

Guía OncoSur de

INFECCIONES

en pacientes con **tumor**
de **órgano sólido**

Guía OncoSur de
INFECCIONES
en pacientes con **tumor**
de **órgano sólido**

Fundación
OncoSur



<http://www.oncosur.org>
e-mail: info@oncosur.org
Teléfono: 91 560 82 27

© Copyright 2021. Fundación OncoSur.
© Copyright 2021. Arán Ediciones, S.L.



Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid
e-mail: libros@grupoaran.com
<http://www.grupoaran.com>

Reservados todos los derechos.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro
es responsabilidad exclusiva de los autores.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN: 978-84-18987-18-2

PARTICIPANTES

Coordinadores de la guía

Dra. Carmen Díaz Pedroche

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Manuel Lizasoain Hernández

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Ana López Martín

Servicio de Oncología. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Autores

Dra. M.^a Pilar Arrazola Martínez

Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. José Ramón Barberá Farré

Servicio de Medicina Interna. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

Dr. Carlos Barros Aguado

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

Dra. Sara Cerezo González

Servicio de Oncología. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

Dra. Laura Corbella Vázquez

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid

Dr. Santos Enrech Francés

Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

Dra. Carmen Díaz Pedroche

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Paula Espinosa Olarte

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Gema Flox Benítez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Dr. Gonzalo García González

Servicio de Oncología. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

Dr. Carlos Gómez Martín

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Jesús González Olmedo

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

Dra. Pilar Hernández-Jiménez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Juan María Herrero Martínez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dr. Sergio Hoyos Simón

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Dr. Diego D. Jara Casas

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Elisabeth Jiménez Aguilar

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Áxel Legua Caparachini

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Dr. Manuel Lizasoain Hernández

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Flora López López

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Ana López Martín

Servicio de Oncología. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Dr. Francisco López Medrano

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Alfonso Monereo Alonso

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

Dr. Iván Navas Clemente

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

Dra. Irene Otero Blas

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Dra. Diana Paredes Ruiz

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Adriana C. Rosero Rodríguez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

Dra. María Ruiz-Ruigómez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Ana Sánchez de Torre

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Francisco Javier Teigell Muñoz

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

Presidente de la Fundación OncoSur

Dr. Luis Gonzaga Paz-Ares Rodríguez

Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Coordinadora de Docencia de la Fundación OncoSur

Dra. Lara Iglesias Docampo

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Coordinador Científico de las guías OncoSur

Dr. Santiago Ponce Aix

Servicio de Oncología Médica. Instituto Gustave Roussy. Villejuif, Francia

Directora Técnica de las guías OncoSur

Dña. María Eugenia López Muñoz

Licenciada en Sociología y en Ciencias del Trabajo. Fundación OncoSur. Madrid

ÍNDICE

1. Valoración previa a la quimioterapia y tratamiento específico en pacientes con tumor de órgano sólido	9
Valoración inicial del paciente oncológico	9
Evaluación del riesgo asociado al tratamiento	13
Consideraciones especiales	13
Puntos clave de la evaluación previa al inicio de un tratamiento sistémico	15
2. Aproximación al paciente con sospecha de infección y tumor de órgano sólido	17
Introducción	17
Etiología	17
Inmunodeficiencia múltiple, cambiante y predictiva de infección	17
Aproximación diagnóstica	19
Diagnóstico diferencial	22
Estadificación del riesgo y tratamiento antibiótico empírico	22
3. Neutropenia febril en pacientes con tumor de órgano sólido	25
Introducción	25
Etiología	25
Manejo inicial y estratificación del riesgo	26
Manejo terapéutico: neutropenia febril de bajo riesgo	27
Manejo terapéutico: neutropenia febril de alto riesgo	29
Aspectos prácticos: aislamiento y utilización de factores estimulantes de colonias	30
4. Neumonía en el paciente con tumor de órgano sólido	33
Diagnóstico de neumonía	33
Aproximación diagnóstico-terapéutica	33
5. Infección urinaria en pacientes con tumor de órgano sólido	41
Introducción	41
Diagnóstico	41
Tratamiento	42
Profilaxis	46

6. Infección de partes blandas en pacientes con tumor de órgano sólido	47
Introducción.....	47
Infecciones superficiales.....	47
Infecciones del tejido celular subcutáneo.....	50
Infecciones profundas.....	51
Tratamiento antibiótico.....	52
7. Infección intraabdominal y diarrea aguda en pacientes con tumor de órgano sólido	55
Infecciones intraabdominales	55
Diarrea aguda.....	57
8. Infección del sistema nervioso central en pacientes con tumor de órgano sólido	63
Introducción	63
Aproximación diagnóstica ante la sospecha de infección del SNC.....	63
Aproximación terapéutica ante una infección del SNC en un paciente oncológico...	66
9. Infección del catéter en el paciente con tumor de órgano sólido	69
Introducción.....	69
Tipos de dispositivos	69
Algoritmo diagnóstico	69
Etiología.....	71
Tratamiento de la infección del catéter y la bacteriemia asociada al catéter.....	71
Complicaciones de la bacteriemia asociada al catéter	74
10. Infecciones multirresistentes en pacientes oncológicos	75
Introducción.....	75
Factores de riesgo de multirresistencia en los pacientes oncológicos	76
Microorganismos responsables y sus mecanismos de resistencia	77
Resumen y conceptos clave en el manejo de las infecciones por bacterias multirresistentes.....	81
11. Infecciones fúngicas. Profilaxis y tratamiento	83
Introducción.....	83
Factores de riesgo	84
Diagnóstico.....	84
Principales infecciones fúngicas. Consideraciones sobre el diagnóstico y el tratamiento	84
Profilaxis	88
12. Infecciones víricas. Profilaxis y tratamientos	91
Introducción.....	91
Gripe	91
Virus de la hepatitis B.....	92
Virus de la hepatitis C.....	94
Virus de la familia <i>herpesviridae</i>	95
Virus de la inmunodeficiencia humana.....	95
SARS-CoV-2	96
Recomendaciones y aspectos prácticos	96

13. Valoración de enfermedades infecciosas importadas en el paciente migrante con tumor de órgano sólido. Recomendaciones al viajero internacional	99
Introducción y generalidades	99
Cribado y abordaje de las patologías importadas más relevantes.....	99
Recomendaciones al viajero internacional	103
Conclusiones y otras recomendaciones sanitarias	105
14. Vacunación de pacientes con tumor de órgano sólido	107
Introducción.....	107
Consideraciones generales.....	108
Recomendaciones de vacunación	109
Puntos clave	114
15. Antibióticos, antivirales y antifúngicos utilizados en los pacientes con tumor de órgano sólido	115
Introducción.....	115
Antibacterianos	115
Antivirales	115
Antifúngicos	115
Conclusiones.....	129

1 CAPÍTULO

VALORACIÓN PREVIA A LA QUIMIOTERAPIA Y TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN PACIENTES CON TUMOR DE ÓRGANO SÓLIDO

Paula Espinosa Olarte¹ y Jesús González Olmedo²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

VALORACIÓN INICIAL DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

La valoración inicial del paciente oncológico pretende detectar infecciones activas o latentes con riesgo de activación en los pacientes con cáncer sólido que van a recibir un tratamiento potencialmente inmunosupresor. En general, los pacientes con neoplasias hematológicas tienen un grado de inmunosupresión inherente a la neoplasia muy superior al de los pacientes con neoplasia de órgano sólido. Sin embargo, estos últimos también presentan cierto grado de inmunosupresión relacionado con el propio tumor, el tratamiento oncoespecífico y sus complicaciones. Factores previos al inicio del tratamiento oncológico van a influir en el riesgo infeccioso individual, por lo que en la primera visita hay que realizar una historia clínica completa.

Historia clínica

En la historia clínica se deberán detallar:

- *Alergias.* Deben estar recogidas en la historia clínica y disponer del informe correspondiente del Servicio de Alergia. Son pacientes con incremento del riesgo de infecciones nosocomiales –y, por tanto, de microorganismos resistentes– que van a requerir tratamientos de amplio espectro.
- *Medicación actual.* La administración previa de antibióticos es un elemento a tener en cuenta, dado que puede contribuir a la selección de microorganismos resistentes. También hay que conocer el uso concomitante de otros fármacos: corticoides, otros inmunosupresores, etc.

- *Procedimientos o cirugías recientes.* Hay que tener en cuenta:
 - Cuándo fue la última cirugía y/o procedimiento intervencionista, así como el riesgo de complicación infecciosa asociado a la intervención.
 - Si se trató de una cirugía programada (por ejemplo, del tumor primario) o urgente en el seno de una complicación (por ejemplo, perforación intestinal en un paciente con cáncer colorrectal).
 - ¿Cómo fue el posoperatorio? Presencia o no de complicaciones y si estas fueron infecciosas. ¿Cuál fue la clínica de sospecha de la complicación, cuáles los aislamientos microbiológicos y los antibiogramas correspondientes, y cómo se realizó el manejo (requirió ingreso o no)?
- *Dispositivos que predispongan a un aumento del riesgo infeccioso.* Catéteres/stents biliares, nefrostomía, dispositivos intravasculares (catéter periférico o central), etc.
- *Condicionadas por el propio tumor.* Masas endobronquiales que condicionen neumonías de repetición; masas abdominales que obstruyan la vía biliar o los uréteres y condicionen colangitis o pielonefritis de repetición; masas necróticas fistulizadas o no que puedan sobreinfectarse, etc.

Situación clínica y analítica actual del paciente

Independientemente de los antecedentes infecciosos y de las condiciones individuales que debemos tener en cuenta antes de plantear un tratamiento sistémico en nuestros pacientes, lo más importante es la evaluación clínica en el momento del inicio del tratamiento sistémico, especialmente en aquellos que han tenido antecedentes infecciosos recientes.

Tenemos que evaluar la situación actual, la evolución de la clínica infecciosa (fiebre, dolor, etc.), si está resuelta (de manera completa o parcial) y si el tratamiento antimicrobiano previo ha sido el óptimo y se ha completado.

En función de todos esos parámetros habrá que decidir cuándo es el mejor momento de comenzar un tratamiento oncológico específico en función del riesgo infeccioso, el grado de inmunosupresión asociado a cada régimen y las implicaciones de una demora en el inicio del tratamiento oncológico en ese paciente concreto.

En un escenario metastásico, donde el objetivo principal es mejorar la calidad de vida y las infecciones de repetición pueden suponer un aumento de la morbimortalidad y condicionar ingresos frecuentes, debemos sopesar retrasar y/o adecuar la intensidad del tratamiento oncológico. Sin embargo, en los pacientes donde el tratamiento oncológico tiene intención curativa o un claro beneficio de supervivencia, la infección no debe retrasar el inicio del tratamiento oncológico.

Estudios previos al inicio de cualquier tratamiento sistémico

Antes de iniciar cualquier tratamiento sistémico se deberán realizar algunos estudios (1,2).

Estudio analítico básico

Se deberá realizar un estudio analítico básico que incluya hemograma, coagulación y bioquímica (función renal y hepática, fundamentalmente).

En todos los casos sería conveniente conocer el estado inmunitario frente a:

- Virus de la hepatitis A, B y C (VHA, VHB y VHC).

- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela-zóster (VVZ) y toxoplasma.

Virus de la hepatitis B

Según la guía del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), todo paciente que va a recibir tratamiento oncológico sistémico debe ser sometido a un cribado de virus hepatotropos. Esta recomendación, en otras sociedades (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), es únicamente para los pacientes considerados “de riesgo”.

Se realizará la detección del antígeno de superficie (HBsAg), el anticuerpo del núcleo de la hepatitis B (anti-HBc) y el anticuerpo de superficie de la hepatitis B (anti-HBs). La aproximación diagnóstica y terapéutica variará dependiendo del resultado de este cribado (véase el capítulo de infecciones virales).

Virus de la hepatitis C

En todos los pacientes que van a recibir tratamiento oncológico se debe analizar el VHC. Sin embargo, no se recomienda de rutina el tratamiento del VHC en los pacientes con tratamiento oncológico concurrente. Deben monitorizarse la bioquímica hepática y la carga viral mensualmente, al menos de manera inicial.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Se recomienda el cribado inicial en todos los pacientes que van a recibir tratamiento oncológico. Se ha visto que existe una mejor supervivencia en los pacientes VIH-negativos que en los pacientes VIH-positivos y que la eficacia del tratamiento antineoplásico mejora en aquellos pacientes sometidos a tratamiento antirretroviral. Estos pacientes deben ser valorados y seguidos por una unidad de enfermedades infecciosas.

Cribado de otros virus

Las guías NCCN recomiendan realizar una PCR de exudado nasofaríngeo para la detección de virus respiratorios (virus respiratorio sincitial, *influenza*, *parainfluenza*, adenovirus, rinovirus, metapneumovirus y SARS-CoV-2) en las épocas epidémicas y en los pacientes con síntomas respiratorios que sugieran infección viral aunque no haya epidemia en la comunidad.

Infección tuberculosa latente

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo incrementado de reactivación de la infección tuberculosa latente (ITL). Los principales factores de riesgo de reactivación de una ITL son: infección por VIH, malnutrición y fármacos inmunosupresores, principalmente los corticosteroides. Las neoplasias de órgano sólido con mayor riesgo de reactivación de la tuberculosis son las que afectan a la cabeza, el cuello y el pulmón.

No existen indicaciones claras sobre el cribado de la ITL en el paciente oncológico antes del inicio del tratamiento con quimioterapia. Las guías NCCN recomiendan cribar y tratar la ITL antes del inicio del tratamiento con inhibidores de mTOR (everolimus, sirolimus, temsirolimus) e inhibidores de JAK, así como en los pacientes que van a iniciar tratamiento con inhibidores de los *checkpoints*, por la eventual necesidad de pautas prolongadas de corticoides como tratamiento de los efectos secundarios inmunomediados. También lo recomendamos en el paciente con infección por VIH, malnutrición o neoplasias de cabeza y cuello o pulmón.

El diagnóstico de la ITL se puede realizar a través de la prueba clásica de la inyección intradérmica de tuberculina (prueba cutánea de tuberculina o PCT) o a través de técnicas *in vitro* que detectan la respuesta inmune celular, los llamados *interferon gamma release assays* (IGRA). En los pacientes inmunodeprimidos es esencial maximizar la sensibilidad de las pruebas diagnósticas de la ITL, por lo que el uso de la PCT y los IGRA puede ser beneficioso en la identificación de la ITL. En los pacientes inmunodeprimidos se aconseja realizar de forma secuencial ambas pruebas (Figura 1).

Existen diferentes pautas de tratamiento de la ITL recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La principal pauta recomendada es la administración exclusiva de isoniazida, en dosis de 5 mg/kg, durante 6-9 meses. Otras pautas eficaces y de menor duración son: rifampicina, 10 mg/kg durante 4 meses, y la asociación de isoniazida (5 mg/kg) y rifampicina (10 mg/kg) durante 3 meses. Tras el inicio del tratamiento habrá que vigilar los efectos secundarios.

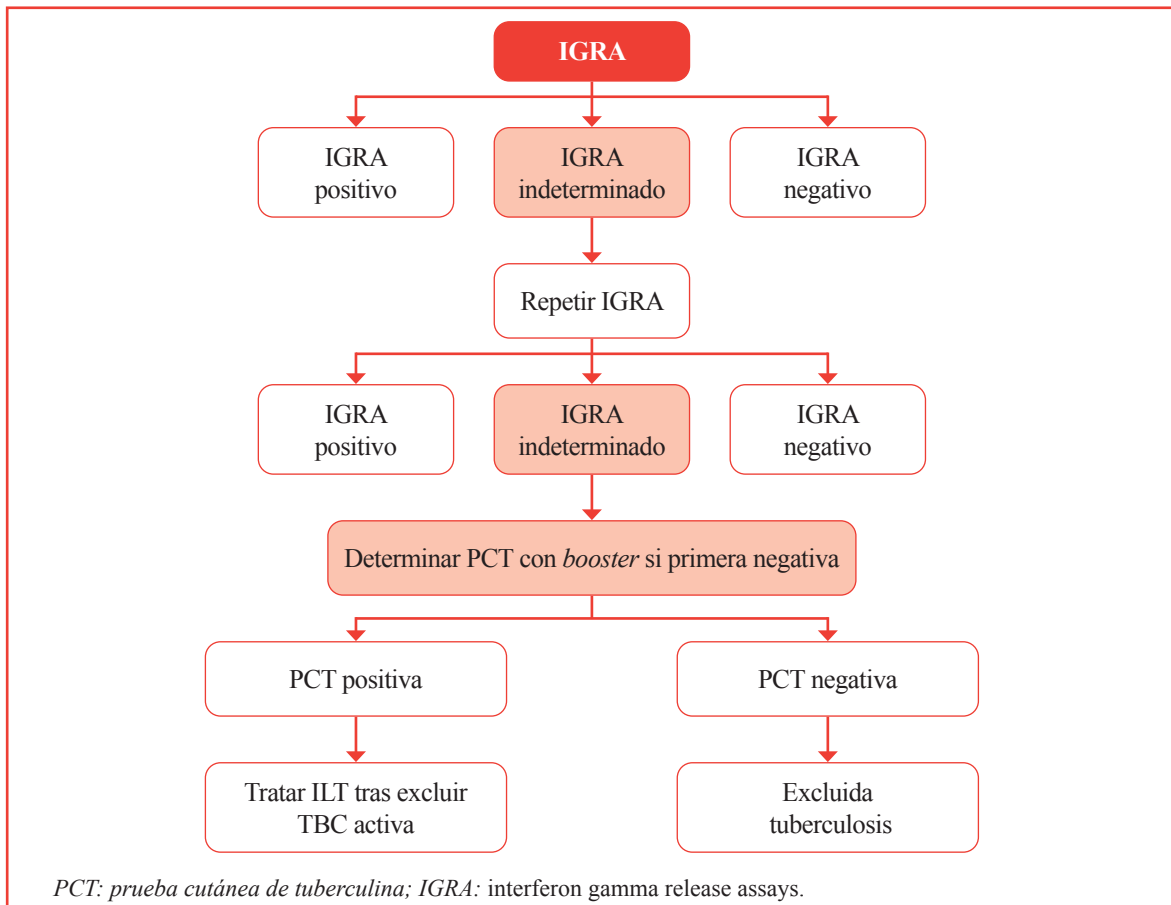


Figura 1. Algoritmo diagnóstico secuencial de la infección tuberculosa latente (ILT).

