado con el agregado de rituximab); no hubo diferencias en la incidencia de infecciones^{2,4,32,40}.

Hay comunicaciones aisladas de citomegalovirus (*Human herpesvirus 4* [HHV-4]), de virus del grupo *Herpes*, en general, y ocasionales casos de reactivación de parvovirus B19^{33,34} (*HB parvovirus*).

El riesgo con el uso de rituximab es la reactivación de la hepatitis B (HBV). Por ello se debe examinar a todos los pacientes e indicar vacunación en los pacientes *naive*, y brindar profilaxis en aquellos que tienen riesgo de reactivar o aumentar la carga viral (> 1 log de la basal), como son los pacientes con replicación activa (HBsAg +), infección pasada e infección oculta (*core* aislado sin respuesta a la vacunación o HBsAc sin antecedente de vacunación). En el caso de *core* aislado, para determinar si se trata de un virus mutante o es solo un falso positivo, se administrará una dosis de vacuna, y si a los 30 a 40 días el HBsAc se hace positivo, se trataba de un falso positivo y el paciente debe finalizar la vacunación como cualquier paciente *naive*. El mutante no presentará HBsAc y entonces deberá realizarse carga viral (CV) basal, al igual que en el paciente con HBsAc aislado que no fue vacunado.

La reactivación según las diferentes series pueden llegar hasta el 25 % en la infección pasada y curada, *core* y HBsAc positivos⁴³, y alcanza el 80 % en la infección activa con CV > 1 log del basal³⁰.

Si bien las reactivaciones se producen con mayor frecuencia dentro de los primeros 6 a 12 meses, la profilaxis debería extenderse hasta los 2 años, debido a que existen reportes de reactivación en ese período, y hay que remar-

car que la mortalidad de las reactivaciones es cercana al 52 %^{21,26,35}.

Debido a la mortalidad elevada, es necesario establecer una estrategia de vigilancia; en los casos en los que no está indicada la profilaxis, sino el monitoreo, deberá contarse con los medios para realizarlo. De no poseerlos, sería más seguro recurrir a la profilaxis²².

La vigilancia debe realizarse con la determinación periódica de anticuerpos para asegurarnos de que presente HBsAg ≥ 100 mUI/ml, ya que la pérdida del anticuerpo precede al *flare* o reactivación^{6,17,22}.

En casos de HBV activo (HBsAg +), además de instaurar la profilaxis se deberá seguir con CV ADN, ya que el aumento > a 1 log del basal tiene indicación absoluta de suspender la droga.

En los casos de pacientes con *core* + sin HBsAg o con infección oculta, para quienes se ha decidido la estrategia de monitoreo, deberá contarse con CV mensuales, ya que la carga viral precede a la seroconversión en 8 a 12 semanas⁹. Las enzimas no son de utilidad, ya que al momento de la seroconversión, estas son normales. Recordemos que una vez que ha ocurrido la seroconversión, la mortalidad es del 50 %¹⁸.

La lamivudina está desaconsejada, dado que en tiempos mayores de 6 meses la resistencia es muy elevada; asimismo, existen múltiples reportes de reactivación intralamivudina, más allá de este período^{35,41}.

Dado que en el caso del rituximab la profilaxis debería extenderse por 2 años, con control posterior, la lamivudina no está indicada. La indicación es entecavir, adefovir o tenofovir^{30,41}. En la tabla 1 se esquematizan las opciones en cada caso.

Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al uso de rituximab, la mayoría de los pacientes habían recibido otras drogas inmunosupresoras. La infección se manifestó con una media de 6 dosis de rituximab y un tiempo de exposición a la droga de 16 meses, antes del desarrollo de la LMP. La mortalidad asociada fue cercana al 90 %. Igualmente, la incidencia es muy baja⁵.

Los trabajos de *Pneumocystis jirovecii* asociado a esta droga se han desestimado, dado que los pacientes que presentaban esta infección estaban recibiendo otros inmunosupresores, entre ellos corticoides a altas dosis, por lo cual el papel del rituximab es discutido. Los trabajos que compa-

ran R-CHOP vs. CHOP no han mostrado diferencias³⁹. Las pruebas de PPD, Chagas y parasitológica están indicadas también en estas poblaciones.

Respecto de la hepatitis viral C (HCV), no se ha reportado reactivación en pacientes que reciben la droga por enfermedades autoinmunitarias³⁹ y sí en los pacientes en los que se asocia corticoides como parte del tratamiento quimioterápico de los pacientes oncohematológicos, por lo cual está indicado el examen previo y el control de la carga viral en los seropositivos²³.

Curiosamente, los seropositivos HCV tienen 2,5 veces más riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin (LNH) de células grandes difuso y nodal marginal que los seronegativos^{3,12,13,38}. El papel oncogénico del virus de la hepatitis C ya ha sido demostrado en el hepatocarcinoma. En el LNH se observa que los pacientes HCV positivos tratados con peg-interferón más ribavirina alcanzan la remisión completa en forma estadísticamente significativa respecto de los pacientes HCV negativos, lo cual apoya su rol oncogénico^{12,15,16,19,27}.

Se ha descrito el aumento de carga viral HCV durante el tratamiento con rituximab, los casos de reactivación varían del 18 al 33 % de los pacientes con LNH. No puede descartarse el rol de los corticoides en estas reactivaciones, ya que no suceden cuando se lo usa en las enfermedades autoinmunitarias sin asociarlo con corticoides^{1,10,11}.

Los pacientes con LNH B difuso de células grandes (DLBCL) tienen mayor riesgo de desarrollar disfunción hepática en el curso del tratamiento, sobre todo el genotipo 2, pero no afecta su sobrevida³⁸.

Análogos de las purinas (fludarabina, 2CDA y pentostatina)

Se trata de un conocido grupo de drogas con potente efecto depresor de la inmunidad celular, por lo cual la profilaxis indicada está relacionada con este hecho.

Pneumocystis jirovecii

La profilaxis con TMS está indicada para prevenir este patógeno, pero también confiere protección contra *Listeria* spp., *Nocardia* spp. y el complejo *Burkholderia cepacia*.

Tabla 1 Conductas recomendadas para profilaxis de hepatitis B

HBsAg	HBsAc	HbcAc	Status	Conducta	Antiviral
-	-	-	Naive	Vacunar	NO
+	-	-	Replicación activa	ADN basal y seguir con TGP/CV	SÍ
-	+	+	Pasada	Monitoreo HBsAc/CV	SÍ
-	-	+	Infección oculta vs. Falso+	Vacunar, si hace HBsAc = falso + Si no hace = infección oculta, hacer ADN basal	Iniciar con CV > 2000 UI/ml ^a Profilaxis
-	+	-	Vacunado vs. infección oculta	ADN+	SÍ

^a Se considera reactivación al aumento del ADN viral en más de 1 log o > 2000 UI/ml.

La dosis es de 160/800 mg 3 veces por semana, y la duración se extenderá hasta 6 meses luego de finalizado el tratamiento, o cuando el paciente presenta $CD4 > 200/mm^3$ ³⁴.

Drogas alternativas

- Dapsona: 100 mg/d.
- Dapsona 200 mg + pirimetamina 75 mg + leucovorina 10 mg (esta última, para evitar la toxicidad medular de este esquema): una vez a la semana.
- Pentamidina inhalada: 300 mg, una vez por mes (es necesario un nebulizador especial (Respigard III o similar); no evita las formas sistémicas de la enfermedad, ya que solo ingresa al pulmón.

HHV-1, HHV-2 y HHV-3

La reactivación de estos virus es de alrededor del 10 % y 13 %, respectivamente.

El uso de profilaxis solo está recomendado en aquellos que tengan alguno de los siguientes factores de riesgo: segunda línea de quimioterapia, uso asociado de corticoides, $CD4 < 50/mm^3$ o edad > 65 años.

Se indicará aciclovir 400 mg cada 12 h o valaciclovir 500 mg/día hasta 2 meses después de haberse finalizado la terapia en aquellos pacientes con antecedente de enfermedad previa y con factores de riesgo ³⁴.

Antraciclínicos (doxorrubicina, hidroxirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, bleomicina y dactinomicina)

Dado que el 20 al 50 % de aquellos que presentaban serología positiva (HbsAg y/o HBV core) desarrollaron reactivación de la HBV, se recomienda profilaxis hasta pasado los 6 meses de finalizada la terapéutica ^{34,42}.

En estas poblaciones también se deberán realizar exámenes de Chagas, PPD y coproparasitológico.

Consideraciones generales sobre hepatitis

La reactivación de HBV puede suceder con múltiples quimioterápicos, como el bortezumib ⁴³, seguramente debido a las altas dosis de corticoides con las que se lo asocia. Lo mismo puede ocurrir con la HBV y HCV ante la exposición a alemtuzumab, bleomicina, busulfán, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, decarbazina, doxorrubicina, etopósido, metotrexato, gemcitabina, vinblastina y vincristina ^{29,37}. Por tal motivo se recomienda la indagación serológica antes de iniciar la quimioterapia, independientemente de la enfermedad de base y del régimen indicado. Se deberá vacunar a los pacientes *naïve* y vigilar a los seropositivos.

En caso de HBV, la profilaxis se extenderá por 6 a 12 meses y en caso de reactivación de HCV está indicado iniciar el tratamiento.

El hecho de la reactivación de HBV ante la inmunosupresión se debe a que el ADN covalente cerrado circular (cccDNA)

queda incorporado al núcleo del hepatocito, luego de resolver la infección activa y ante la inmunosupresión, el cccDNA evade el control inmunitario y comienza a replicarse ^{24,29}.

Sabemos que los recursos no son iguales en todos los centros, por lo cual en el caso de pacientes que no reciben rituximab y que van a requerir profilaxis durante alrededor de 6 meses, la lamivudina sería una opción más económica.

En caso de no poder hacer monitoreos frecuentes por falta de medios, la profilaxis universal podría ser una opción.

Bibliografía

1. Aksoy S, Abali H, Kilickap S, Erman M, Kars A. Accelerated hepatitis C virus replication with rituximab treatment in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Clin Lab Haematol.* 2006;28:211-4.
2. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoğlu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:357-65.
3. Arcaini L, Paulli M, Burcheri S, Rossi A, Spina M, Passamonti F, Lucioni M, Motta T, Canzonieri V, Montanari M, Bonoldi E, Gallamini A, Uziel L, Crugnola M, Ramponi A, Montanari F, Pascutto C, Morra E, Lazzarino M. Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: clinical features and prognostic assessment of a rare disease. *Br J Haematol.* 2007;136:301-4.
4. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, Shepherd L, Hines JD, Schiffer CA, Larson RA. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood.* 2005;105:49-53.
5. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, Laubach J, Bawn SD, Gordon LI, Winter JN, Furman RR, Vose JM, Zelenetz AD, Mamtani R, Raisch DW, Dorshimer GW, Rosen ST, Muro K, Gottardi-Littell NR, Talley RL, Sartor O, Green D, Major EO, Bennett CL. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the research on adverse drug events and reports project. *Blood.* 2009;113:4834-40.
6. Celeni O, Ozkurt ZN, Acar K, Rota S, Aki SZ, Yeğin Z-A, Yağci M, Ozenirler S, Sucak GT. Hepatitis B-related events in autologous hematopoietic stem cell transplantation recipients. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1765-71.
7. Chae YS, Sohn SK, Kim JG, Cho YY, Moon JH, Yang DH, Lee JJ, Kim YK, Kim HJ, Shin HJ, Chung JS, Cho GJ. Impact of alemtuzumab as conditioning regimen component on transplantation outcomes in case of CMV-seropositive recipients and donors. *Am J Hematol.* 2008;83:649-53.
8. Chakrabarti S, Mackinnon S, Chopra R, Kottaridis PD, Peggs K, O'Gorman P, Chakraverty R, Marshall T, Osman H, Mahendra P, Craddock C, Waldmann H, Hale G, Fegan CD, Yong K, Goldstone AH, Linch DC, Milligan DW. High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune reconstitution. *Blood.* 2002;99:4357-63.
9. Cheung WI, Lin SY, Leung VKS, Fung KSC, Lam YK, Lo FH, Chau TN. Prospective evaluation of seropositive occult hepatitis B viral infection in lymphoma patients receiving chemotherapy. *Hong Kong Med J.* 2011;17:376-80.
10. Ciesek S, Steinmann E, Iken M, Ott M, Helfritz FA, Wappler I, Manns MP, Wedemeyer H, Pietschmann T. Glucocorticosteroids increase cell entry by hepatitis C virus. *Gastroenterol.* 2010;138:1875-84.