Enfermedades regionales o importadas según el área geográfica de procedencia

Véase el capítulo de enfermedades importadas.

EVALUACIÓN DEL RIESGO ASOCIADO AL TRATAMIENTO

En general, los fármacos citotóxicos utilizados en los pacientes con tumores de órgano sólido suelen asociarse a neutropenias de corta duración (< 7 días) con riesgo bajo de neutropenias febriles (< 10 %) y la profilaxis primaria (antibiótica, antifúngica o antiviral) no está indicada. El riesgo de infección en la mayoría de los tratamientos vendrá condicionado por el grado de neutropenia asociado y, en función de este, estará indicada la profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias de granulocitos o G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factors*) (3,4) (véase el capítulo 3).

Consideración aparte requieren los pacientes con tumores germinales que van a ser sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, donde la neutropenia va a ser prolongada y habrá que seguir las guías correspondientes.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Inhibidores de *BRAF* y *MEK*

No se han asociado con un incremento del riesgo infeccioso, por lo que no se recomienda la profilaxis de rutina. Hay que tener en cuenta que algunos de sus efectos adversos (fiebre, escalofríos, astenia, etc.), especialmente en los tratamientos combinados, requerirán hacer el diagnóstico diferencial con un cuadro infeccioso.

Anti-ErbB (inhibidores de tirosina-quinasa anti-EGFR, anticuerpos monoclonales anti-EGFR y anti-HER2)

No se asocian a incrementos relevantes del riesgo de infección y la mayor incidencia de neutropenia en los estudios parece debida al uso de quimioterapia concomitante. La toxicidad cutánea pustulosa es inicialmente estéril aunque puede sobreinfectarse, por lo que se puede considerar el uso de un tratamiento antibiótico tópico como profilaxis primaria.

Inhibidores de *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*)

No se han asociado a un incremento del riesgo infeccioso, por lo que no se recomienda la profilaxis de rutina.

Antiangiogénicos

Pueden asociarse a un incremento discreto de la neutropenia; sin embargo, no se han relacionado con ningún incremento significativo de las infecciones, por lo que no se recomienda la profilaxis de rutina.

Inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin inhibitors*) (everolimus, temserolimus)

Se han relacionado con disminuciones de la inmunidad innata, disminución de la migración de neutrófilos y reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que se traduce en una alteración de la respuesta inmune. Existe un riesgo aumentado de infecciones, especialmente en los pacientes de riesgo, en relación con la dosis de fármaco, los tratamientos citotóxicos previos o concurrentes y efectos adversos frecuentes como la estomatitis o la mala cicatrización de heridas, que pueden suponer una puerta de entrada para diferentes patógenos. Aun así, no se recomienda la profilaxis de rutina. Es importante destacar que se han descrito reactivaciones de infecciones latentes como la tuberculosis, el VHB y el VVZ, por lo que se recomienda hacer un cribado de las mismas y considerar el tratamiento individualizado. Se han descrito infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, por lo que el uso de una profilaxis primaria debe considerarse en los pacientes de riesgo (uso de corticoides concurrente o linfopenia).

Inhibidores de PI3K

En estudios realizados en pacientes con neoplasias hematológicas se ha descrito un incremento de las infecciones por *P. jirovecii* y CMV (citomegalovirus). Sin embargo, estos datos no se han visto en los estudios realizados hasta el momento en pacientes con neoplasias de órgano sólido, por lo que no se recomienda la profilaxis de rutina.

Inmunoterapia (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4)

No se asocia de manera general a un incremento de infecciones. Sin embargo, los efectos adversos inmunomediados graves requieren tratamiento con corticoides a dosis altas (> 0,5 mg/kg de peso) y, en caso de no controlarse, se asocian otros inmunosupresores (anti-TNF y micofenolato). El tratamiento previsto con prednisona, 20 mg/día durante más de 4 semanas, deberá asociarse a la profilaxis de *P. jirovecii* y, tras la evaluación del riesgo de infecciones latentes, se indicará el tratamiento de la tuberculosis latente u otras infecciones previas (VHB, VVZ).

Temozolomida

Es un agente alquilante aprobado para el tratamiento del glioblastoma multiforme. Induce linfodepleción y disfunción de células T. Se ha descrito un aumento de la incidencia de la neumonía por *P. jirovecii* y del riesgo de reactivación de la infección por CMV (5). Se recomienda la profilaxis de *P. jirovecii* durante el tratamiento con radioterapia concurrente y mantenerla hasta que la linfopenia se resuelva hasta ser \leq grado 1. El tratamiento de elección es el trimetoprim/sulfametoxazol, 800/160 mg 3 días a la semana. Los pacientes con neoplasias del sistema nervioso central (SNC) reciben frecuentemente tratamiento concomitante con corticoides por edema cerebral, por lo que este riesgo se ve incrementado y la profilaxis deberá mantenerse el tiempo que dure el tratamiento esteroideo, especialmente durante su descenso.

Nuevas terapias

El desarrollo en los últimos años de la terapia celular se ha limitado fundamentalmente al campo de las neoplasias hematológicas. En los tumores sólidos, estas terapias, que pueden asociarse a citopenias profundas y requerir profilaxis primaria, se encuentran dentro de ensayos clínicos y no están actualmente aprobadas por las agencias reguladoras.

PUNTOS CLAVE DE LA EVALUACIÓN PREVIA AL INICIO DE UN TRATAMIENTO SISTÉMICO

- Realización de historia clínica detallada, incluidas alergias y potenciales tratamientos inmunosupresores (corticoides); hacer especial hincapié en los antecedentes infecciosos y microbiológicos previos.
- Identificar los factores de riesgo individuales de cada paciente o tipo tumoral.
- Análítica completa con serologías de VIH, VHA, VHB, VHC, VVZ, VEB y CMV.
- Individualizar el cribado de la infección tuberculosa latente.
- Valorar el riesgo incrementado asociado al tratamiento oncológico que va a recibir el paciente y la necesidad o no de recibir tratamiento con factores estimulantes de colonias como profilaxis primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baden LR, Swaminathan S, Almyroudis NG, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016 Jul;14(7):882-913. Available from: www.nccn.org
2. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J, et al. Manejo de la infección y la neutropenia en paciente con cáncer sólido. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35(7):451-60.
3. Ruiz-Camps I, Aguilar-Company J. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Other Tyrosine Kinase Inhibitors for Solid Tumors. Infect Dis Clin North Am. 2020 Jun;34(2):257-70.
4. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, Fortún J, Garzoni C, de Fijter JW, et al; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH). Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). Clin Microbiol Infect. 2018 Jun;24(Suppl 2):S53-S70.
5. Meije Y, Lizasoain M, García Reyne A, Martínez P, Rodríguez V, López-Medrano F, et al. Emergente of Cytomegalovirus Disease in patients Receiving Temozolomide: Report of Two Cases and Literature Review. Clin Infect Diseases. 2010 Jun;50(12):73-6.

CAPÍTULO 2

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON SOSPECHA DE INFECCIÓN Y TUMOR DE ÓRGANO SÓLIDO

Diana Paredes Ruiz¹ y Carlos Gómez Martín²

Servicios de ¹Medicina Interna y ²Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las infecciones constituyen una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con cáncer y tienen un impacto pronóstico negativo, pues conllevan retrasos y ceses de tratamientos oncológicos y mayor morbimortalidad. Su reconocimiento y la instauración de un tratamiento antibiótico precoz se asocian a una disminución de la mortalidad (1). En los casos de sepsis y neutropenia, el tratamiento antibiótico empírico debe considerarse una urgencia médica (2-4).

ETIOLOGÍA

La mayoría de las infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia son causadas por especies de la microbiota endógena, seguidas en frecuencia por algunos microorganismos adquiridos en el medio hospitalario. Las bacterias representan los microorganismos más frecuentemente implicados. Los cocos grampositivos siguen predominando como causa de bacteriemia, si bien en los últimos años han aumentado nuevamente las infecciones por bacilos gramnegativos. Las infecciones por hongos y virus son menos frecuentes que en el paciente con neoplasia hematológica.

INMUNODEFICIENCIA MÚLTIPLE, CAMBIANTE Y PREDICTIVA DE INFECCIÓN

El desarrollo de la infección es consecuencia del desequilibrio entre los mecanismos de virulencia del agente infeccioso y los mecanismos de defensa del organismo afectado. La susceptibilidad

de los pacientes a la infección es variable, dependiendo de la enfermedad de base, la fase evolutiva de esta y los tratamientos recibidos. Esta situación de inmunodeficiencia implica a más de un mecanismo de defensa y varía a lo largo del tiempo. En la tabla I se resumen distintas alteraciones de los mecanismos de defensa que son útiles para predecir el tipo de infección (5).

— Tabla I —

Déficit inmunológico, microorganismos más frecuentemente implicados y enfermedad esperable según la localización tumoral o los efectos de su tratamiento

Tipo de defensa	Lesión específica	Células implicadas	Microorganismos	Asociación con el cáncer	Enfermedad infecciosa
Barrera física	Soluciones de continuidad de la piel, CVC	Células epiteliales	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., (<i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacillus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Candida</i>)	Cabeza y cuello, CVC	Infección de piel y partes blandas, bacteriemia asociada a CVC ¹
Obstrucción de drenaje	Uréter, biliar, colon	Células epiteliales lumenales	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i> spp.	Urogenital, hepatobiliar, colon	Bacteriemia, infección urinaria
Función linfática	Diseción o infiltración ganglionar	Ganglios linfáticos	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	Cirugía de mama, genitourinario	Celulitis
Eliminación esplénica de microorganismos	Asplenia	Sistema reticuloendotelial	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Babesia</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Infiltración metastásica esplénica, esplenectomía quirúrgica, asplenia funcional por invasión esplenoportal	Encapsulados, septicemia
Fagocitosis	Ausencia de granulocitos	Neutrófilos	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , hongos	Neutropenia	Bacteriemia
Inmunidad humoral	Ausencia de anticuerpos	Células B	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Neoplasias hematológicas Infrecuente en tumor sólido	Encapsulados, sinusitis, neumonía
Inmunidad celular	Ausencia de linfocitos T	Linfocitos T y macrófagos	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Pneumocystis jirovecii</i> , virus herpes, virus hepatotropos	Corticoide	Bacterias intracelulares, hongos, parásitos, virus

Adaptado de referencia 5. ¹CVC: catéter venoso central.

Barreras cutáneo-mucosas

Constituyen la primera línea de defensa frente a la invasión microbiana. La quimioterapia y la radioterapia inducen cambios en la piel y las mucosas, así como en la flora habitual, lo que favorece su traslocación e invasión por otros microorganismos. Los cambios en las mucosas siguen un curso paralelo al descenso de los neutrófilos y alcanzan su mayor intensidad en el nadir de la neutropenia, lo que convierte a este periodo en el de máximo riesgo. Estos cambios van a interferir con el estado nutricional del paciente y con la biodisponibilidad de los fármacos, incluyendo los antibióticos. El compromiso tumoral local o la presencia de dispositivos endovenosos, digestivos o urológicos suponen también una disrupción de las barreras anatómicas naturales. En particular, el uso de catéteres venosos centrales proporciona un medio de acceso directo de los microorganismos al espacio intravascular a través de la interfase catéter-piel-tejido subcutáneo o por vía intraluminal (6).

Neutropenia

Es el factor de riesgo de infección de mayor magnitud. En mayor o menor medida, todos los fármacos citotóxicos usados en el tratamiento del cáncer alteran la proliferación de las células hematópoyéticas. A diferencia de los tumores hematológicos, en los pacientes con tumores de órgano sólido las neutropenias suelen ser menos profundas y menos prolongadas. Además, tanto la quimioterapia como la radioterapia interfieren también en la función de los neutrófilos.

Inmunidad celular

Encargada de la defensa frente a los microorganismos intracelulares y las células infectadas por virus. El tratamiento corticoideo constituye el principal responsable de vulnerar la inmunidad celular en el paciente con tumor de órgano sólido, seguido de la radioterapia y algunas terapias citotóxicas como la temozolamida, los nuevos tratamientos biológicos como el ibrutinib y la utilización de inmunosupresores para el control de los efectos secundarios de la inmunoterapia.

Inmunidad humoral

Responsable de la respuesta inmune frente a las bacterias extracelulares mediante la proliferación de células plasmáticas y la producción de inmunoglobulinas. Se trata de un mecanismo frecuentemente alterado en las neoplasias hematológicas pero menos relevante en los tumores de órgano sólido. Sin embargo, el bazo desempeña un papel fundamental en su culminación y en la fagocitosis, por lo que los pacientes con asplenia anatómica o funcional (quirúrgica, infiltrativa, invasión vascular o tumoral esplenoportal) presentarán mayor riesgo de infección por bacterias encapsuladas.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Todos los pacientes deben someterse a una historia clínica y un examen físico detallados, así como a los estudios de laboratorio, radiológicos y microbiológicos precisos. En presencia de sepsis y/o en casos de inmunosupresión grave, la toma de muestras microbiológicas debe preceder a la administración del tratamiento antibiótico empírico, no así la realización de otras pruebas diagnósticas complementarias (Figura 1).

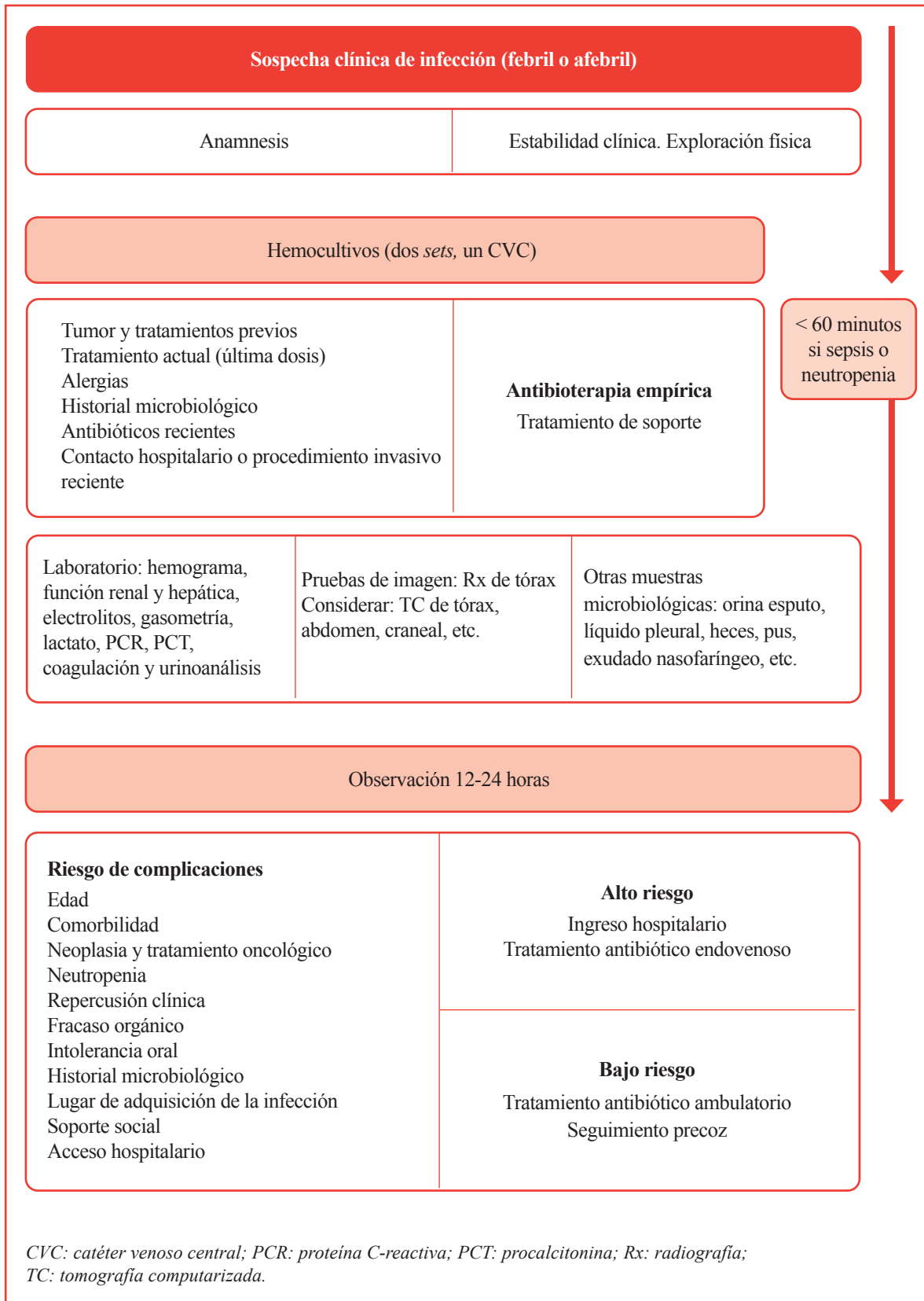


Figura 1. Abordaje inicial de pacientes con tumor de órgano sólido con sospecha de infección.