11. Coppola N, Pisaturo M, Guastafierro S, Tonziello G, Sica A, Iodice V, Sagnelli C, Ferrara MG, Sagnelli E. Increased hepatitis C viral load and reactivation of liver disease in HCV RNA-positive patients with onco-haematological disease undergoing chemotherapy. *Dig Liver Dis.* 2012;44:49-54.
12. Cox MC, Aloe-Spiriti MA, Cavalieri E, Alma E, Gigante E, Begini P, Rebecchini C, Delle Fave G, Marignani M. HCV infection, B-cell non-Hodgkin's lymphoma and immunochemotherapy: evidence and open questions. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4:46-53.
13. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2078-85.
14. Faderl S, Coutré S, Byrd JC, Dearden C, Denes A, Dyer MJS, Gregory SA, Gribben JG, Hillmen P, Keating M, Rosen S, Venugopal P, Rai K. The evolving role of alemtuzumab in management of patients with CLL. *Leukemia.* 2005;19:2147-52.
15. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:653-62.
16. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki J-P, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C, Varet B, Troussard X. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:89-94.
17. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang W-S, Wang M-C, Lin SF, Lin TH, Hsiao HH, Young JH, Chang M-C, Liao YM, Li CC, Wu HB, Tien H-F, Chao TY, Liu TW, Cheng AL, Chen PJ. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology.* 2008;47:844-53.
18. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AYH, Leung N, Luk JM, Lie AKW, Kwong YL, Liang R, Lau GKK. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology.* 2006;131:59-68.
19. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. *Am J Med.* 2007;120:1034-41.
20. Laurenti L, Piccioni P, Cattani P, Cingolani A, Efremov D, Chiusolo P, Tarnani M, Fadda G, Sica S, Leone G. Cytomegalovirus reactivation during alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia: incidence and treatment with oral ganciclovir. *Haematologica.* 2004;89:1248-52.
21. Lee IC, Huang YH, Chu CJ, Lee PC, Lin HC, Lee SD. Hepatitis B virus reactivation after 23 months of rituximab-based chemotherapy in an HBsAg-negative, anti-HBs-positive patient with follicular lymphoma. *J Chin Med Assoc.* 2010;73:156-60.
22. Leung C, Tsoi E, Burns G, Sievert W. An argument for the universal prophylaxis of hepatitis B infection in patients receiving rituximab: a 7-year institutional experience of hepatitis screening. *Oncologist.* 2011;16:579-84.
23. Marignani M, Fonzo M di, Begini P, Gigante E, Deli I, Pellicelli AM, Gallina S, Santis E de, Delle Fave G, Cox MC. Les liaisons dangereuses: hepatitis C, rituximab and B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012;3:21-8.
24. Marignani M, Gigante E, Begini P, Marzano A, Fonzo M di, Deli I, Gallina S, Cox MC, Delle Fave G. Patients with hematological malignancies and serological signs of prior resolved hepatitis B. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4:37-45.
25. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, Gribben JG, Baden LR. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis.* 2006;43:16-24.
26. Mastroianni CM, Lichtner M, Citton R, Del Borgo C, Rago A, Martini H, Cimino G, Vullo V. Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3881-7.
27. La Mura V, Renzo A De, Perna F, D'Agostino D, Masarone M, Romano M, Bruno S, Torella R, Persico M. Antiviral therapy after complete response to chemotherapy could be efficacious in HCV-positive non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol.* 2008;49:557-63.
28. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, Wierda W, Huang X, Tarrand J, O'Neal B, Kantarjian H, Keating M. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. *Blood.* 2008;111:1816-9.
29. Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res.* 2012;42:627-36.
30. Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, Kuo CY. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol.* 2010;89:255-62.
31. Peleg AY, Husain S, Kwak EJ, Silveira FP, Ndirangu M, Tran J, Shutt KA, Shapiro R, Thai N, Abu-Elmagd K, McCurry KR, Marcos A, Paterson DL. Opportunistic infections in 547 organ transplant recipients receiving alemtuzumab, a humanized monoclonal CD-52 antibody. *Clin Infect Dis.* 2007;44:204-12.
32. Rafailidis PI, Kakisi OK, Vardakas K, Falagas ME. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer.* 2007;109:2182-9.
33. Saketkoo LA, Espinoza LR. Impact of biologic agents on infectious diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20:931-61.
34. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, Kahl C, Kern W, Kiehl M, Massenkeil G, Penack O, Schiel X, Schuettrumpf S, Ullmann AJ, Cornely OA. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2006;17:1051-9.
35. Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, Konishi I, Matsuura K, Tokumoto Y, Matsuura B, Kajiura T, Masumoto T, Horiike N, Onji M. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Int Med.* 2006;45:721-4.
36. Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF, Miles Prince H, Slavin MA. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Br J Haematol.* 2006;132:3-12.
37. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:156-66.
38. Toshikuni N, Maeda T, Ueda Y. Do hepatitis C Virus genotypes influence liver dysfunction following rituximab-containing regimens in patients with diffuse large B cell lymphoma? *Acta Haematol.* 2012;127:178-81.
39. Venhuizen AC, Hustinx WNM, Houte A-J Van, Veth G, Griend R Van der. Three cases of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) during first-line treatment with rituximab in combination with CHOP-14 for aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.* 2008;80:275-6.
40. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Dreyling M, Ghielmini M, Hsu Schmitz S-F, Cohen A, Shpilberg O. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:248-55.
41. Wong VWS, Wong GLH, Yiu KKL, Chim AML, Chu SHT, Chan HY, Sung JY, Chan HLY. Entecavir treatment in patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis. *Br J Hepatol.* 2011;54:236-42.

42. Yeo W, Chan PKS, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KIK, Chan ATC, Mok TSK, Lee JJ, Leung TWT, Zhong S, Johnson PJ. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:927-34.
43. Yeo W, Chan TC, Leung NWY, Lam WY, Mo FKF, Chu MT, Chan HLY, Hui EP, Lei KIK, Mok TSK, Chan PKS. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol.* 2009;27:605-11.

27. Inmunización del paciente oncohematológico adulto

Claudia Salgueira y María Cecilia Dignani

Fundamento

En las últimas décadas, la terapia del cáncer ha cambiado sustancialmente y se han incorporado nuevos tipos de drogas. Los pacientes con cáncer o una enfermedad oncohematológica tienen una mortalidad y morbilidad incrementada frente a algunas infecciones, que pueden ser prevenidas a través de la vacunación, como la influenza y las infecciones invasivas por neumococo.

La respuesta a la inmunización es menor comparada con la de la población general, por lo que es fundamental vacunar al grupo familiar, a los contactos cercanos y al personal de la salud, particularmente contra influenza en forma anual, y en quienes son susceptibles considerar varicela, sarampión y hepatitis A y B^{5,21}.

Las recomendaciones están basadas principalmente en datos de seguridad y conocimiento sobre la respuesta inmunitaria que generan las diferentes vacunas¹⁷.

Principios generales

- En general, todas las vacunas inactivadas, si están indicadas, deberían administrarse por lo menos 14 días antes del inicio de la quimioterapia; radioterapia o esple-

nectomía, y desde 1-3 meses después de completar la quimioterapia (tabla 1) en el caso de enfermedad oncohematológica, incluyendo leucemia y enfermedades mieloproliferativas¹¹.

- Las vacunas inactivadas no constituyen un problema para su administración. El único riesgo de administrarlas durante la inmunosupresión es que pueden ser menos inmunogénicas.
- El período de inmunosupresión, una vez finalizada la quimioterapia, puede extenderse de 3 meses a 2 años, dependiendo del tipo de enfermedad oncohematológica y de las drogas recibidas. Esta situación constituye un punto importante que es preciso tener en cuenta, ya que se deben evitar las vacunas a gérmenes vivos atenuadas durante el período de inmunosupresión por el riesgo de desarrollar enfermedad asociada a la vacuna.
- No es necesaria la revacunación luego de la quimioterapia si el paciente recibió las vacunas 14 días antes de iniciar la misma¹¹.
- Los pacientes con linfoma o leucemia linfática crónica (LLC) que reciben rituximab como parte del esquema de quimioterapia pueden tener deterioro de la respuesta humoral para la vacunación durante 6 meses después de la terapia^{16,25}.

Tabla 1 Inmunización recomendada en el adulto con enfermedad oncohematológica

Vacunas inactivadas	Tiempo de administración en relación a la QT	Comentario
Influenza	≥ 14 días antes de iniciar la QT o 4 semanas luego de finalizada	
Neumococo	≥ 4 semanas antes de iniciar la QT o 3 meses luego de finalizada	Véase texto
dT (doble adultos)		dT cada 10 años. Reemplazar una dosis de dT por dTap
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b		Considerar en asplenia anatómica y linfoma. 1 dosis
Meningococo		Cuadrivalente conjugada Considerar en asplenia anatómica y linfoma. Dos dosis separadas por 2 meses y refuerzo cada 5 años, si el riesgo persiste
Polio (Salk)		No está indicada rutinariamente
Hepatitis A		Si es susceptible y nunca fue vacunado
Hepatitis B ¹⁰	≥ 14 días antes de iniciar la QT o 3 meses luego de finalizada	

Vacunas a gérmenes inactivados

Influenza trivalente

La influenza tiene una alta morbilidad y mortalidad en esta población (11-33 %).

El *Advisory Committee on Immunization Practice* (ACIP) recomienda la inmunización anual frente a influenza. Aún cuando la respuesta a la vacuna sea subóptima, esta población tiene un alto riesgo de complicaciones relacionadas con la infección por virus influenza y necesita ser protegida por la vacuna. Es importante considerar el momento más adecuado para la vacunación, es decir, el que se asocie con una mayor respuesta inmunológica^{1-3,5,15,19}.

No hay diferencia significativa de seroconversión al comparar una *versus* dos dosis⁸. La respuesta puede ser mejor si se administra 2 semanas antes de iniciar la quimioterapia o entre ciclos (> 7 días desde el último ciclo). Si se administró durante el ciclo de quimioterapia o menos de 2 semanas antes de iniciar aquella, se recomienda revacunar transcurridos 3 meses de finalizado el tratamiento quimioterápico. No está recomendada su administración durante los períodos de intensa quimioterapia, como puede suceder en pacientes con leucemia aguda^{3,4,18,19}.

Neumococo

Es una causa importante de enfermedad en inmunocomprometidos, especialmente en los pacientes con linfoma o mieloma múltiple, quienes tienen un riesgo incrementado de presentar infecciones graves por neumococo⁷.

Están disponibles en nuestro país dos vacunas para la población adulta: la 23-valente polisacárida (VPN23V) y la 13-valente conjugada (VCN13V). Según estudios epidemiológicos realizados en Argentina por grupos del Instituto Malbrán, OPS, SIREVA, y por infectólogos de nuestra Sociedad, que en los últimos 10 años analizaron más de 400 cepas de neumococo aisladas de enfermedades invasivas en mayores de 15 años, la cobertura ofrecida es 75 % y 90 % para la VCN13V y la VPN23V, respectivamente.

La VCN13V es más inmunogénica que la VPN23V y genera mayor inmunogenicidad en algunos de los serotipos en común (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19 A, 19F, 23F); además, agrega un serotipo adicional (6A). También causa una mejor respuesta de anticuerpos frente a dosis subsecuentes. La mejor respuesta de anticuerpos opsono-fagocíticos se obtiene al administrar en primer término la VCN13V y después de un intervalo no inferior a 8 semanas, la VPN23V⁶.

Esquemas de vacunación contra neumococo⁶

A- *Sin vacunación previa contra neumococo*: una dosis de VCN13V seguida de VPN23V (con un intervalo mínimo de administración entre ambas vacunas de 8 semanas).

B- *Previamente vacunados con VPN23V (≥ 1 dosis)*: una dosis de VCN13V después de al menos un año de la administración de VPN23V.

En ambos casos revacunar con VPN23V, administrar 5 años después de la primera dosis de VPN23V.

Tétanos-difteria-pertussis

Se conoce poco acerca de la respuesta en los pacientes con cáncer, si bien en los niños que reciben quimioterapia de mantenimiento, la respuesta es similar al individuo sano²². En los pacientes que reciben quimioterapia se observa una disminución de los niveles protectivos de anticuerpos para difteria y pertussis. Sin embargo, la revacunación 3-5 meses luego de finalizada la medicación inmunosupresora produjo niveles de anticuerpos tan altos como los anteriores a aquella²⁰.