Evaluación clínica

La historia clínica y los hallazgos del examen físico pueden facilitar la aproximación al diagnóstico clínico y etiológico de la infección. Sin embargo, con frecuencia, los síntomas y los signos inflamatorios pueden estar atenuados y, a menudo, la fiebre constituye el único signo de infección. Asimismo, la presencia de síntomas inespecíficos y la clínica abdominal pueden resultar difíciles de interpretar por su frecuente manifestación en el contexto del tratamiento con quimioterapia. La anamnesis debe evaluar la presencia de síntomas de forma pormenorizada por aparatos y su cronología, así como el antecedente de contacto estrecho con personas con clínica infecciosa. Se deberá realizar una rigurosa exploración física, incluyendo la inspección de la cavidad oral, la región anal y los lugares de acceso de dispositivos. El tacto rectal está contraindicado en el paciente neutropénico. Las lesiones cutáneas pueden representar una infección bacteriana o fúngica diseminada o un exantema viral; también pueden indicar la puerta de entrada del microorganismo.

Deberá evitarse la realización de procedimientos invasivos innecesarios en situación de inmunodepresión profunda. Si se sospecha una infección endovascular, se considerará la retirada o el sellado del catéter venoso central, demorando la utilización de dicho acceso (6). La reevaluación clínica y el examen físico deberán repetirse al menos diariamente, valorando la presencia de focalidad previamente no aparente y la aparición de nuevos sitios de infección. Se deberán investigar el contacto hospitalario y la antibioticoterapia recientes, los antecedentes alérgicos, las infecciones y/o colonizaciones previas, la presencia de dispositivos vasculares (catéter venoso, injerto, *stent* reciente), intracavitarios (marcapasos, prótesis valvular), urinarios y ortopédicos, las reconstrucciones anatómicas digestivas y urológicas, los tratamientos inmunosupresores previos y el tipo y pauta del tratamiento oncológico en curso (incluyendo la fecha de la última administración en el caso de la quimioterapia). Las consideraciones previas ayudarán a establecer la localización de la infección, el tipo de alteración inmunitaria subyacente y la microbiología esperada.

Pruebas de laboratorio

La evaluación de laboratorio debe incluir siempre un hemograma con recuento diferencial, función renal y hepática, electrolitos, gasometría, lactato, coagulación y urinoanálisis. La respuesta inflamatoria sistémica en la analítica puede ser poco expresiva o representar el estado inflamatorio de la propia enfermedad tumoral. La elevación de la proteína C reactiva o de la procalcitonina pueden resultar útiles para valorar la evolución del proceso infeccioso.

La determinación de galactomanano o beta-D-glucano deberá considerarse en los pacientes con alto riesgo de infección fúngica.

Pruebas radiológicas

Los infiltrados pulmonares pueden no ser evidentes en la radiografía de tórax, debiendo considerarse la realización de una tomografía computarizada (TC) de tórax en aquellos pacientes con sospecha de infección respiratoria grave o por microorganismos específicos como *Pneumocystis jirovecii*. Se considerará la realización de pruebas de imagen abdominales (ecografía o TC) si se sospecha una complicación abdominal o urinaria, o de neuroimagen si se sospecha una infección del sistema nervioso central. La interpretación de las pruebas de imagen puede resultar compleja en presencia de masas tumorales o cambios residuales debidos al tratamiento oncológico (fibrosis inducida por radioterapia).

Estudios microbiológicos

Se deberán tomar dos parejas de hemocultivos previos a la administración de antibióticos e independientemente del estado febril del momento. En caso de ser portador de un catéter venoso central, una de las parejas se obtendrá a través de él. El resto de las muestras se obtendrán de las distintas localizaciones de acuerdo con la sospecha clínica (orina, heces, esputo, piel adyacente a la salida del catéter, catéter, líquido cefalorraquídeo, lesiones cutáneas, pus, líquido pleural, etc.). Se realizará una determinación de virus respiratorios en el exudado nasofaríngeo durante los periodos epidémicos, de especial relevancia en la pandemia de COVID-19.

En ocasiones pueden ser necesarias medidas invasivas para la obtención de la muestra, como es el caso de la broncoscopia con lavado broncoalveolar en los pacientes con infiltrados o nódulos pulmonares, o la colonoscopia para detectar la colitis por citomegalovirus.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome febril exige un meticuloso diagnóstico diferencial en el paciente oncológico y resulta fundamental la valoración del estado clínico y de los posibles datos de fracasos orgánicos orientativos de sepsis. En presencia de un recuento normal de neutrófilos podremos demorar el inicio de los antibióticos si la sospecha de un diagnóstico alternativo es alta (fiebre tumoral, proceso inmunomediado, enfermedad tromboembólica).

ESTADIFICACIÓN DEL RIESGO Y TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO

El uso de la antibioterapia empírica precoz se ha establecido como la piedra angular del tratamiento de la infección del paciente oncológico y consigue reducir la mortalidad de origen infeccioso. El tratamiento antibiótico deberá ajustarse a la situación clínica, al grado de inmunosupresión, al foco infeccioso sospechado, al historial microbiológico del paciente y a los microorganismos relevantes o habituales en el ecosistema del centro hospitalario. Conocer la microbiología del centro hospitalario será fundamental en la elección de la pauta antibiótica en esta era de multirresistencias. De este modo, el tratamiento empírico se adecuará a los protocolos de cada centro. Habrá tiempo para realizar una desescalada antibiótica, pero el adecuado tratamiento empírico y su inicio precoz serán los factores determinantes del éxito (1).

La estadificación del riesgo de complicaciones en función de la edad, la comorbilidad, la neoplasia y el tratamiento oncológico, la neutropenia (presente en la atención inicial o esperada en los siguientes días), la repercusión clínica del proceso infeccioso, el historial microbiológico, el lugar de adquisición de la infección y el soporte social nos ayudarán en la elección de la mejor estrategia de manejo, incluyendo el régimen de antibioterapia y la indicación de un tratamiento ambulatorio u hospitalario. Se recomienda la observación hospitalaria de los pacientes durante 12-24 horas, considerando el manejo ambulatorio en aquellos con bajo riesgo de complicaciones y evolución clínica favorable, y siempre que sea posible asegurar el acceso rápido al centro hospitalario y un seguimiento clínico precoz (7).

Salvo excepciones, no se recomienda el tratamiento antifúngico empírico en la presentación del paciente con tumor de órgano sólido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Cardozo C, Albasanz-Puig A, Marco F, et al. Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients with Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis*. 2020;70(6):1068-74.
2. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019;21(1):75-86.
3. NCCN Guidelines. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. 2020.
4. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(7):451-60.
5. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. Infecciones en los pacientes con cáncer. 20.^a ed. McGraw-Hill Medical. Harrison; 2018. p. 502-10.
6. Chaves F, Garnacho-Montero J, del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine. *Med Intensiva*. 2018;42(1):5-36.
7. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1443-53.

3 CAPÍTULO

NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON TUMOR DE ÓRGANO SÓLIDO

Irene Otero Blas y Áxel Legua Caparachini

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

INTRODUCCIÓN

Desde un punto de vista práctico podemos definir la neutropenia febril (NF) como la presencia de fiebre (temperatura $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ mantenida durante al menos 1 hora) junto con una cifra de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ (o $< 1000/\text{mm}^3$, pero con descenso esperable por debajo de $500/\text{mm}^3$ en las 48 horas siguientes).

Su incidencia es variable (10-50 %) puesto que depende de múltiples factores (tipo de quimioterapia y de tumor, edad del paciente, etc.), pero es menor que en las neoplasias hematológicas (incidencia de hasta el 80 %). En cuanto al pronóstico, hasta un 20-30 % de los pacientes pueden presentar complicaciones graves y la tasa de mortalidad puede llegar al 10 %.

La frecuencia y potencial gravedad de este síndrome hacen que su diagnóstico y tratamiento constituyan una verdadera urgencia médica.

ETIOLOGÍA

En la mayor parte de los casos no es posible documentar el patógeno responsable; tan solo en un 20-30 % de los pacientes se consigue identificar el agente que causa el proceso infeccioso.

La gran mayoría de los patógenos implicados en la NF son de origen bacteriano, procedentes de la flora habitual, incluyendo cocos grampositivos, bacilos gramnegativos (incluidas *Pseudomonas* spp.) y anaerobios. Las infecciones fúngicas invasivas en pacientes con tumores sólidos son poco frecuentes.

Aunque en las últimas décadas los microorganismos grampositivos eran el principal grupo patógeno, estudios recientes han reportado una incidencia creciente de infecciones por bacterias gramnegativas que, en algunos centros, ya son el principal agente implicado.

Es importante reseñar la incidencia creciente y preocupante de infecciones por patógenos multirresistentes que ensombrece el pronóstico de estos pacientes.

MANEJO INICIAL Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Ante la presencia de fiebre en un paciente oncológico en tratamiento quimioterápico se deben realizar una anamnesis y una exploración física exhaustivas (el examen mediante tacto rectal está contraindicado por el riesgo de inducir una bacteriemia), y solicitar pruebas complementarias:

- Analítica de sangre completa y radiografía de tórax.
- Hemocultivos (mínimo, 2 sets) previos al inicio de la antibioterapia. Si el paciente es portador de un catéter vascular, se debe extraer un cultivo de cada una de sus luces, además de realizar un hemocultivo de venopunción, debiendo quedar especificado el origen de cada una de las muestras.
- Cultivos de cualquier foco infeccioso sospechoso: orina, esputo, heces, heridas, etc.
- Otros estudios según la situación epidemiológica (*influenza*, por ejemplo) o clínica del paciente (TC, punción lumbar, etc.).

Se recomienda el inicio precoz de la antibioterapia (en la primera hora desde la llegada al Servicio de Urgencias), preferentemente con un betalactámico con actividad frente a *Pseudomonas* spp. (carbapenem, piperacilina-tazobactam o cefepima) en monoterapia.

Posteriormente se debe estratificar a los pacientes según el riesgo de complicación de la NF, intentando identificar a aquellos que podrían beneficiarse de un manejo ambulatorio. Para ello disponemos de varias herramientas:

- *Valoración clínica*: la más importante. La presencia de inestabilidad hemodinámica o respiratoria, de un foco clínicamente relevante (neumonía, celulitis, pielonefritis, etc.), de otras citopenias importantes o de comorbilidad, etc., contraindica el manejo ambulatorio.
- Existen distintas escalas validadas que ayudan a clasificar a los pacientes clínicamente estables según su potencial riesgo de complicación:
 - Índice MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*): clasifica a los pacientes en alto o bajo riesgo de acuerdo con una serie de criterios (Tabla I).
 - Alto riesgo (< 21): indicadas la hospitalización y la antibioterapia intravenosa.
 - Bajo riesgo (≥ 21): algunos de estos pacientes pueden beneficiarse de la antibioterapia oral y el manejo ambulatorio.

Sin embargo, hasta el 8-10 % de los pacientes de “bajo riesgo” según el índice MASCC pueden presentar complicaciones. En este sentido, la escala CISNE, validada más recientemente, parece identificar mejor al subgrupo de pacientes de menor riesgo.

- CISNE (*Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*): no es aplicable a pacientes con neoplasias hematológicas. Divide a los pacientes en riesgo bajo (0 puntos), intermedio (1-2 puntos) o alto (≥ 3 puntos) (Tabla II).
 - En los pacientes con puntuación de 0-1 puede valorarse el manejo ambulatorio.
 - Los pacientes con puntuación ≥ 3 requieren ingreso hospitalario, al igual que aquellos con puntuación CISNE de 2 y otros factores de riesgo.

En la figura 1 se propone un algoritmo sobre el manejo inicial.

— Tabla I —
Escalas de estratificación del riesgo: MASCC

Características	Puntuación
Manifestación clínica de la neutropenia febril: - Asintomática o síntomas leves - Síntomas moderados - Síntomas graves	5 3 0
Sin hipotensión (presión arterial sistólica > 90 mmHg)	5
Sin enfermedad obstructiva crónica	4
Tumor sólido/linfoma sin antecedentes de infección fúngica	4
Sin signos de deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la neutropenia febril	3
Edad menor de 60 años	2

— Tabla II —
Escalas de estratificación del riesgo: CISNE

Características	Puntuación
ECOG/ <i>Performance status</i> ≥ 2	2
Enfermedad obstructiva crónica	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis ≥ 2	1
Monocitos < 200/ml	1
Hiperglucemia inducida por estrés	2

MANEJO TERAPÉUTICO: NEUTROPENIA FEBRIL DE BAJO RIESGO

Como acabamos de ver, ciertos pacientes pueden beneficiarse de un manejo ambulatorio. Además de los criterios descritos previamente, se deben cumplir una serie de requisitos:

- Lugar de residencia próximo al hospital (a menos de 1 hora o a un máximo de 50 km).
- Apoyo sociofamiliar adecuado durante 24 horas al día y aceptación por parte del paciente y de su cuidador de dicho manejo.
- Adecuada tolerancia oral y adherencia al tratamiento prescrito.
- Sin historia reciente de profilaxis antibiótica con quinolonas.
- Sin antecedentes de infección o colonización por microorganismos multirresistentes.

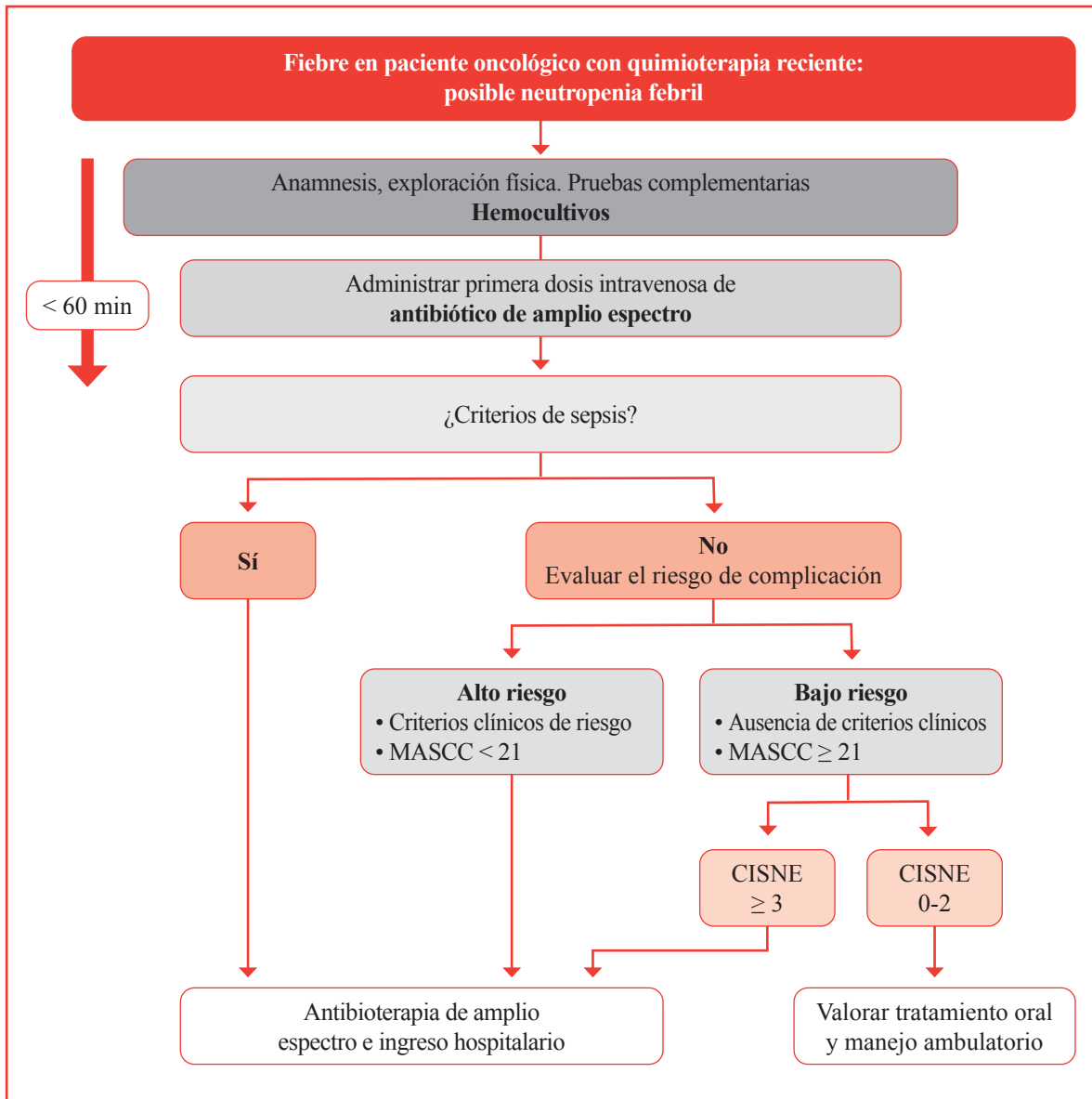


Figura 1. Propuesta de manejo inicial del paciente con neutropenia febril.

Tratamiento antibiótico recomendado

- La primera dosis debe administrarse en el hospital, con un antibiótico de amplio espectro. Se recomienda mantener en observación al paciente al menos 4 horas antes de dar el alta.
- Al alta, el tratamiento debe incluir una fluoroquinolona con actividad frente a *Pseudomonas* spp. (ciprofloxacino, 750 mg/12 horas) y otro fármaco con acción frente a cocos grampositivos (amoxicilina-ácido clavulánico, 875 mg/8 horas; en pacientes con alergia a penicilinas se puede usar clindamicina, 300-600 mg/8 horas).
- Si la evolución es buena y no se aísla ningún microorganismo, se recomienda mantener el tratamiento durante un mínimo de 7 días.

Seguimiento y recomendaciones al alta

- Se debe realizar un control clínico y analítico a las 48 horas, incluyendo la revisión de los cultivos extraídos.
- Se debe alertar sobre todos los signos o síntomas de alarma que requieran una nueva valoración hospitalaria: deterioro clínico, fiebre persistente tras 48 horas de tratamiento, aparición de nuevos síntomas, intolerancia oral, etc., garantizando el ingreso hospitalario en caso de complicación.

MANEJO TERAPÉUTICO: NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO

Manejo inicial

El tratamiento de elección debe incluir un betalactámico con actividad frente a *Pseudomonas* spp. por vía intravenosa, en monoterapia si no existen complicaciones: meropenem, imipenem, piperacilina-tazobactam o cefepima.

Según la situación clínica, se debe evaluar la necesidad de asociar otros fármacos:

- Valorar añadir cobertura frente a cocos grampositivos resistentes si: inestabilidad hemodinámica, distrés respiratorio, sospecha de infección asociada a catéter venoso central (CVC), infección de piel o tejidos blandos, antecedente de infección o colonización por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (SAMR): vancomicina, linezolid (de elección si el foco es pulmonar o cutáneo) o daptomicina (de elección en la infección relacionada con el catéter pero no recomendada en la infección respiratoria). Reevaluar la indicación tras 48-72 horas si no hay aislamientos microbiológicos.
- Valorar añadir un aminoglucósido si existen factores de riesgo para la infección por bacilos gramnegativos resistentes o una situación de gravedad: amikacina en dosis única. Reevaluar su indicación tras 48-72 horas si no hay aislamientos microbiológicos.
- Enterocolitis, infección perirrectal: valorar añadir metronidazol si utilizamos tratamiento sin cobertura frente a anaerobios (ceftazidima/cefepima).
- Alérgicos a betalactámicos: aztreonam ± amikacina más cobertura frente a cocos grampositivos (vancomicina o daptomicina). Se debe solicitar una valoración urgente por el Servicio de Alergología.

Manejo posterior y ajustes del tratamiento

- Si el paciente permanece afebril durante 48-72 horas y se objetiva una recuperación de la neutropenia (cifras $> 500/\text{mm}^3$): valorar desescalar a una antibioterapia por vía oral. Ajustar la duración del tratamiento según el foco clínico y/o el aislamiento microbiológico (tratamiento dirigido).
- Si hay fiebre persistente tras 48-72 horas de tratamiento:
 - Reevaluación microbiológica (repetir hemocultivos, cultivos dirigidos según sospecha) y valorar la realización de pruebas de imagen adicionales.
 - Si hay estabilidad hemodinámica y clínica: se recomienda una actitud expectante, no sería preciso realizar modificaciones del tratamiento.
 - Si hay inestabilidad hemodinámica o deterioro clínico: ampliar la cobertura antibiótica frente a los bacilos gramnegativos y los cocos grampositivos multirresistentes. Valorar añadir antifúngicos.

- Si hay fiebre persistente tras 5-7 días de tratamiento:
 - Descartar la infección fúngica (galactomanano, BD glucano, TC torácica de alta resolución y TC abdominal).
 - Valorar añadir un tratamiento antifúngico en caso de sospecha, sobre todo si existen factores de riesgo de enfermedad fúngica invasiva (neutropenia prolongada, tratamiento esteroideo, tipo de inmunosupresión, etc.): equinocadinas si hay sospecha de candidiasis invasiva (por ejemplo, caspofungina, anidulafungina o micafungina) y en caso de sospecha de hongos filamentosos (voriconazol, isavuconazol o anfotericina B liposomal) y azoles (voriconazol o isavuconazol) o anfotericina B liposomal.

ASPECTOS PRÁCTICOS: AISLAMIENTO Y UTILIZACIÓN DE FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS

- El uso de factores estimuladores de colonias (G-CSF) como profilaxis primaria está recomendado en aquellos regímenes donde la probabilidad de neutropenia febril es $\geq 20\%$ y/o del 10-20 % si se asocian otros factores de riesgo (edad > 65 años, neutropenia febril previa, estadios avanzados de la enfermedad, ECOG > 2 , enfermedad cardiopulmonar, múltiples comorbilidades e invasión de la médula ósea o pacientes con múltiples líneas de tratamiento de QT y/o RT previas).
- El uso de factores estimuladores de colonias (G-CSF) como tratamiento de la NF disminuye el tiempo hasta la recuperación de los neutrófilos y la duración del ingreso hospitalario, pero no se asocia a una mayor supervivencia, por lo que no está indicado su empleo de forma rutinaria en todos los pacientes.
- Se recomienda valorar su utilización en aquellos casos que presenten factores de riesgo de complicaciones: neutropenia profunda ($< 100/\text{mm}^3$) o duración prevista > 10 días, edad ≥ 65 años, sepsis, neumonía, infección fúngica invasiva u hospitalización en el momento de aparición de la fiebre. El más utilizado es el filgrastim, en dosis de 5 mg/kg/día por vía subcutánea hasta la resolución de la neutropenia.
- Aunque de forma infrecuente, el uso de G-CSF se ha asociado con la aparición de efectos adversos pulmonares (tos, disnea, aparición de infiltrados pulmonares), habiéndose descrito algunos casos de síndrome de distrés respiratorio agudo. Los pacientes con historia reciente de infiltrados pulmonares pueden presentar un mayor riesgo, por ello en aquellos con infiltrados pulmonares extensos se debe valorar cuidadosamente su empleo. En caso de optar por su uso, deben valorarse diariamente la cifra de neutrófilos y los síntomas de empeoramiento respiratorio.
- En los pacientes con neutropenia y tumor de órgano sólido debemos restringir las visitas, el aislamiento no tiene clara utilidad salvo en aquellos con neutropenia profunda y prolongada (> 10 días).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J, et al. Management of Infection and Febrile Neutropenia in Patients with Solid Cancer. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Aug-Sep;35(7):451-60.
- Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):75-86.
- Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Cantón R, Carratalà J, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020 Apr;38(4):174-81.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(Suppl 5):v111-8.
- Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Practice Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Guideline. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3199-212.
- Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Update. *J Clin Oncol*. 2018 May;36(14):1443-53.

CAPÍTULO

NEUMONÍA EN EL PACIENTE CON TUMOR DE ÓRGANO SÓLIDO

Carmen Díaz Pedroche¹ y Elisabeth Jiménez Aguilar²

Servicios de ¹Medicina Interna y ²Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA

La neumonía es la infección focal más prevalente y grave en el paciente con cáncer y su tratamiento precoz y eficaz aumenta la supervivencia. Debemos ser agresivos en el diagnóstico clínico y microbiológico tras la sospecha clínica. Con ello conseguiremos acotar el tratamiento empírico, evitando toxicidades y la aparición de microorganismos multirresistentes. En un paciente con cáncer el diagnóstico de neumonía no es sencillo, sobre todo en los casos de cáncer de pulmón y/o afectación metastásica pulmonar. Para asegurarnos de su presencia debemos constatar que existe un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax en el momento de la evaluación clínica y al menos uno de los siguientes criterios clínicos: 1) tos de reciente aparición con/sin expectoración purulenta; 2) fiebre y/o hipotermia; 3) evidencia de inflamación sistémica (leucocitosis, elevación de la proteína C reactiva, elevación de la procalcitonina) (1). Además, no es infrecuente en estos pacientes la coexistencia de varios diagnósticos (toxicidad farmacológica e infección; progresión tumoral e infección) y la ausencia de infiltrados en los neutropénicos. Por ello, en los casos con dudas diagnósticas se aconseja solicitar de forma precoz una TC torácica.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA (Figura 1)

La causa más frecuente de infiltrados pulmonares con fiebre de reciente aparición en el paciente con cáncer es la infecciosa, presentando los factores de riesgo y peculiaridades que se exponen en la tabla I, sin olvidar que en el paciente con cáncer a veces coexisten varias etiologías en el diagnóstico

final del infiltrado pulmonar (embolia pulmonar y sobreinfección de un infarto pulmonar; toxicidad pulmonar e infección por *Pneumocystis jirovecii*, etc.). A ello se llega a través de una historia clínica completa y exhaustiva que debe incluir: exposición laboral y ambiental, infecciones previas, tratamientos antimicrobianos, historia de ingresos y de colonizaciones, curso clínico (agudo frente a subagudo frente a crónico) y tratamiento oncológico recibido (tipo de tratamiento, periodicidad y fármacos concomitantes). Debemos hacer hincapié en la utilización del tratamiento inmunosupresor (en especial, corticoides, anti-TNF y anticalcineurínicos) y en la linfopenia crónica, que nos pueden hacer sospechar una infección por microorganismos oportunistas. En el diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares no debemos olvidar la etiología no infecciosa, siendo la toxicidad farmacológica una causa cada vez más frecuente de la misma y cobrando especial interés determinar la cronología de los tratamientos recibidos por el paciente. El diagnóstico no debe retrasar el inicio del tratamiento empírico, debiendo comenzar inmediatamente después de una recogida básica de muestras: hemocultivos (dos), tinción de Gram, cultivo de esputo y antígenos de neumococo y *Legionella*. Si estamos en época de epidemias comunitarias por infección viral, se solicitará una PCR de virus respiratorios en el exudado nasofaríngeo (gripe A y B, virus respiratorio sincitial, metapneumovirus, coronavirus). En caso de lesiones cutáneas sospechosas de diseminación metastásica, solicitaremos una biopsia cutánea para tinción de Gram y cultivo bacteriano, así como examen directo y un cultivo de hongos. Si sospechamos la presencia de una infección oportunista y/o de la reactivación de una infección previa (*Nocardia* spp., *P. jirovecii*, hongos filamentosos y/o micobacterias), debemos solicitar una TC torácica que nos aproxime mejor a la distribución y morfología de las lesiones, y guíe el lavado broncoalveolar (LBA) con/sin biopsia transbronquial (BTB) y/o punción guiada por TC de las lesiones periféricas no accesibles para cultivo y examen patológico por broncoscopia. Una vez realizada la aproximación diagnóstica, evaluaremos la gravedad del cuadro con ayuda de escalas pronósticas (Tablas II y III), con las que decidiremos el manejo ambulatorio, el ingreso hospitalario o el ingreso en la UCI (2).

El tratamiento empírico debe ser precoz y estar guiado por los factores de riesgo del paciente (Tabla IV). En los pacientes con buena respuesta al tratamiento antimicrobiano este se puede desescalar y darse por vía oral con una duración no superior a 8 días, salvo en los pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* y/o infecciones complicadas (neumonías necrotizantes y/o con cavitación), donde se recomiendan tratamientos más prolongados.

En los pacientes con clínica resistente al tratamiento nos plantearemos la presencia de complicaciones (atelectasia, obstrucción bronquial y/o derrame pleural complicado), de un foco alternativo (catéter, diarrea asociada a antibióticos, infección urinaria), de una bacteria multirresistente, una infección oportunista (fúngica, *Nocardia* spp., tuberculosis) y/o una causa no infecciosa de infiltrado pulmonar (Tabla V). En caso de sospecha de infección fúngica por hongos filamentosos (corticoides, lesiones cavitadas crónicas, exposición ambiental), solicitaremos análisis de β D-glucano y galactomanano en sangre, y un examen directo con cultivo de hongos en al menos 3 muestras de esputo antes de iniciar un tratamiento antifúngico empírico. Además, intentaremos un lavado broncoalveolar con/sin biopsia transbronquial para su diagnóstico de probabilidad o certeza, salvo si existe contraindicación de realizar pruebas invasivas. En los pacientes con cáncer de pulmón, un síndrome resistente que siempre debemos tener en cuenta es la neumonía posobstructiva, definida como un infiltrado pulmonar que aparece distal a la obstrucción bronquial. En estos casos, el papel que desempeña la infección es desconocido. En un estudio reciente, solo en el 10 % de los casos se consigue el diagnóstico microbiológico. El curso clínico es de carácter más subagudo que en las neumonías adquiridas en la comunidad y los pacientes presentan cavitación con más frecuencia y expresión de menos datos inflamatorios (PCR y/o procalcitonina) (3). En estos casos, la broncoscopia es diagnóstica y en muchas ocasiones terapéutica, dado que puede resolver la causa de la obstrucción.