Considerar la administración de un refuerzo frente a tétanos y difteria en el paciente adulto con cáncer. El adulto que no ha sido vacunado con el componente pertussis acelular debe recibir una vacuna que contenga dicho componente, triple bacteriana acelular (Tdap), idealmente antes del inicio de la quimioterapia, y no durante los ciclos de intensa inmunosupresión.

Polio

No está indicada como rutina. En caso de requerirlo, debe administrarse vacuna inactivada, ya que la vacuna Sabin oral puede inducir parálisis por virus vaccinal en el paciente inmunocomprometido^{1,4,16,17}.

Virus del papiloma humano (*Human papillomavirus* [HPV])

Es una de las causas más frecuentes de infección de transmisión sexual en el mundo. Se estima que aproximadamente el 50 % de los hombres y de las mujeres sexualmente activos contraerán la infección en algún momento de su vida. Es una vacuna segura y eficaz en individuos inmunocompetentes. Los pacientes inmunocomprometidos tienen un riesgo aumentado de complicaciones relacionadas con la infección por virus papiloma¹⁴.

No hay datos respecto de la inmunogenicidad en inmunocomprometidos. Puede considerarse su uso por no ser a gérmenes vivos. La indicación es la misma que para la población general^{5,16,17}.

Vacunas a gérmenes vivos atenuados

Las vacunas a gérmenes vivos atenuados poseen un riesgo significativo de efectos adversos en inmunocomprometidos. En general, no deben ser administradas hasta 3 meses luego de completar el último ciclo de quimioterapia^{1,5,16}. Considerando que algunas drogas se asocian a una inmunosupresión que va más allá de los 3 meses luego de su suspensión, se aconseja consultar a un infectólogo antes de recibir este tipo de vacunas.

Sarampión

El sarampión tiene una elevada mortalidad en los pacientes con cáncer. La vacunación frente a sarampión no debe realizarse durante la quimioterapia ni durante los períodos de mayor inmunosupresión. En caso de que haya una situación epidemiológica de alto riesgo, se evaluaría su aplicación bajo estricto seguimiento^{1,13}.

Varicela

La vacuna es eficaz y segura en niños con leucemia en remisión⁹. Se puede considerar la vacunación en quienes no tienen evidencia de inmunidad contra varicela, en pacientes con linfoma, leucemia u otra enfermedad maligna en remisión, si no ha recibido quimioterapia por 3 meses^{4,9,12}.

La vacunación contra herpes zóster a virus vivos no está disponible en nuestro país, y tampoco está recomendada en inmunocomprometidos^{16,24}.

Convivientes^{1,5,11,16}

Vacunas recomendadas

Se recomienda enérgicamente la inmunización de los convivientes y del personal de la salud susceptible que trabaja con pacientes oncohematológicos, con la finalidad de minimizar la potencial exposición, protegiendo a las personas de su entorno para que no se enfermen y, por lo tanto, no contagien al paciente. Las vacunas recomendadas son las siguientes:

- a) Influenza (anualmente)
- b) Hepatitis A
- c) Sarampión
- d) Varicela
- e) Hepatitis B

Vacunas contraindicadas

Vacuna oral contra la polio (Sabin oral)

Los convivientes no pueden recibir la vacuna oral contra la polio (Sabin oral) por el riesgo de transmisión del virus vaccinal al enfermo oncohematológico, con riesgo de producir parálisis por dicho virus. El virus vaccinal se elimina en la materia fecal de los vacunados principalmente durante las primeras 4-6 semanas posvacunación. Para minimizar el riesgo de transmisión, se recomienda evitar el contacto del paciente inmunocomprometido con saliva y materia fecal de los vacunados, y enfatizar la correcta higiene de manos del paciente inmunocomprometido luego de tener contacto con materia fecal del conviviente vacunado recientemente.

Vacuna que puede aplicarse con precaución

Vacuna oral contra rotavirus

La vacuna contra rotavirus es a virus vivos. Si bien no se ha evaluado la transmisión del virus rotavirus vaccinal a pacientes inmunocomprometidos, existe riesgo de potencial transmisión dada la eliminación en materia fecal posvacunación.

La excreción viral en materia fecal es de alrededor de 15 días con la vacuna Rotateq® y de 30 días con la vacuna Rotarix®. En el caso de que un conviviente pediátrico deba ser vacunado contra rotavirus considerando la importancia de prevenir esta infección en menores de 1 año, se recomienda minimizar el riesgo potencial de transmisión del virus vaccinal al inmunocomprometido reforzando la higiene de manos luego de tener contacto con materia fecal del conviviente que fue vacunado en las últimas 4 semanas.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Immunocompromised children. En: Pickering LK, editor. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th edition. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2012, p. 74.
2. Beck CR, Mc-Kenzie BC, Hashim AB, Harris RC. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. Clin Infect Dis. 2012;206:1250-8.
3. Brydak LB, Calbecka M. Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders. Leuk Lymphoma. 1999;32:369-74.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza (flu). Additional information about vaccination of specific populations. Influenza prevention and control recommendations. December 15, 2011.
5. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR. 2011;60:1-64.
6. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the advisory committee on immunization practice (ACIP). MMWR. 2012;61:816-9.
7. Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Bjorkholm. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. Vaccine. 2006;24:75-81.
8. Cheuk DK, Chiang AK, Lee TL, Chan GC, Ha SY. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(3):CD006505.
9. Gershon A, Steinberg S. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. N Engl J Med. 1989;320:892-7.
10. Guerrini GM, Mykietiuik AM, Calmaggi A, Marcuzzo G, Oldani M, Dignani MC. Performance of double dose schedule of hepatitis B vaccination in oncohematological patients. 39th ICAAC 1999, Resumen 1632. San Francisco, California, EE.UU.
11. Issa NC, Baden LR. Current issues in vaccines for adult patients with hematologic malignancies. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10:1447-54.
12. Javed S, Javed SA, Tying SK. Varicella vaccine. Curr Opin Infect Dis. 2012;25:135-40.
13. Kaplan L, Daum R, Smaron M, Mc Carthy C. Severe measles in immunocompromised patients. JAMA. 1992;267:1237-41.
14. Klosky JL, Gamble HL, Spunt SL, Randolph ME, Green DM, Hudson MM. Human papillomavirus vaccination in survivors of childhood cancer. Cancer. 2009;115:5627-36.
15. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. Lancet Infect Dis. 2009;9:493-504.
16. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. Clin Microbiol Infect. 2012;18:93-9.
17. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine a randomized study. Br J Haematol. 2005;130:96-8.
18. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007;56:1-24.
19. Mazza JJ, Yale SH, Arrowood JR, Reynolds CE, Glurich I, Chyou PH, Linnerman JG, Reed KO. Efficacy of the influenza vaccine