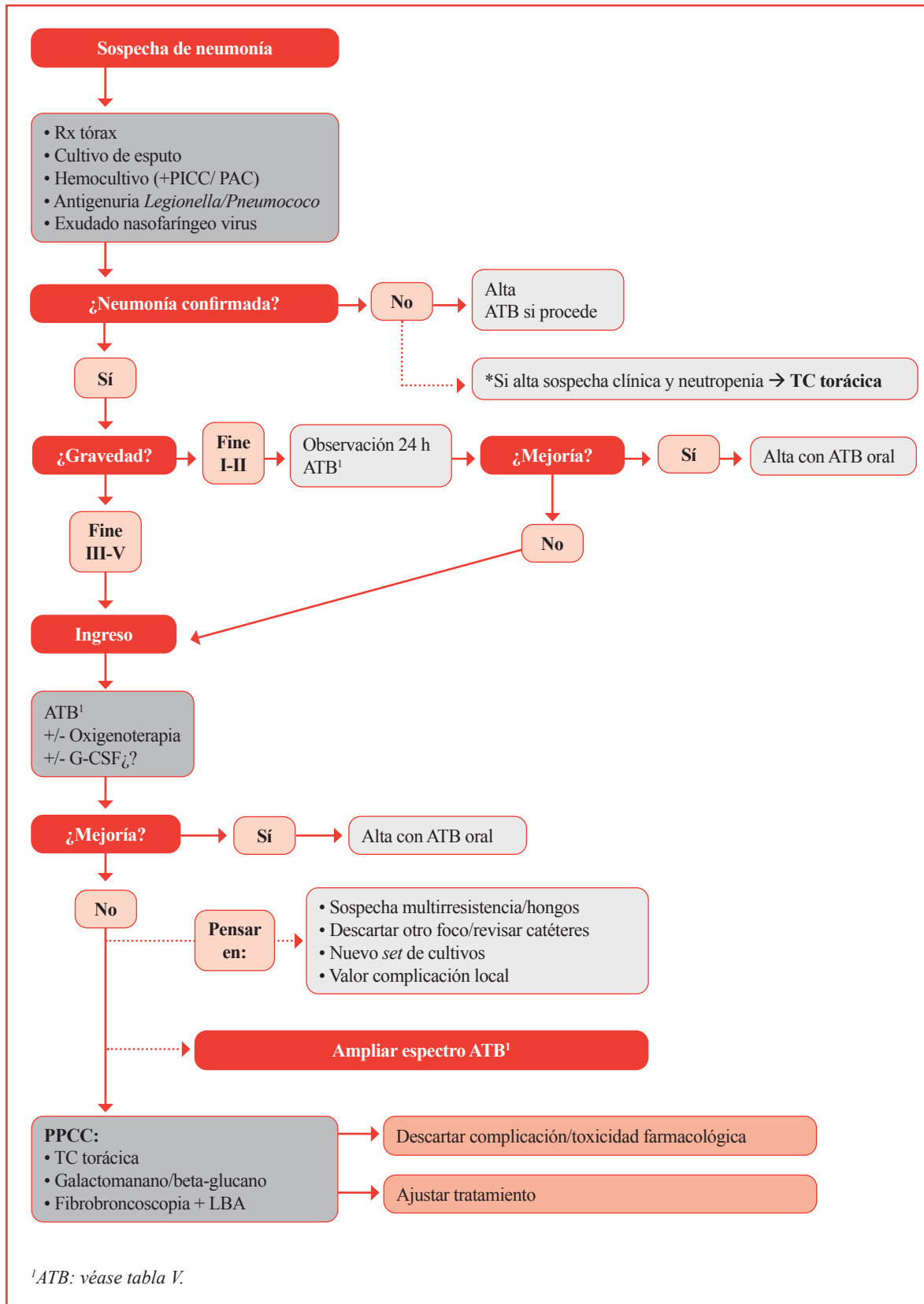


Figura 1. Aproximación diagnóstico-terapéutica.

— Tabla I —

Etiología microbiana de los infiltrados pulmonares en los pacientes con cáncer

Etiología	Factores de riesgo	Peculiaridades
Microorganismos habituales (<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>M. pneumoniae</i> , virus respiratorios, <i>Legionella</i> spp.)	Adquisición extrahospitalaria	Más riesgo en los pacientes con neutropenia, asplenia y/o cirrosis hepática - <i>Legionella</i> : brotes en la comunidad (conducciones de agua y/o aire acondicionado) - Virus respiratorios: epidemias en la comunidad
<i>Pseudomonas</i> spp.	- Ingreso previo - Neutropenia - EPOC grave y/o bronquiectasias - Colonización previa - Tratamiento antimicrobiano en los últimos 3 meses	- Curso grave en los pacientes neutropénicos - Diseminación bacteriémica a la piel
Bacilos gramnegativos multirresistentes (<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp.)	- Adquisición intrahospitalaria - Tratamiento antimicrobiano y/o ingreso en los 90 días previos - Hospitalización a domicilio - Presencia de catéteres centrales permanentes y/o sondas vesicales - Colonización previa	- Curso fulminante - Diseminación hematógona - Precisa antimicrobianos de amplio espectro, bactericidas y en combinación - Alta mortalidad
<i>S. aureus</i> sensible y/o resistente	- Intubación orotraqueal - Infecciones posvirales - Pacientes con bajo nivel de consciencia - Colonización nasal previa	- Neumonías cavitadas/empiema
Anaerobios	- Riesgo de aspiración (bajo nivel de consciencia) - Tumoración cavitada - Neumonía obstructiva	- Curso subagudo - Cuadro constitucional - Tratamiento prolongado
<i>M. tuberculosis</i>	- Corticoterapia a dosis altas - Infección latente previa - Procedencia de países con alta prevalencia - Pacientes con VIH, trasplantados y/o inmunodeprimidos - Tratamiento con anti-TNF - Cáncer de pulmón y/o cáncer de cabeza y cuello	- Curso subagudo - Lesiones antiguas previas en la radiología (casquetes apicales) - Cavitaciones, afectación de lóbulos superiores, patrón miliar

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla I (cont.) —

Etiología microbiana de los infiltrados pulmonares en los pacientes con cáncer

Etiología	Factores de riesgo	Peculiaridades
<i>Nocardia</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoterapia crónica - Sin profilaxis - Linfopenia prolongada < 1000/mm³ 	<ul style="list-style-type: none"> - Infiltrados nodulares y curso subagudo - Diseminación al SNC y piel - Debemos avisar al microbiólogo de su sospecha. Es preciso hacer tinciones especiales
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoterapia crónica - Sin profilaxis - Linfopenia prolongada < 1000/mm³ - Temozolamida - Ibrutinib - Infección por VIH con inmunosupresión - Inmunosupresores 	<ul style="list-style-type: none"> - Infiltrados perihiliares con LDH elevada - Insuficiencia respiratoria - Coinfección por CMV
Hongos filamentosos (<i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucorales</i> , <i>Scedosporium</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoterapia en dosis altas - Cavitaciones previas - Neoplasia en progresión - Exposición laboral y/o por hobbies (jardinería, construcción) 	<ul style="list-style-type: none"> - Infiltrado cavitado - Curso subagudo y crónico

— Tabla II —

Pneumonia Severity Index (PSI) o escala de Fine

Características	Puntuación
Edad:	
• Varones	Número de años
• Mujeres	Número de años -10
Asilos o residencias	10
Enfermedad neoplásica	30
Enfermedad hepática	20
Insuficiencia cardíaca congestiva	10
Enfermedad cerebrovascular	10
Enfermedad renal	10
Estado mental alterado	20
Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min	20
Presión arterial sistólica < 90	20
Temperatura < 35 °C o ≥ 40 °C	15
Frecuencia cardíaca ≥ 125 latidos/min	10
pH arterial < 7,35	30
BUN ≥ 30 mg/dl	20
Na < 130 nmol/l	20
Glucosa ≥ 250 mg/dl	10
Hematocrito < 30 %	10
PaO ₂ < 60 mmHg	10
Derrame pleural	10

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla II (cont.) —
Pneumonia Severity Index (PSI) o escala de Fine

Clase de riesgo	Puntuación	Mortalidad (%)
Clase I	Pacientes menores de 50 años y sin las comorbilidades reseñadas	0,1
Clase II	< 70	0,6
Clase III	71-90	0,9-2,8
Clase IV	91-130	8,2-9,3
Clase V	> 131	27,0-29,2

Estratifica a los pacientes en cinco categorías en función del riesgo de mortalidad a los 30 días. Clases I-II: se recomienda el tratamiento ambulatorio. Clase III: observación con posibilidad de corta estancia. Clases IV-V: ingreso hospitalario. BUN: nitrógeno ureico en sangre.

— Tabla III —
Escala de gravedad simplificada para la indicación del ingreso en una unidad de cuidados intensivos según las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America (IDSA/ATS)

Criterios menores	Criterios mayores
Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm PaO ₂ /FiO ₂ ratio ≤ 250 mmHg Infiltrados multilobares Confusión o desorientación Urea (BUN ≥ 20 mg/dl) Leucopenia < 4000 células/ μ l Trombocitopenia < 100.000 células/ μ l Hipotermia < 36 °C Hipotensión que requiere fluidoterapia	Shock séptico con necesidad de vasopresores Fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica

*Diagnóstico de neumonía grave si se cumple 1 criterio mayor o ≥ 3 criterios menores.
rpm: respiraciones por minuto; BUN: nitrógeno ureico en sangre.*

— Tabla IV —
Tratamiento antimicrobiano empírico

Factores de riesgo	Tratamiento empírico
Sin factores de riesgo	Ceftriaxona + azitromicina Levofloxacino
Riesgo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacilina-tazobactam o meropenem + ciprofloxacino o amikacina *Tratamiento en monoterapia tras recibir cultivos *Duración más prolongada (14 días)

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla IV (cont.) —
Tratamiento antimicrobiano empírico

Factores de riesgo	Tratamiento empírico
Bacilos gramnegativos multirresistentes (<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp.)	Meropenem (perfusión extendida) + colistina Ceftazidima/avivactam + azteronam Ceftolozano/tazobactam + amikacina (Debemos ajustarlo a la flora resistente predominante en cada centro hospitalario)
<i>S. aureus</i> resistente	Linezolid Ceftarolina Vancomicina
Anaerobios	Amoxicilina-clavulánico (adquisición extrahospitalaria) Piperacilina-tazobactam (adquisición nosocomial)
<i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Nocardia</i> spp.	Cotrimoxazol. En caso de $pO_2 < 70$, añadir prednisona, 40 mg cada 12 h Meropenem + cotrimoxazol (<i>Nocardia</i> spp.)
Gripe	Oseltamivir durante 5 días. En pacientes con cuadros graves y/o ingreso prolongado se puede prolongar a 10-14 días

— Tabla V —
Etiología no infecciosa de los infiltrados pulmonares

Neumonitis posradioterapia	*Aguda: 6-12 semanas tras RT *Crónica: a partir de 6 meses Disnea progresiva, tos, febrícula. El infiltrado afecta principalmente a los campos de irradiación
Quimioterapia	Metrotexato, bleomicina, dacarbazina, ciclofosfamida, gemcitabina
Tratamiento dirigido	Sirolimus, temsirolimus, erlotinib, gefitinib, osimertinib, crizotinib, brigatinib, alectinib, lorlatinib, etc. Tos seca, disnea progresiva y febrícula. Infiltrados dispersos en vidrio deslustrado
Inhibidores de puntos de control inmunológicos (<i>checkpoints</i>)	Más frecuente con anti-PD-L1 que con anti-CLTA-4. Mucho más frecuente en combinación. Aparición de media a los 3 meses de iniciar el tratamiento (desde 1-24 meses después) pero puede ser más precoz en caso de tratamiento combinado Infiltrados parcheados bilaterales
Embolia pulmonar con infarto	Siempre debemos descartarla en pacientes con cáncer, sobre todo en caso de neumonía resistente al tratamiento
Hemorragia alveolar	Anemia y hemoptisis
Edema pulmonar cardiogénico	Pacientes con cardiopatía y/o crisis de HTA y/o arritmias o sobrecarga de volumen

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla V (cont.) —
Etiología no infecciosa de los infiltrados pulmonares

Edema pulmonar no cardiogénico y/o distrés respiratorio	Sepsis de otro origen
Proteinosis alveolar	Se asocia a enfermedades autoinmunes. Curso subagudo (tos productiva, disnea progresiva y febrícula). Sobreinfección por microorganismos oportunistas (<i>Nocardia</i> spp., tuberculosis)
Síndrome pulmón-riñón/ Enfermedades del tejido conectivo	Pacientes con antecedentes de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y/o vasculitis
Síndrome del injerto	Pacientes sometidos a trasplante autólogo, en la recuperación de neutrófilos: disnea, infiltrados, fiebre y exantema cutáneo
Neumonía organizada criptogenética (NOC)	Infiltrados parcheados periféricos. Clínica subaguda. PCR y VSG elevadas sin hallazgos microbiológicos. Primaria y/o secundaria (exposición a fármacos)

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis.* 2019;68(9):1482-93.
2. NCCN 2020. Prevention and treatment of cancer-related infections. Versión 2-2020. MS -52; June 5, 2020.
3. Fishman JA. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. Up to date. Last update: April 09, 2020.
4. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45-e67.
5. Abers MS, Sandvall BP, Sampath R, Zuno C, Uy N, Yu VL, et al. Postobstructive Pneumonia: An Underdescribed Syndrome. *Clin Infect Dis.* 2016;62(8):957-61.

5 CAPÍTULO

INFECCIÓN URINARIA EN PACIENTES CON TUMOR DE ÓRGANO SÓLIDO

Flora López López¹ y Laura Corbella Vázquez²

¹Servicio de Oncología Médica. ²Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son las infecciones bacterianas más prevalentes, aumentando su incidencia y gravedad en los pacientes oncológicos. Los factores de riesgo asociados son la edad, el sexo femenino, la inmunosupresión, la comorbilidad (diabetes mal controlada, enfermedad autoinmune), las alteraciones anatómicas (cirugía, fistulas, compresión tumoral) y la presencia de catéteres urinarios.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar la ITU en los pacientes con síndrome miccional (disuria, polaquiuria, tenesmo), fiebre, antecedentes de ITU, catéter y/o tumoración intraabdominal con obstrucción de la vía urinaria. El diagnóstico es clínico y se confirma con la presencia de un sedimento de orina patológico. Puede haber datos analíticos de infección sistémica (elevación de reactantes de fase aguda, leucocitosis con neutrofilia). Debe realizarse un urocultivo antes del inicio del tratamiento antibiótico y, en caso de fiebre, hemocultivos de venopunción y de vía central, si procede:

- *Sedimento de orina* (SO): patológico si más de 20 leucocitos/mm³ (sensibilidad del 90 % y especificidad del 60 %), bacteriuria y/o nitritos positivos (dato indirecto de actividad bacteriana). En los pacientes portadores de urostomías el SO puede estar artefactado. La piuria en el paciente con catéter urinario no debe interpretarse de forma aislada.

- *Urocultivo*: se considera positivo si hay crecimiento $\geq 10^3$ UFC/ml en los pacientes sintomáticos o $\geq 10^5$ UFC/ml en los asintomáticos. Es muy importante identificar adecuadamente el origen del urocultivo en los pacientes portadores de catéteres, de cara al tratamiento. Se recomienda realizar el urocultivo tras el recambio de la sonda vesical.

Está indicada la realización de ecografía o TC ante la presencia de sepsis grave, ante la mala evolución clínica en las primeras 48-72 horas de tratamiento, si se sospecha la aparición de alguna complicación (absceso renal, pielonefritis aguda (PNA) enfisematosa, etc.) o para identificar anomalías anatómicas que retrasen la curación (litiasis, necrosis, obstrucción). En caso de candiduria persistente se recomienda efectuar una prueba de imagen para descartar las “bolas fúngicas”.

La etiología microbiana dependerá de los factores de riesgo del paciente. En la tabla I se detallan aquellos asociados a distintos microorganismos resistentes.

En la figura 1 se presenta el algoritmo diagnóstico-terapéutico.

— Tabla I —

Factores de riesgo de infecciones por microorganismos resistentes

Enterobacterias BLEE/AmpC	AB sistémica previa (aminopenicilinas, cefalosporina de 3. ^a generación, quinolonas), edad avanzada, comorbilidad grave, inmunosupresión
Enterobacterias productoras de carbapenemasas	Tratamiento previo con carbapenémicos
<i>Pseudomonas sp.</i> multiresistente	Tratamiento previo con carbapenémicos
<i>Enterococcus sp.</i> resistente a vancomicina (ERV)	Inmunosupresión, UCI, comorbilidad (diabetes, insuficiencia renal crónica), exposición previa a vancomicina, aminoglucósidos, carbapenem, clindamicina
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	Hematógena (bacteriemia, CVC), edad avanzada, cirugía, colonización
<i>Candida spp.</i> (<i>C. albicans</i>, <i>C. glabrata</i>)	Diabetes, ITU-CAT, antibioterapia de amplio espectro, obstrucción urinaria, UCI, candidemia (CVC, nutrición parenteral, neutropenia prolongada, corticoides)
<i>AB: antibioterapia; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; UCI: unidad de cuidados intensivos; CVC: catéter venoso central; ITU-CAT: ITU asociada a catéter.</i>	

TRATAMIENTO

El tratamiento empírico debe basarse en la gravedad de las manifestaciones clínicas (presencia de sepsis o *shock* séptico), la presencia o riesgo de desarrollo de neutropenia, el resultado de los urocultivos previos del paciente, el riesgo individual del paciente (antibioterapia previa, contacto hospitalario, manipulaciones urinarias, sondaje urinario, uropatía obstructiva) y los patrones de resistencia locales de cada centro.

Es fundamental para el éxito del tratamiento el control del foco mediante recambio o retirada de la sonda urinaria, derivación de la vía urinaria y resolución de la uropatía obstructiva, o mediante drenaje percutáneo o quirúrgico en caso de que existan colecciones. La antibioterapia debe ajustarse de acuerdo con el resultado de los cultivos, por lo que es primordial extraer las muestras antes del inicio del tratamiento. El antimicrobiano elegido debe alcanzar concentraciones elevadas y mantenidas

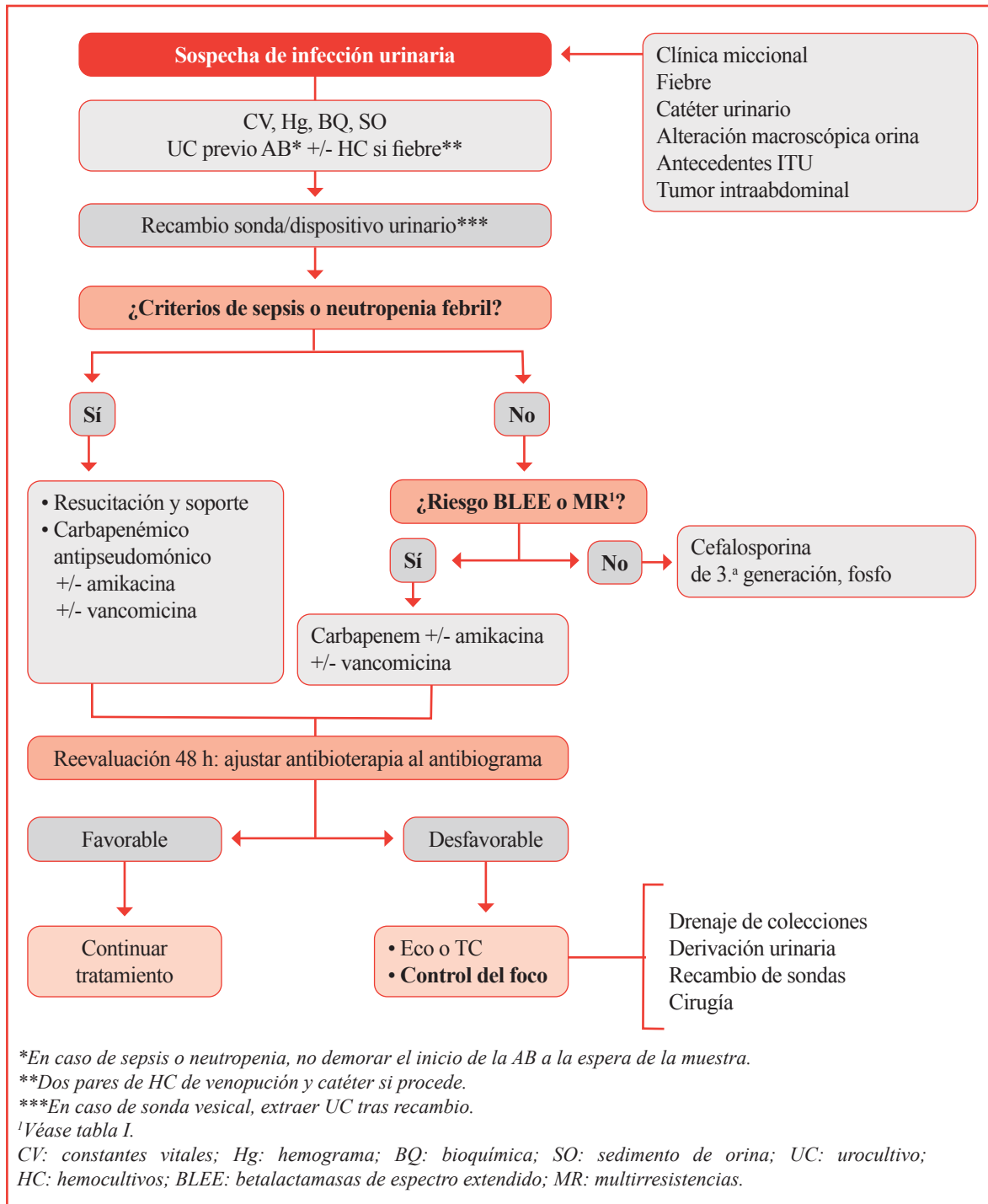


Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico.

en la vía urinaria y en sangre dada la posibilidad de bacteriemia, por lo que se debe evitar el uso de tigeciclina, moxifloxacino, anfotericina B liposomal y equinocandinas, dada su escasa eliminación urinaria. Se recomienda el empleo de aminoglucósidos en pauta única diaria para disminuir su potencial efecto nefrotóxico. Los esquemas recomendados de tratamiento empírico se muestran en la tabla II.

— Tabla II —
Esquemas de tratamiento

Síndrome	Factores de riesgo	Tratamiento empírico	Alergia a betalactámicos	Tratamiento específico	Duración
Cistitis aguda	Sin FR	CFP 2-3 gen. oral, fosfomicina	Fosfomicina	Según antibiograma (en PBA priorizar ciprofloxacino o levofloxacino, cotrimoxazol)	5-7 días
	FR BLEE	Ertapenem	Véase PNA		7 días
	FR PAE y MR	Véase PNA			
Orquiepididimitis	ETS	Ceftriaxona + doxiciclina	Levofloxacino o azitromicina + doxiciclina		10 días
	Sin ETS	Ceftriaxona IV + ampicilina	Tigeciclina		4 semanas
PNA y PBA	Sin FR	Ceftriaxona o cefotaxima IV	Amikacina o aztreonam		Según antibiograma (en PBA priorizar ciprofloxacino o levofloxacino, cotrimoxazol)
	FR BLEE	Ertapenem			
	FR PAE	Betalactámico antipseudomónico +/- aminoglucósido +/- vancomicina	Amikacina (+/-aztreonam o fosfomicina*) + vancomicina o teicoplanina		
	FR MR	Carbapenémicos en perfusión extendida, ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam, etc. (véase texto)			
Absceso renal	<i>S. aureus</i> oxaR y oxaS	Tratamiento habitual +/- cloxacilina o cefazolina o vancomicina*** + drenaje			4-8 semanas
Sepsis o neutropenia febril	Cualquiera	Meropenem o imipenem + amikacina o ceftazidima o cefepima + amikacina + vancomicina	Amikacina + aztreonam o fosfomicina + vancomicina o teicoplanina	Según antibiograma	7-14 días

*Si se sospecha resistencia a aminoglucósidos. **Considerar prolongar hasta 3 semanas si existe complicación.

***Considerar cobertura de *S. aureus* resistente a meticilina.

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; ETS: enfermedad de transmisión sexual; FR: factores de riesgo; PBA: prostatitis bacteriana aguda; PAE: Pseudomonas aeruginosa; MR: multirresistencia; PNA: pielonefritis aguda; oxaR: resistente a oxacilina; oxaS: sensible a oxacilina.

Bacteriuria y candiduria asintomática

En los casos asintomáticos, solo está indicada la detección y el tratamiento en las mujeres embarazadas y los pacientes que van a ser sometidos a una intervención urológica en la que se prevé que haya sangrado de mucosas, iniciando el tratamiento antes de la intervención y retirándolo tras el procedimiento. El tratamiento debe hacerse de acuerdo con el antibiograma. En los pacientes con neutropenia de riesgo elevado (< 100 células/mm³, ≥ 7 días de duración) existe controversia sobre si debe tratarse o no la bacteriuria asintomática y es recomendable el tratamiento de la candiduria asintomática. En las neutropenias de bajo riesgo no existe evidencia para recomendar el tratamiento. En todos los casos se aconseja el recambio de la sonda vesical o del dispositivo de derivación urinaria y repetir el urocultivo. En caso de presentar neutropenia febril o datos de sepsis, o si persiste el aislamiento microbiológico tras el recambio de la sonda o el dispositivo urinario, se recomienda iniciar el tratamiento antibiótico o antifúngico.

Pacientes sin datos de sepsis ni de neutropenia

Sin riesgo de multirresistencia

El tratamiento empírico de la cistitis aguda es una cefalosporina de segunda (cefuroxima) o tercera generación (cefixima) por vía oral o la fosfomicina (trometamol, 3 g/72 horas; cálcica, 0,5-1 g/8 horas), ajustando el tratamiento posteriormente según el antibiograma y manteniéndolo durante 7 días (dos dosis en el caso de la fosfomicina). Para el tratamiento de la pielonefritis aguda (PNA) y/o la prostatitis bacteriana aguda (PBA) se recomienda inicialmente una cefalosporina de tercera generación endovenosa (ceftriaxona) y, en caso de alergia a los betalactámicos, aztreonam o un aminoglucósido. Recomendamos la observación en las siguientes 12-24 horas y, si la evolución clínica es buena, el manejo ambulatorio con una cefalosporina de tercera generación oral durante 10 días, ajustando el tratamiento según el antibiograma. Si existen complicaciones (absceso renal, PNA enfisematosa) debe prolongarse hasta los 14-21 días, y de 4 a 6 semanas en el caso de la PBA, donde se dará preferencia al ciprofloxacino/levofloxacino y el cotrimoxazol por su mejor penetración en el tejido prostático. Se recomienda realizar un urocultivo de control 2 semanas después de la retirada de la antibioterapia.

Con riesgo de multirresistencia

Podría considerarse el tratamiento empírico con ertapenem en los pacientes con riesgo de BLEE pero sin riesgo de otros patógenos multirresistentes (sondaje corto o intermitente). En los pacientes con riesgo de *Pseudomonas* sp. se debe iniciar el tratamiento con un betalactámico antipseudomónico, debiéndose asociar un aminoglucósido en caso de sospecha de resistencia a carbapenémicos o si la infección es grave (sepsis, shock séptico, neutropenia febril). Si hay antecedentes de infecciones resistentes a carbapenémicos, adecuar la antibioterapia a los aislamientos previos, considerando el empleo de carbapenémicos en perfusión extendida, ceftazidima-avibactam o ceftolozano-tazobactam (véase el capítulo de las infecciones por microorganismos multirresistentes). En caso de presentar factores de riesgo de infección por *Enterococcus* sp., debe asociarse la vancomicina. En caso de alergia a los betalactámicos podría emplearse la amikacina (asociada o no a aztreonam o fosfomicina si existe sospecha de resistencia a los aminoglucósidos) y un antibiótico activo frente al enterococo (vancomicina, teicoplanina o linezolid). El tratamiento debe ajustarse con el antibiograma y su duración conforme a la indicada para cada síndrome clínico. Se recomienda realizar un urocultivo de control 2 semanas después de la finalización del tratamiento antibiótico.

El manejo de la candiduria requiere su confirmación una vez eliminados, si es posible, los factores de riesgo que favorecen la colonización (retirada de sonda vesical, antibioterapia sistémica, etc.). Si persiste la candiduria, el tratamiento de elección es el fluconazol. En caso de resistencia la elección es complicada y se recomienda la consulta con un experto.

PROFILAXIS

Debe evaluarse en todos los casos la necesidad de la inserción y la retirada precoz de los catéteres urinarios. La inserción de los catéteres debe realizarse con técnica estéril y la manipulación con la correcta higiene de manos. No está recomendada la administración profiláctica de antibióticos a los pacientes que van a ser sometidos a recambio/colocación de sondas urinarias, excepto si hay bacteriuria en un paciente neutropénico o se prevé un traumatismo con sangrado de mucosas. En el caso de reinfecciones frecuentes se debe considerar la realización de una profilaxis antibiótica, ajustando dicha pauta a los aislamientos microbiológicos previos. Esta puede realizarse con norfloxacin en dosis de 400 mg/día, trimetoprima/sulfametoxazol en dosis de 160/800 mg/día, nitrofurantoína en dosis de 100 mg/día o fosfomicina trometanol en dosis de 3 g una vez cada 5 o 7 días.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin B, Cooper B, et al. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prevention and Treatment of Cancer-related Infections, version 2; 2016. Available from: <https://oralcancerfoundation.org/wp-content/uploads/2016/09/infections.pdf>
- Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgraduate Medicine*. 2017;129(2):242-58.
- Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):e83.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1.
- Professionals S-O. EAU Guidelines: Urological Infections [Internet]. Uroweb; 2018. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections>.

6 CAPÍTULO

INFECCIÓN DE PARTES BLANDAS EN PACIENTES CON TUMOR DE ÓRGANO SÓLIDO

Alfonso Monereo Alonso¹ y Santos Enrech Francés²

¹Servicio de Medicina Interna. ²Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

INTRODUCCIÓN

En el paciente oncológico son frecuentes las infecciones de la piel y del tejido celular subcutáneo, tanto por la enfermedad neoplásica y su tratamiento como por las roturas de la barrera anatómica que generan las vías, los drenajes, los estomas y las heridas quirúrgicas.

Ante la sospecha de una infección cutánea debemos evaluar de qué tipo de infección se trata y, especialmente, el grado de profundidad que alcanza la infección. Es útil contar con un esquema del nivel al que puede afectar la infección en forma de tres estratos: infecciones superficiales limitadas a la epidermis, infecciones que afectan al tejido celular subcutáneo e infecciones profundas que afectan a fascias y músculos.

INFECCIONES SUPERFICIALES

Las infecciones superficiales se reconocen por presentarse de forma rápida con eritema bien delimitado y calor local. Cuando afectan a los folículos pilosos o las glándulas sudoríparas tienden a formar abscesos. Los microorganismos implicados son la flora habitual de la piel, como *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*. El tratamiento es empírico y puede ser tópico u oral cuando la infección es extensa. Las infecciones que afectan a los anejos con frecuencia forman abscesos en los que el germen implicado generalmente es el *S. aureus* sensible a meticilina (SAMS); en estos casos se realizan un drenaje quirúrgico, un estudio de Gram, un cultivo de la secreción y un tratamiento con

amoxicilina-clavulánico o cefalexina. El tratamiento antibiótico añade poco al drenaje quirúrgico, salvo en el caso de los pacientes inmunodeprimidos, los pacientes con signos de afectación sistémica (SRIS) y los pacientes de edades extremas o con falta de respuesta al drenaje. En caso de sospecha de *S. aureus* meticilina-resistente (SAMR) (atletas, HSH, reclutas, residencias, ADVP o exposición previa), el tratamiento se realiza con doxiciclina, clindamicina o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) (Tabla I).

— Tabla I —
Infecciones de la epidermis y anejos

Infecciones de la epidermis			
Impétigo no ampoloso	De vesículas confluentes a lesiones costrosas con exudado amarillento	<i>Streptococcus A</i> <i>Staphylococcus</i>	<i>Streptococcus</i> : mupirocina tópica/12 h 5 días,
Impétigo ampoloso	Ampollas extensas	<i>Staphylococcus</i>	amoxicilina oral <i>Staphylococcus</i> :
Ectima	Úlcera eritematosa circular con costra central	<i>Streptococcus A</i> <i>Staphylococcus</i>	amoxicilina-clavulánico o cefalexina Si SAMR: doxiciclina, clindamicina o TMP-SMX
Infecciones de anejos cutáneos			
Foliculitis	Pápulas eritematopustulosas de 2-5 mm Inicio en folículo piloso		Mupirocina tópica Si pseudomona, gentamicina tópica Si SRIS, antibioterapia sistémica
Forúnculos	Nódulo inflamatorio profundo a partir de una foliculitis; se extiende y no sobrepasa la dermis A veces, celulitis adyacente Doloroso, firme y rojizo	<i>Staphylococcus</i> Polimicrobianos Sospechar <i>Pseudomonas</i> en las infecciones adquiridas en piscinas y baños calientes	amoxicilina-clavulánico Clindamicina Cubrir SAMR si fallo de tratamiento o inmunodepresión
Ántrax (forunculosis)	Confluencia de varios forúnculos con formación de abscesos hasta el tejido celular subcutáneo y bocas por donde drena el pus		
Hidrosadenitis	Sobreinfección de las glándulas sudoríparas (axilas e ingles)		

SAMR: *Staphylococcus resistente a meticilina*; *SRIS*: *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (temperatura > 38 °C o < 36 °C, taquipnea > 24 rpm, taquicardia > 90 lpm, leucocitos > 12.000 o < 400 por mm³).*

Los efectos secundarios de algunos antineoplásicos se comportan como potenciales puertas de entrada, como es el caso de la eritrodisestesia palmoplantar (fluoropirimidinas, antraciclina, antiangiogénicos e inhibidores de mTOR), el complejo exantema acneiforme/fisuras/paroniquia (inhibidores del EGFR) y el exantema morbiliforme/maculopapuloso (inmunoterápicos anti-PD1/PD-L1 y anti-CTLA-4), todos ellos con riesgo de sobreinfección (Tabla II). Es importante el manejo de los efectos secundarios de los anti-EGFR dada la relación observada entre la intensidad de la erupción acneiforme y la eficacia del tratamiento. Se debe tratar precozmente para evitar tener que reducir

— Tabla II —

Efectos secundarios de los antineoplásicos que predisponen a las infecciones cutáneas

Afectación (tratamiento)	Ligera/moderada (tópico)	Moderada/grave (sistémico)
Erupción acneiforme Pápulas foliculares y pústulas en cara, cuero cabelludo, cuello y tronco superior	AB: clindamicina o eritromicina, en gel o loción/12 o 24 h Corticoide en crema: prednicartrato, mejor al acostarse Peróxido de benzoilo: en crema o gel	Tetraciclinas orales: doxiciclina 50-100 mg/12 o 24 h, o minociclina 100 mg/12 o 24 h (si alergia a los anteriores: TMP-SMX) Si grado \geq 3: prednisona, 0,5 mg/kg/día o metilprednisolona, 0,4 mg/kg/día v.o.
Fisuras sobre xerosis, en dedos de manos/pies	Nitrato de plata (en solución acuosa al 1/200 o en bastones) Preparados de ácido salicílico y urea Preparados de betametasona y gentamicina (profilácticos) AB: mupirocina en pomada si ya hay infección Apósitos hidrocoloides (en casos resistentes)	Valorar AB oral con tetraciclinas (doxiciclina, 100 mg/24 h)
Paroniquia alrededor de las uñas de manos/pies	Prevenir infección con: baños/jabones antisépticos Mupirocina en pomada Nitrato de plata (en solución acuosa al 1/200 o en bastones) Corticoides potentes: propionato de clobetasol en crema Si infección: clindamicina o eritromicina en gel o loción	Valorar AB oral con tetraciclinas (doxiciclina, 100 mg/24 h) Si granuloma piógeno, remitir al Servicio de Dermatología
Exantema morbiliforme Lesiones eritematosas que confluyen formando placas que aparecen en el tronco, extendiéndose hacia las extremidades	Corticoides potentes: propionato de clobetasol en crema en el cuerpo (de baja potencia (hidrocortisona) en la cara)	Prednisona, 1 mg/kg/día v.o. o equivalente Si sobreinfección, recurrir a los AB ya comentados

Siempre: adecuada hidratación, protector solar no graso y ropa interior de algodón. Antihistamínicos orales si hay prurito: cetirizina, 10 mg, o hidroxizina, 25 mg.

la dosis y los abandonos terapéuticos. En caso de toxicidad cutánea de grado 3 (NCI CTCAE: afecta al $>$ 30 % de la superficie corporal, con síntomas moderados o graves, limita las actividades diarias y de cuidado personal, se asocia a sobreinfección y/o precisa AB sistémicos) se debe interrumpir el tratamiento con el anti-EGFR y solo se reanuda a dosis inferiores cuando se resuelva hasta alcanzar un grado \leq 2. Si una toxicidad de grado 2-3 no se resuelve con el tratamiento adecuado y el oportuno ajuste de la dosis, se remitirá al paciente al Servicio de Dermatología. Si con todo se mantiene una toxicidad grave, se abandonará definitivamente la administración del anti-EGFR.