- in patients with malignant lymphoma. Clin Med Res. 2005;3: 214-20.
20. Mortarini M, De Vedia L, Lista N, Rollet R, Prieto R, Cisneros J, Erdoiz J. Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*: características clínicas, distribución de serotipos y evolución en pacientes adultos. XI Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) 2011. Resumen 28896. Mar del Plata, Argentina.
 21. Reinhard D, Houliara K, Pekrun A, Lakomek M, Krone B. Impact of conventional chemotherapy on level of antibodies against vaccine preventable diseases in children treated for cancer. Scan J Infect Dis. 2003;35:851-7.
 22. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt S, Nougat M, Anderson H, Mutton K, Zambon M, Scarffe JH. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumonia* and *Hemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. Br J Cancer. 2000;82:1261-5.
 23. Van der Does- Van der Berg A, Hermans J, Nagel J, Van Steenis G. Immunity to diphtheria, pertussis, tetanus, and poliomyelitis in children with acute lymphocytic leukemia after cessation of chemotherapy. Pediatrics. 1981;67:222-9.
 24. Weaver BA. Update on the advisory committee on immunization practice's recommendations for use of herpes zoster vaccine. J Am Osteopath Assoc. 2011;111 Supl 6:S31-3.
 25. Yri OE, Torfoss D, Hugnes O, Tierens A, Waalen K, Nordøy T, Dudman K, Kilander A, Fahl Wader K, Bjørn Østenstad, Ekanger R, Meyer Peter, Kolstad A. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within months after treatment. Blood. 2011;118:6769-71.

28. Vacunas en niños con cáncer

Carolina Epelbaum

Consideraciones generales

La vacunación de los niños inmunocomprometidos es un aspecto fundamental de esta compleja patología, y es muy importante el adecuado empleo de esta herramienta preventiva, ya que puede modificar en gran medida la morbi-mortalidad de estos pacientes.

- La vacunación en pacientes inmunocomprometidos debe ser individualizada
- Es fundamental la elección del momento óptimo de administración
- Deben evitarse aquellas que contienen microorganismos vivos
- Considerar vacunas adicionales según la predisposición
- Muchas veces es necesario realizar un monitoreo de la respuesta
- Vacunación de los convivientes⁸

Específicamente en pacientes con cáncer, debe tenerse en cuenta:

- Que los tratamientos quimioterápicos y trasplantes alteran la inmunidad humoral previa otorgada por infecciones y vacunas
- Que existe una alta frecuencia y gravedad de las infecciones en estos pacientes
- Que la respuesta a las vacunas puede ser subóptima, por lo cual debe evaluarse el momento más adecuado para su aplicación²

La mayoría de los niños en el momento del diagnóstico de cáncer presentan función inmunitaria conservada, con concentración total de inmunoglobulinas normal y niveles adecuados de Ac específicos frente a Ag vacunales. En general, los pacientes que han recibido las vacunas antes del comienzo del cáncer muestran una correcta inmunidad, excepto los pacientes con linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt y sarcomas, que presentan linfopenia significativa, además de alteración de los linfocitos T de manera precoz.

El inicio de la quimioterapia conlleva una rápida alteración del sistema inmunitario. La quimioterapia limita la capacidad de mantener los títulos de Ac protectores, así como de responder a vacunas administradas durante el tratamiento. También son más frecuentes las reacciones adversas a vacunas que contienen virus vivos atenuados. Los linfocitos B suelen volver a cifras normales después de 3 meses de terminar la quimioterapia, mientras que los linfocitos T y las cifras totales de inmunoglobulinas tardan más tiempo en normalizarse⁸.

En general, *las vacunas vivas atenuadas* (polio oral, triple viral, varicela, fiebre amarilla, rotavirus, fiebre tifoidea oral, cólera oral y BCG) *están contraindicadas en pacientes con cáncer*.

Las vacunas con microorganismos *muertos o inactivados* (polio inactivada, hepatitis A y B, coqueluche, gripe, rabia, fiebre tifoidea parenteral), *polisacáridas o conjugadas* (*Haemophilus influenzae* tipo b, meningococo, neumococo) y *toxoides* (tétanos, difteria) pueden ser administradas sin riesgo, aunque es esperable una respuesta subóptima según el grado de inmunodepresión, y puede presentarse una pérdida temprana de anticuerpos circulantes.

En los pacientes en los que se prevé una inmunodepresión, debe completarse el calendario de vacunas con anterioridad, considerando que las vacunas con microorganismos vivos deben administrarse al menos un mes antes de comenzar la inmunosupresión.

La cobertura vacunal no se reduce a los pacientes con cáncer, sino también a los convivientes y al personal de salud que les brinda atención. Deben conocer su susceptibilidad a varicela y si no tienen antecedente de enfermedad o anticuerpos, vacunarse; deben además recibir antigripal anual y, en caso de corresponder, poliovirus inactivada. El resto de las vacunas pueden administrarse sin ninguna particularidad⁷.

Consideraciones especiales

Vacuna antigripal en niños con cáncer

La gripe es una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad en niños oncológicos y muchas veces requiere internaciones e interrupciones de tratamientos oncológicos.

La vacuna, si bien no es altamente inmunogénica (sobre todo, en leucemias y linfomas), tiene potencial eficacia y buen perfil de seguridad, por lo cual su administración rutinaria a pacientes y convivientes está recomendada anualmente en otoño, a partir de los 6 meses de vida^{3,4,11}.

Idealmente la aplicación debería ser luego de 3 a 4 semanas de la quimioterapia y con polimorfonucleares y linfocitos >1000 para obtener mejor respuesta¹².

Vacuna antivariela en niños con cáncer

La varicela es una enfermedad de alta transmisibilidad, con la particularidad de tener en huéspedes inmunocomprometidos un 30 % de riesgo de diseminación, lo que trae aparejada una mortalidad del 7 al 20 %, según las series.

La eficacia y seguridad de la vacuna contra varicela, en general contraindicada en pacientes inmunocomprometidos por poseer virus vivos atenuados, se estudia desde hace varios años en niños con leucemia linfoblástica aguda. Tal como publicó Arbeter en 1990, la vacuna ha demostrado ser segura y su inmunidad efectiva para evitar o modificar la varicela, también se evidenció menor incidencia de herpes zóster que en niños no vacunados^{1,5,6} (4 % vs. 10-20 %).

En la generalidad, esta vacuna no debe utilizarse en pacientes que reciben tratamiento citostático, salvo niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA), cumpliendo con las siguientes condiciones:

- remisión en los últimos 12 meses
- sin antecedentes de haber padecido varicela
- más de 700 linfocitos y más de 100 000 plaquetas el día previo a la administración de la vacuna
- quimioterapia de mantenimiento suspendida una semana antes y una semana después
- que no estén bajo tratamiento radioterápico

En ese caso, se recomiendan dos dosis de vacuna separadas por 3 meses.

En el resto de los niños con enfermedades oncológicas, las demás vacunas a virus vivos, en general, y la vacuna antivaricela, en particular, no deberían administrarse durante el tratamiento quimioterápico¹².

Vacunas de indicación poco frecuente

- *Rabia*: ante un accidente de riesgo, deben recibir vacuna inactivada (se desconoce el grado de protección que otorga) y gammaglobulina antirrábica
- *Cólera inactivada*: puede ser administrada
- *Tifoidea inactivada*: puede ser administrada
- *Fiebre amarilla*: contraindicada en huéspedes inmunocomprometidos¹³

Revacunación en niños con cáncer

Los tratamientos intensivos de las enfermedades oncológicas en la infancia han aumentado la sobrevida y potencial cura de gran proporción de pacientes. Secundariamente a la enfermedad de base o por los tratamientos instaurados, se produce una pérdida de los anticuerpos protectores en distinto grado según el tipo de vacuna, y tras finalizar el tratamiento no se produce un aumento espontáneo, de

modo que persisten a títulos menores que en niños sanos, y muchas veces, no protectores.

Si antes del comienzo del tratamiento el esquema oficial se encontraba incompleto, debe completarse; caso contrario, debe aplicarse un refuerzo con una única dosis tras finalizar la quimioterapia, como se detalla en la tabla 1.

Existe controversia en la bibliografía acerca del momento más oportuno para revacunar, pero teniendo en cuenta que el estado de inmunodeficiencia persiste durante meses tras finalizar el tratamiento quimioterápico, deberían esperarse al menos 3 meses para vacunas inactivadas y 6 meses para vacunas a virus vivos atenuados^{8,9}.

Vacunas en convivientes de niños con cáncer

Los convivientes de pacientes oncológicos tienen *contraindicada* la vacuna antipoliomielítica oral (Sabin), por lo que deben recibir polio inactivada (Salk o combinaciones). En caso de vacunación inadvertida de un conviviente, se recomienda el aislamiento durante al menos 2 semanas.

Debe tenerse *precaución* ante la administración de vacuna contra rotavirus a menores convivientes, se deben extremar las medidas de higiene debido a que se trata de una vacuna que contiene virus vivos, que se eliminan durante semanas por materia fecal.

Se recomienda tener *esquemas completos* con triple viral, triple bacteriana (DTPa en adultos), hepatitis A, varicela en individuos susceptibles, así como la administración anual de vacuna antigripal a todos los convivientes mayores de 6 meses^{8,10,12}.

Vacunación del equipo de salud que asiste a pacientes con cáncer

- Doble bacteriana: esquema completo y refuerzo cada 10 años (idealmente, una dosis de triple bacteriana acelular).
- Triple viral: dos dosis

Tabla 1 Esquema de vacunación propuesto para niños con cáncer

Vacuna	Esquema previo incompleto	Esquema previo completo
SRP	2 dosis separadas por 3 meses tras 6 meses sin QT	1 refuerzo tras 6 meses de finalizar la QT
Varicela	2 dosis en leucemia en remisión con QT suspendida la semana previa y posterior	1 refuerzo con iguales condiciones a SRP
DT	Esquema completo 3 meses pos-QT	1 refuerzo tras 3 meses sin QT
Pertussis	Esquema completo 3 meses pos-QT	1 refuerzo tras 3 meses sin QT
Polio	Esquema completo 3 meses pos-QT	1 refuerzo tras 3 meses sin QT
Hib	Esquema completo 3 meses pos-QT	1 refuerzo tras 3 meses sin QT
Neumococo	Esquema completo 3 meses pos-QT	1 refuerzo tras 3 meses sin QT
Meningococo	Esquema completo 3 meses pos-QT	1 refuerzo tras 3 meses sin QT
Influenza A	2 dosis en < de 9 años	Anual
Hepatitis A	2 dosis separadas por 6 meses	1 dosis
Hepatitis B	Esquema completo	2 dosis separadas por 6 meses

- Varicela: antecedente de enfermedad, constancia serológica o vacuna
- Hepatitis B: esquema completo con control de anticuerpos
- Hepatitis A
- Antigripal: anual^{8,10,12}

Bibliografía

1. Arbeter A, Granowetter L, Starr S, Lange B, Wimmer R, Plotkin S. Immunization of children with acute lymphoblastic leukemia with live attenuated varicella vaccine without complete suspension of chemotherapy. *Pediatrics*. 1990;85:338-44.
2. Bate J, Patel S, Chisholm J, Heath P. Immunization practices of paediatric oncology and shared care oncology consultants: a United Kingdom survey. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:941-6.
3. Bate J, Yung C, Hoschler K, Sheasby L, Morden J, Taj M, Heath P, Miller E. Immunogenicity of pandemic (H1N1) 2009 vaccine in children with cancer in the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 2010;51:e95-e104.
4. Boehmer L, Wafar S, Govindan R. Influenza vaccination in patients with cancer: an overview. *Oncology*. 2010;24:1167-70.
5. Emir S, Buyukpamkcu M, Koseoglu H, Hascelik G, Akyuz C, Kutluk T, Varan A. Varicella vaccination in children with lymphoma and solid tumours. *Postgrad Med J*. 2006;82:760-2.
6. Leung T, Li C, Hung E, Chan P, Mo C, Wong R, Chik K. Immunogenicity of a two-dose regime of varicella vaccine in children with cancers. *Eur J Haematol*. 2004;72:353-7.
7. Lopez Almaraz R, León Quintana C, Montesdeoca A, Rodríguez L. Vacunación en el niño con cáncer. *BSCP Can Ped*. 2004;28:107-18.
8. Mellado Peña M, Moreno Perez D, Ruiz Contreras J, Hernandez Sampelayo Matos T, Navarro Gómez M. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación de inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:413.e1-22.
9. Patel S, Ortin M, Cohen B, Borrow R, Irving D, Sheldon J, Heath P. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis*. 2007;44:635-42.
10. Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. *Vaccines*. 4th edition. Madrid, Elsevier, Inc, 2004, p. 155-68.
11. Pollyea D, Brown J, Horning S. Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol*. 2010;28:2481-90.
12. Red Book 2009. Report of the Committee of Infectious Diseases American Academy of Pediatrics, p. 68-87.
13. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Infectología: Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108:e47-e70.