INFECCIONES DEL TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO

La celulitis es una infección bacteriana que afecta al tejido celular subcutáneo y se presenta en forma de eritema mal delimitado, edema, calor y sensibilidad local. Los factores que predisponen al desarrollo de la celulitis y la erisipela son la obesidad, la mala higiene, el edema o linfedema, la insuficiencia venosa y la presencia de una puerta de entrada, como son las roturas de la piel (heridas, traumatismos o úlceras), las micosis interdigitales y las dermatitis.

Los cultivos obtenidos con frotis tienen baja rentabilidad; las punciones y las biopsias tienen mejores resultados pero no están indicadas de rutina sino únicamente en los pacientes con neoplasias en tratamiento quimioterápico, neutropenia, déficit de inmunidad celular, mordeduras o heridas por inmersión. La bacteriemia no es frecuente en las celulitis. En los pacientes con celulitis sobre un linfedema, la rentabilidad de los hemocultivos es mayor y estos están indicados, así como en los pacientes con fiebre alta y tiritona.

En los adultos inmunocompetentes, los gérmenes implicados son los estreptococos del grupo A (*S. pyogenes*) y *S. aureus*. Otros gérmenes pueden también causarla. Hay datos referentes a la localización de la infección, la exposición y el contexto del paciente que orientan hacia posibles etiologías (Tabla III).

La celulitis debe distinguirse de otras entidades con presentación similar; en general, las lesiones múltiples, simétricas o con evolución de larga duración sugieren un diagnóstico alternativo (Tabla IV).

— Tabla III —

Algunas etiologías de las infecciones cutáneas según la localización o la exposición

Celulitis periorbitaria	<i>Staphylococcus aureus</i> , neumococo, estreptococo del grupo A
Celulitis bucal (mejilla)	<i>Haemophilus influenzae</i>
Mastectomía (con vaciamiento axilar)	Estreptococo hemolítico no del grupo A
Mastectomía o tumorectomía (con linfadenectomía, radioterapia)	Estreptococo hemolítico no del grupo A
Safenectomía para baipás	Estreptococo hemolítico del grupo A o no del grupo A
Celulitis perianal	Estreptococo hemolítico del grupo A
Úlcera diabética	Bacilos gramnegativos aerobios (enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i>) y anaerobios (<i>Bacteroides</i> y peptococos)
Mordedura humana	Anaerobios orales (<i>Bacteroides</i> , peptoestreptococos), <i>Eikenella corrodens</i> ; <i>Streptococcus viridans</i> , <i>S. aureus</i>
Mordedura de gato o perro	<i>P. multocida</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Neisseria canis</i> , <i>Haemophilus felix</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , anaerobios
Exposición a agua salada	<i>Vibrio vulnificus</i>
Exposición a agua dulce	<i>Aeromonas</i>
Trabajador con pescado, veterinario, carnicero	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>

— Tabla IV —

Entidades que plantean un diagnóstico diferencial con la celulitis

Dermatitis de estasis	Con frecuencia bilateral, cambios crónicos, menor componente inflamatorio
Hematoma	Historia de traumatismo o anticoagulación. Visible con ecografía
Bursitis	Inflamación aguda circunscrita a la zona anatómica de la bolsa sinovial afectada (rodilla, codo)
Picadura de insecto	Historia clínica, prurito local, ausencia de fiebre, buen estado general y ausencia de leucocitosis
Gota	Eritema sobre la articulación, dolor articular, episodios repetidos, rápida respuesta al tratamiento
Trombosis venosa	Menor componente inflamatorio, dolor gemelar. Pueden coexistir. Recurrir a ecografía
Fiebre mediterránea familiar	Episodios previos de fiebre, dolor abdominal
Exantema fijo medicamentoso	Eritema que no se extiende tan rápido, fiebre baja, historia de ingesta de medicamentos
Pioderma gangrenoso	Lesiones nodulares o bullas que se ulceran. Más frecuente en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal
Síndrome de Sweet	Placas, pápulas y nódulos eritematosos, pseudovesículas. Fiebre, leucocitosis con neutrofilia. Con frecuencia se asocia a neoplasia hematológica. En la cara se parece a la erisipela o a la celulitis periorbitaria. Responde a los esteroides
Enfermedad de Kawasaki	Cuadro agudo preferentemente en niños con fiebre, conjuntivitis, adenopatías cervicales, eritema faríngeo; afecta a palmas y plantas, puede simular una celulitis periorbitaria
Síndrome de Well	Lesiones urticariformes que se aclaran en el centro, progresión lenta de semanas o meses, eosinofilia periférica
Carcinoma erisipeloide	Carcinoma metastásico con afectación linfática, más frecuente en la pared anterior del tórax por neoplasia de mama, sin fiebre, de progresión más lenta que la celulitis
Ectima gangrenoso	Pápula eritematosa no dolorosa que se extiende, con áreas de induración que evolucionan a pústulas y/o bullas, en el contexto de una infección sistémica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Fascitis necrotizante	Véase texto
Mionecrosis clostridiana	Véase texto

INFECCIONES PROFUNDAS

Sin duda alguna, el principal diagnóstico diferencial de la celulitis es el de la infección que alcanza planos profundos. Esta invasión de la fascia y el músculo progresa rápidamente, con una elevada mortalidad. Es muy importante tener en cuenta los signos que sugieren la presencia de una infección profunda:

- *Signos locales:* edema e induración más allá de los límites del eritema. Dolor insoportable y desproporcionado con respecto a los hallazgos clínicos. Anestesia local/impotencia funcional. Flictenas o bullas, necrosis cutánea o equimosis; crepitación o gas en la radiología; ausencia de linfangitis o adenitis ipsilateral, y fracaso del tratamiento antibiótico inicial.

- *Afectación grave del estado general*: hipotensión, confusión, SRIS grave.
- *Factores del huésped*: celulitis con afectación de la región perianal y/o del aparato genitourinario. Heridas con afectación del espacio vascular/destrozos traumáticos. Paciente gravemente inmunodeprimido (neutropénicos).

Las fascitis necrotizantes son generalmente polimicrobianas, con aerobios y anaerobios, y se producen en pacientes con enfermedad predisponente (diabetes, úlceras de decúbito, hemorroides, fisura anal, episiotomía, cirugía de colon, urológica o ginecológica). Son variantes, por su distinta localización, la angina de Ludwig (infección del espacio submandibular), el síndrome de Lemierre (tromboflebitis séptica de la yugular), la gangrena de Fournier y la infección polimicrobiana conocida como gangrena bacteriana sinérgica o úlcera fagedémica tras la colostomía.

Los casos de infección monomicrobiana son producidos por *Streptococcus* o *Staphylococcus* metilicilina resistente, que pueden ocurrir en personas sin enfermedad predisponente. Otros gérmenes como *Aeromonas* o *Vibrio vulnificus* la pueden producir con menor frecuencia.

La mionecrosis clostridiana o gangrena gaseosa se produce bien tras un traumatismo previo (herida penetrante, cirugía abdominal o ginecológica), en cuyo caso se debe a *Clostridium perfringens* en el 80 % de los casos, o bien de forma espontánea, causada por *Clostridium septicum*. En este último caso, la puerta de entrada es con frecuencia gastrointestinal.

En los casos de infección profunda, la sospecha clínica puede demorarse por haber ausencia de fiebre o por existir pocas manifestaciones cutáneas en los primeros momentos, por atenuarse los síntomas debido a la medicación (AINE, opiáceos, etc.) o por atribuirse los hallazgos a otras causas (herida quirúrgica, trombosis venosa profunda). Ante la sospecha se debe plantear el abordaje quirúrgico con desbridamiento del tejido necrótico y toma de muestras, que resultan esenciales. La resonancia magnética es la mejor técnica para distinguir una celulitis de una fascitis, mostrando afectación de la fascia muscular. La TC y la ecografía la distinguen con mayor dificultad pero detectan las colecciones y pueden guiar la punción. La cirugía establece el diagnóstico definitivo. Demorarla más allá de las primeras 24 horas de ingreso aumenta la mortalidad y con frecuencia es necesaria una reinspección a las 24-48 horas.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

La mayoría de las celulitis están producidas por estreptococos o por *S. aureus*. La presencia de pus aumenta la probabilidad de que se trate de *Staphylococcus aureus*, lo que tiene implicaciones para el tratamiento empírico (Tabla V). El tratamiento inicial puede ser oral; debe ser intravenoso si la infección se extiende rápidamente, si aparecen signos de SRIS o si así lo aconseja la comorbilidad del hospedador (inmunodeficiencia, neutropenia, asplenia, edema previo, cirrosis, insuficiencia renal o cardíaca).

En los casos de infección profunda, el tratamiento antibiótico definitivo se basa en los hallazgos microbiológicos. Inicialmente, el tratamiento empírico es de amplia cobertura y, en el caso de que pensemos en una fascitis mediada por un mecanismo toxigénico, dado que disminuye la síntesis proteica y por tanto de toxina, la adición de linezolid o clindamicina es esencial. Si además no responde, valoraremos la utilización de inmunoglobulinas intravenosas. Tras el aislamiento del germen se ajusta el tratamiento. Añadir antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ibuprofeno, 400 mg cada 6 horas durante 5 días) o esteroides en los no diabéticos (prednisona, 40 mg al día durante 7 días) mejora la celulitis más rápidamente que el antibiótico solo.

— Tabla V —
Tratamiento empírico de la celulitis

Celulitis leve	Celulitis extensa o grave
Amoxicilina-clavulánico	Amoxicilina-clavulánico
Cefeditoreno	Cloxacilina
Moxifloxacino	Clindamicina
Clindamicina	Dalbavancina
Si existe alergia a los betalactámicos o la prevalencia del SAMR $\geq 10\%$: linezolid o daptomicina 6-8 o dalbavancina La cobertura del SAMR es importante si la infección es grave o se acompaña de supuración	
Comorbilidad o inmunodepresión o herida en contacto con el agua	
Cefotaxima o ceftriaxona + cloxacilina o linezolid o daptomicina o dalbavancina + doxiciclina si la herida está en contacto con agua de mar	
Fascitis necrotizante	
Piperacilina-tazobactam o meropenem o ceftriaxona + linezolid o clindamicina	
Mordedura	
Amoxicilina-clavulánico o ertapenem o moxifloxacino o ceftriaxona + clindamicina	

En los casos de celulitis recurrente se debe identificar la presencia de factores predisponentes como el linfedema, la obesidad, el eccema, la insuficiencia venosa o las fisuras digitales, y tratarlos si ello es posible. Si se presentan dos o más episodios al año está indicada la antibioterapia profiláctica con penicilina benzatina (1,2 MU cada 4 semanas i.m.) durante 6 meses consecutivos o con penicilina oral (penicilina V 250-500 mg cada 12 horas) o eritromicina (250 mg cada 12 horas), manteniéndola mientras existan los predisponentes.

En los pacientes con infección de herida quirúrgica están indicados la retirada de la sutura y el drenaje de las colecciones. La antibioterapia sistémica no está indicada de forma sistemática, pero puede ser beneficiosa en presencia de SRIS, eritema e induración del borde de la herida de más de 5 cm. Un ciclo breve de tratamiento antibiótico sistémico está indicado en las infecciones de las cirugías limpias de tronco, cabeza y cuello o extremidades con signos sistémicos de infección. Cuando existen factores de riesgo de SAMR (colonización nasal, infección por SAMR previa, hospitalización o antibioterapia reciente) se recomienda utilizar vancomicina, linezolid, daptomicina, telavancina o ceftarolina. Para las infecciones que aparecen tras las cirugías de la axila, el tracto gastrointestinal, el periné y el aparato genital femenino se recomienda la cobertura de gramnegativos y anaerobios con cefalosporina o quinolona asociada a metronidazol (Tabla VI).

— Tabla VI —

Antibioterapia de heridas quirúrgicas según la localización

Genitourinaria/abdominal	
Piperilina-tazobactam	Imipenem-cilastatina
Ertapemen	Meropenem
Metronidazol + ciprofloxacino o levofloxacino o amoxicilina-clavulánico o ceftriaxona	
Tronco o extremidad lejos de la axila o el periné	
Cloxacilina	TMP-SMX
Cefazolina	Vancomicina
Cefalexina	
Axila o periné	
Metronidazol + ciprofloxacino o levofloxacino o ceftriaxona	

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Mensa J, Soriano A, García-Sánchez JE, Marco F, Letang E, Llanes P, et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. Antares Ediciones; 2019.
- Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis. A Review. JAMA. 2016;316(3): 325-37.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Patchen Dellinger E, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014;59(2):e10-52.
- Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. N Engl J Med. 2017;377:2253-65.

7 CAPÍTULO

INFECCIÓN INTRAABDOMINAL Y DIARREA AGUDA EN PACIENTES CON TUMOR DE ÓRGANO SÓLIDO

Ana López Martín¹ y Gema Flox Benítez²

Servicios de ¹Oncología y ²Medicina Interna. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

INFECCIONES INTRAABDOMINALES

Esquema de manejo

En la figura 1 se expone el esquema de manejo general de los pacientes con dolor abdominal y fiebre (1).

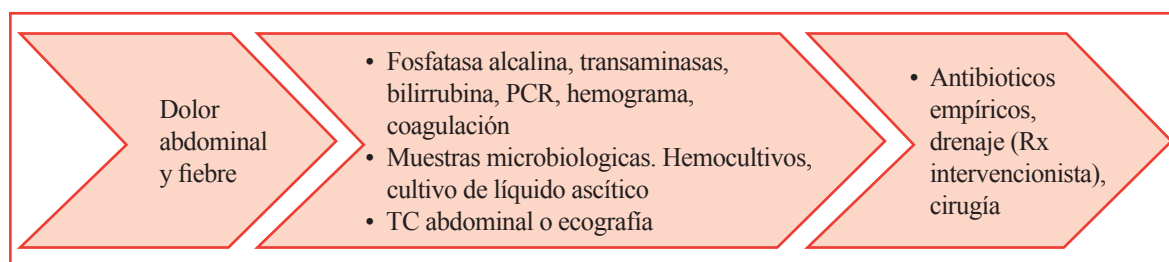


Figura 1. Manejo de los pacientes con dolor abdominal y fiebre.

Etiología microbiana probable

La etiología de la infección intraabdominal suele ser la propia flora gastrointestinal (GI) polimicrobiana, incluyendo las bacterias anaerobias. La excepción sería la peritonitis bacteriana espontánea primaria (PBE) de los pacientes con descompensación edemascítica, que suele ser monomicrobiana.