Agradecimientos

A la Dra Marta Giovanakis por su colaboración con la revisión del documento. A la Fundación OSDE por proveer el auditorio y a los laboratorios Gador y MSD por colaborar en la realización de la reunión del Consenso. Los laboratorios Gador, MSD, Pfizer y Raffo financiaron la publicación de este suplemento.

ANEXO. Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Infectología

Presidente:

Dr. Gustavo Lopardo (CABA)

Vicepresidente:

Dra. Liliana Calanni (Neuquén)

Secretario:

Dra. Carla Vizzotti (CABA)

Prosecretario:

Dr. Ricardo Teijeiro (CABA)

Secretario de Actas:

Dra. Lucia Daciuk (Bs. As.)

Tesorero:

Dr. Omar Sued (CABA)

Protesorero:

Dr. Lautaro De Vedia (CABA)

1.º Vocal Titular:

Laura Barcán (CABA)

2.º Vocal Titular:

Dra. Cristina Miglioranza (Mar Del Plata)

3.º Vocal Titular:

Dr. Esteban Nannini (Rosario)

4.º Vocal Titular:

Dr. Jorge Contarelli (La Plata)

1.º Vocal Suplente:

Dra. Teresita Puentes (CABA)

2.º Vocal Suplente:

Dr. Gustavo Costilla Campero (Tucumán)

3.º Vocal Suplente:

Dr. Enrique Raimondo (Río Negro)

4.º Vocal Suplente:

Dra. Andrea Vila (Mendoza)

Revisores de Cuentas:

Dr. Waldo Belloso (CABA)

Dr. Angel Minguez (Córdoba)

Página Web Administración de contenidos:

Dr. Javier E. Desse

Secretaria Administrativa:

Srta. Alejandra Sayago

Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido

Coordinadora:

Dra. Patricia E. Costantini

Secretaria:

Dra. Alejandra Valledor

Integrantes:

Dr. Javier Afeltra

Dr. Anibal Calmaggi

Dr. José A. Cozzi

Dra. Daniela D' Alessandro

Dra. María Cecilia Dignani

Dra. Carolina Epelbaum

Dra. Graciela Guerrini

Dr. Fabián Herrera

Dra. Rosana Jordán

Dr. Santiago López Papucci

Dra. María Andrea Mónaco

Dra. Andrea Mora

Dra. Andrea Nenna

Dra. Silvina Neyro

Dra. Inés Roccia Rossi

Dra. Claudia Salgueira

Autores y revisores del documento

Javier Afeltra

Departamento de Micología

Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

javierafeltra@gmail.com

Anibal Calmaggi

Servicio de Infectología

Hospital Interzonal General de Agudos

Prof. Dr. R. Rossi

La Plata, Buenos Aires

acalmaggi@gmail.com

Patricia E. Costantini (autor responsable)

División Infectología

Instituto de Oncología Angel H. Roffo

Universidad de Buenos Aires

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

patricocostantini@hotmail.com

011-5347-1078

José A. Cozzi

Centro de Trasplante de Médula Ósea de Rosario

(CETRAMOR)

Rosario, Santa Fe

joseacozzi@hotmail.com

Daniela C. D' Alessandro

Servicio de Infectología Hospital General de

Agudos Donación

Francisco Santojanni

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

daledani2000@yahoo.com

María Cecilia Dignani

Fundación Centro de Estudios Infectológicos

(FUNCEI)

Registro Micosis Invasoras (REMIIN)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

dignanicecilia@gmail.com

Carolina Epelbaum

Servicio de Control Epidemiológico e Infectología

Hospital de Pediatría Dr. J. P. Garrahan

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

carolinaepelbaum@yahoo.com

Graciela Guerrini

Servicio de Infectología

Hospital Interzonal General de Agudos

Prof. Dr. R. Rossi

La Plata, Buenos Aires

gramaria.guerrini@gmail.com

Fabián Herrera

Sección Infectología

Centro de Educación Médica e Investigaciones

Clínicas (CEMIC)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

fabian1961@gmail.com

Rosana Jordán

Servicio de Infectología

Hospital Británico de Buenos Aires

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

rosanajordan61@gmail.com

Santiago López Papucci

Servicio de Infectología

Hospital de Niños Víctor J. Vilela

Rosario, Santa Fe

slopezpapucci@yahoo.com.ar

María Andrea Mónaco

Sanatorio Anchorena

Hospital General de Niños

Pedro de Elizalde

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

monaco_rodriguez@yahoo.com.ar

Andrea Mora

FLENI y Unidad de Trasplante Medula Ósea IADT

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

camora@intramed.net

Andrea Nenna

Sección Infectología

Hospital Municipal de Oncología María Curie

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

andrea_nenna@yahoo.com.ar

Silvina Neyro

Servicio de Infectología

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

silvinaneyro@hotmail.com

Inés Roccia Rossi

Servicio de Infectología

Hospital Interzonal General de Agudos Gral.

San Martín

La Plata, Buenos Aires

ainesines@hotmail.com

Claudia Salgueira

Servicio de Infectología y Control de Infecciones

Sanatorio de la Trinidad Mitre y Sanatorio

Anchorena

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

clausalgueira@yahoo.com

Alejandra Valledor

Hospital Italiano de Buenos Aires

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

alejandra.valledor@gmail.com

Autores colaboradores

Santiago Rossi

Centro de Diagnóstico Dr. Enrique Rossi

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

santirossi@cdrossi.com

Cristina Videla

Laboratorio de Virología Clínica, Departamento

de Análisis Clínicos

Hospital Universitario CEMIC

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

cvidela@cemic.edu.ar

Roxana G. Vitale

Departamento de Micología

Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía

y CONICET

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

rvitale@conicet.gov.ar