La etiología puede modificarse por el uso de tratamientos antibióticos previos, la localización del intestino afecto, la adquisición en la comunidad o nosocomial y el uso previo de antibióticos.

Proceder diagnóstico

Si se trata de una infección circunscrita a una parte del intestino, como son las infecciones hepato-biliares (colangitis y colecistitis), las diverticulitis y los abscesos intraabdominales, los casos debutarán con dolor abdominal localizado al inicio del cuadro y fiebre. En el caso de la colangitis se asocia también la ictericia. Las infecciones más generalizadas de la cavidad peritoneal, como la peritonitis, se asocian a un cuadro de dolor abdominal difuso. Se pueden asociar otros síntomas digestivos más inespecíficos, como náuseas, vómitos y estreñimiento, y generales, como astenia, anorexia y, si la infección es muy grave, un cuadro de sepsis con disfunción orgánica.

En cuanto a las pruebas para esclarecer el diagnóstico, resulta de gran ayuda la realización de una analítica completa con fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubina, amilasa, lipasa, hemograma, gasometría venosa con lactato, hemograma y coagulación. En presencia de ascitis se procederá a la realización de una paracentesis diagnóstica para poder realizar un análisis bioquímico del líquido y un cultivo microbiológico de este. Las pruebas diagnósticas como la TC abdominal y la ecografía son las pruebas preferidas para su evaluación.

Tratamiento empírico recomendado

Las opciones terapéuticas aceptables en este escenario incluyen una cefalosporina de tercera generación, como la ceftriaxona asociada a metronidazol para cubrir los gérmenes anaerobios. También se pueden emplear otras, como cefepima o ceftazidima, con actividad antipseudomónica y metronidazol. Otras opciones en monoterapia serían la piperacilina-tazobactam o un carbapenem (imipenem-cilastatina, meropenem, doripenem o ertapenem) (2). En los pacientes neutropénicos, el esquema de tratamiento debe tener siempre actividad antipseudomónica (Tabla I).

En el tratamiento empírico de las infecciones intraabdominales nosocomiales debemos realizar una cobertura antibiótica de los gérmenes resistentes y de *Pseudomonas* spp. Se puede usar monoterapia con carbapenems o regímenes de combinación con cefepima o ceftazidima más metronidazol.

**- Tabla I -
Tratamiento**

Monoterapia
Imipenem-cilastatina
Meropenem
Doripenem
Piperacilina-tazobactam
Regímenes en combinación con metronidazol (solo una de los siguientes)
Ceftriaxona
Cefepima
Ceftazidima
Más metronidazol

con regímenes de combinación con cefepima o ceftazidima más metronidazol. También debemos valorar la adición de una antibioterapia empírica con actividad antienterococo (3), particularmente en aquellos pacientes con infección posoperatoria o que hayan recibido previamente cefalosporinas u otros agentes antimicrobianos con selección de especies de enterococos, en los pacientes inmunocomprometidos y en aquellos con enfermedad cardíaca valvular o materiales protésicos intravasculares. Se añadiría al régimen anterior ampicilina o vancomicina.

Si existe sospecha de infección por microorganismos productores de betalactamasas de espectro expandido (BLEE), por ejemplo, en aquellos pacientes con colonización o infección previa

por estos microorganismos, se debe usar un carbapenem. La combinación de vancomicina, aztreonam y metronidazol es una alternativa para los pacientes con alergia a betalactámicos o cuando no se pueden utilizar los carbapenems en las infecciones de adquisición nosocomial.

Por último, no debemos olvidar lo gérmenes multirresistentes (*Pseudomonas* spp. y BGN productores de carbapenemasas) (véase el capítulo 10). En estos casos, la administración de tratamientos combinados, junto con antibioterapia en perfusión extendida y, posteriormente, la utilización de nuevos fármacos ajustados según el antibiograma (ceftazidima/avibactam, ceftozolano/tazobactam, colistina), debe guiarse por la flora de cada uno de nuestros hospitales.

La aspiración percutánea y el drenaje deben realizarse, si es factible, en todas las colecciones infecciosas sospechosas. La colangitis puede complicar los tumores que producen obstrucción de la vía biliar, por lo que en estas situaciones es preceptiva –tras una evaluación con TC abdominal– la colocación de un *stent* de drenaje, que es un componente clave para manejar la colangitis.

El tracto GI y los catéteres venosos centrales son las principales puertas de entrada de la candidiasis sistémica. Distintas especies de *Candida* forman parte de la flora colónica normal en los adultos. La susceptibilidad de que se produzca una candidemia surge cuando hay en la mucosa algún daño inducido por el tratamiento quimioterápico y neutropenia. Los pacientes pueden desarrollar una peritonitis por *Candida* tras una cirugía, especialmente tras una peritonitis fecal o la rotura de una anastomosis. Ha de tenerse en cuenta tanto para el uso de la profilaxis con fluconazol como para el tratamiento con azoles (fluconazol, itraconazol, isavuconazol, posaconazol y voriconazol), formulaciones de anfotericina B o equinocandinas (casprofungina, micafungina).

DIARREA AGUDA

La diarrea es un problema común en los pacientes con cáncer (4). Sus causas son múltiples y los casos severos pueden originar complicaciones importantes, como deshidratación, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, insuficiencia renal y aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares e infecciosas, con importante deterioro de la calidad de vida.

Diagnóstico diferencial

- *Diarrea como consecuencia de la toxicidad de los tratamientos antitumorales.* Entre los citotóxicos destacan como causantes de diarrea el 5-fluoracilo y sus derivados, el irinotecán y los taxanos. También es frecuente la aparición de la diarrea asociada a los tratamientos dirigidos –como los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), los inhibidores de mTOR y otros inhibidores de la tirosina-quinasa como imatinib, sunitinib o sorafenib– y la diarrea de mecanismo autoinmune asociada al tratamiento con inmunoterapia. El riesgo aumenta cuando se utilizan esquemas de combinación con estos fármacos. Es importante la información al paciente y la administración de un tratamiento profiláctico con antidiarreicos (loperamida), según el caso, y en todos los casos instruir al paciente para facilitar la detección y el tratamiento precoces.
- *Otros fármacos.* El uso de laxantes o de antiácidos con alto contenido en magnesio puede ser causa de diarrea.
- *Diarrea por radioterapia.* La radioterapia sobre la pelvis o la cavidad abdominal daña la mucosa intestinal, originando liberación de prostaglandinas y malabsorción de sales biliares, lo que causa diarrea. La diarrea aguda por radioterapia ocurre en las 6 primeras semanas de tratamiento y suele resolverse con tratamiento sintomático.

- *Diarrea infecciosa*. Los gérmenes que causan de diarrea pueden ser muy diversos, según el caso. Los más frecuentes son las enterobacterias procedentes de la propia flora intestinal (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp.). Destacan dos cuadros infecciosos específicos que causan diarrea en los pacientes oncológicos: la infección por *Clostridium difficile* y la colitis neutropénica.

Diarrea por *Clostridium difficile*

Los pacientes oncológicos presentan alto riesgo de infección por *C. difficile* (ICD) debido a sus múltiples y prolongados ingresos, el uso frecuente de antibióticos, la administración de quimioterapia, la edad avanzada y el uso de sondas de alimentación y de inhibidores de la bomba de protones. La ICD puede aparecer también como complicación de la neutropenia. Los síntomas suelen presentarse a los 5-10 días del tratamiento antibiótico y consisten en diarrea abundante, en ocasiones sanguinolenta, con dolor y distensión abdominal, fiebre y malestar general. El diagnóstico se realiza mediante la detección de la toxina de *C. difficile* en las heces, que suele ser positiva en un 70-90 % de los casos, o mediante coprocultivo. El diagnóstico puede ser complejo por su similitud con los cuadros de diarrea por quimioterapia y por la dificultad para diferenciar la colonización de la infección. El tratamiento dependerá de si se trata del primer episodio y de la gravedad. En los casos leves ha consistido clásicamente en la administración de metronidazol, aunque parece ser menos eficaz que la vancomicina, que es el tratamiento de elección, especialmente en las formas graves. La fidaxomicina es similar –en términos de eficacia– a la vancomicina para el tratamiento de un episodio inicial y parece reducir significativamente las recaídas, que ocurren hasta en el 20 % de los casos, por lo que es de primera elección en caso de primera recaída (5) (Figura 2).

Colitis neutropénica

La colitis neutropénica es un cuadro agudo y grave de infección abdominal que suele aparecer a los 10-14 días del tratamiento quimioterápico, coincidiendo con el nadir de los leucocitos. Distintos factores están probablemente implicados en su patogenia: daño de la mucosa intestinal originado por los antineoplásicos, existencia de neutropenia y alteración de las defensas del huésped frente a la invasión por microorganismos. A nivel histológico se pueden observar edema e inflamación de la mucosa, ulceraciones de la mucosa, hemorragia intramural y necrosis.

El cuadro debe sospecharse en cualquier paciente en tratamiento quimioterápico que presente neutropenia (mayor riesgo si el recuento de neutrófilos es inferior a 500/ μ l), fiebre y dolor abdominal, que son los síntomas más comunes de presentación. Otros signos y síntomas son: distensión abdominal, náuseas, vómitos y diarrea acuosa o sanguinolenta. Se debe vigilar la aparición de signos de irritación peritoneal o *shock*, que deben hacer sospechar una perforación intestinal.

En todos los pacientes con sospecha de colitis neutropénica se debe realizar una TC abdominal. La presencia de engrosamiento de la pared intestinal, que afecta con más frecuencia al ciego y al colon ascendente, confirma el cuadro. La realización de la TC abdominal permite además descartar complicaciones tales como perforación, abscesos, etc., y descartar otras posibles causas del cuadro clínico. No se deben realizar exploraciones del tipo del enema de bario o la colonoscopia, por el riesgo de perforación que conllevan.

Varios microorganismos, incluyendo bacterias gramnegativas, cocos grampositivos, anaerobios y en ocasiones hongos como *Candida* sp., pueden estar implicados, siendo frecuente la bacteriemia, especialmente por microorganismos gramnegativos como *Pseudomonas*. Son frecuentes las infecciones polimicrobianas. La bacteriemia por *Clostridium septicum* se asocia a un curso fulminante del cuadro y una alta tasa de mortalidad.

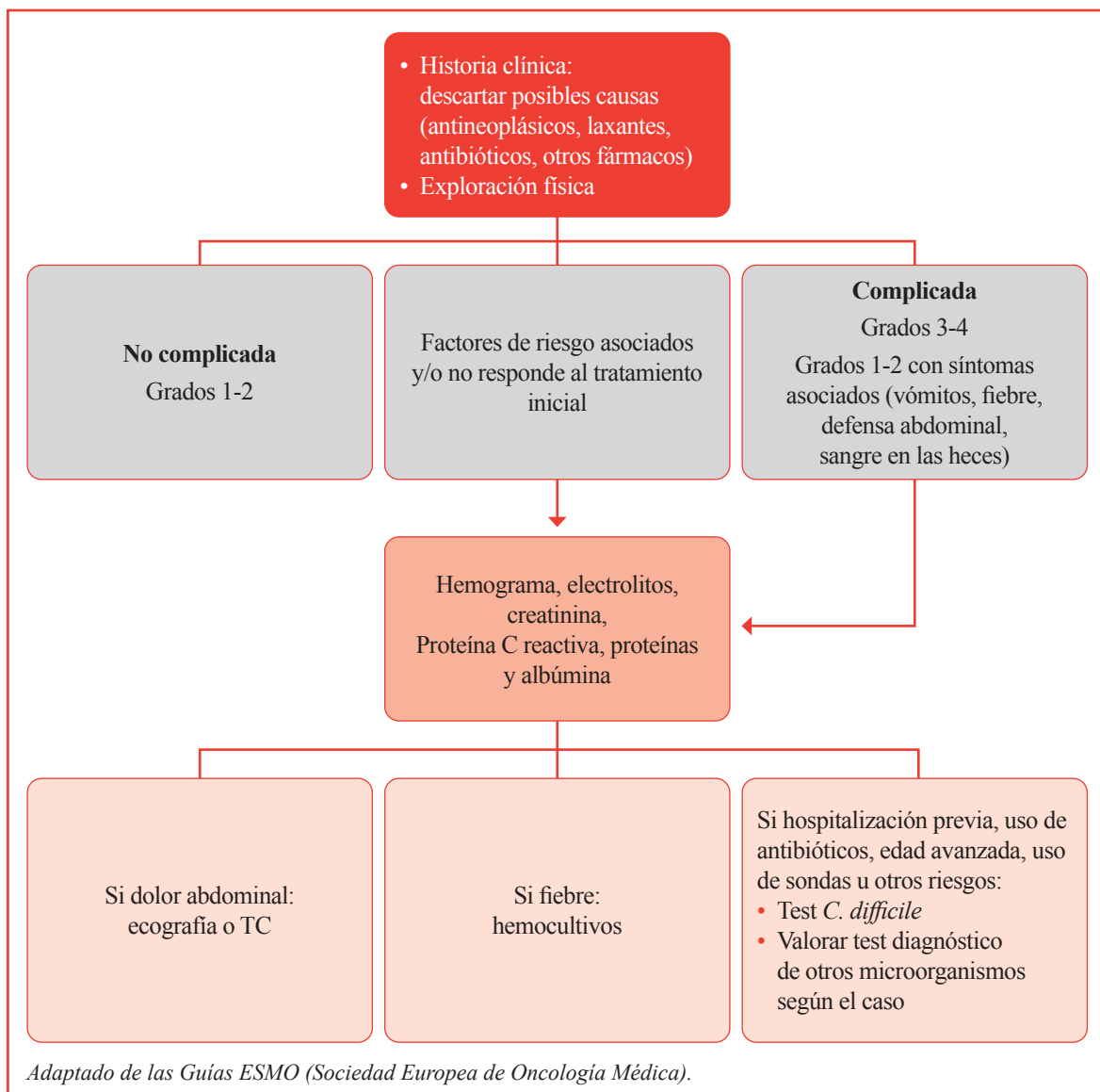


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de diarrea en paciente oncológico.

El tratamiento de la colitis neutropénica incluye:

- *Tratamiento de soporte:* reposición hidroelectrolítica, soporte nutricional y hemoterápico. Se deben evitar, en general, los agentes antidiarreicos y los opioides para no agravar el íleo.
- *Tratamiento antibiótico:* debe dirigirse tanto a los patógenos probables como a los detectados en los hemocultivos. Se deben incluir fármacos activos frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, otros bacilos gramnegativos entéricos y anaerobios. En los pacientes gravemente enfermos debe incluirse un fármaco activo frente a *Enterococcus*. Se sugieren los siguientes:
 - Piperacilina-tazobactam.
 - Cefepima + metronidazol.
 - Imipenem o meropenem. Los carbapenems suelen reservarse para casos de alergia o microorganismos resistentes a los tratamientos previos.

- *Factores estimulantes de colonias*: dada la gravedad del cuadro, se suele considerar adecuada la administración de G-CSF hasta la recuperación del recuento de neutrófilos.
- *Cirugía*: debe valorarse en caso de aparición de complicaciones como la perforación, el sangrado masivo y otras.

Evaluación del paciente con diarrea

La intensidad de la diarrea se suele evaluar según los criterios de toxicidad establecidos por el National Cancer Institute (NCI) americano (Tabla II) (6).

— Tabla II —
Criterios comunes de toxicidad: diarrea (CTCAE V5.0, NCI)

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<ul style="list-style-type: none"> - Incremento < 4 deposiciones/día sobre el nivel basal - Leve incremento del flujo por la colostomía 	<ul style="list-style-type: none"> - Incremento de 4-6 deposiciones/día sobre el nivel basal - Moderado incremento del flujo por la colostomía - Limitación de actividades diarias del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Incremento ≥ 7 deposiciones/día sobre el nivel basal - Severo aumento del flujo por la colostomía - Requiere hospitalización - Autocuidado limitado 	<ul style="list-style-type: none"> - Situación que compromete la vida del paciente - Indicada la intervención urgente 	<ul style="list-style-type: none"> - Muerte

En la evaluación general del paciente oncológico con diarrea debe realizarse una anamnesis completa, con especial interés en la búsqueda de posibles causas entre los antecedentes del paciente y una exploración física minuciosa para descartar signos de riesgo. Los casos leves (G1, G2 y G3 bien hidratados y sin signos de alarma) podrán tratarse ambulatoriamente. Los G4 y los que presenten síntomas tales como diarrea sanguinolenta o purulenta, dolor abdominal persistente, fiebre o deshidratación deberán ser ingresados. Las exploraciones complementarias dependerán de la gravedad de la diarrea y del diagnóstico de sospecha en cada caso (Figura 3). En el caso de que aparezcan signos de peritonismo o sospecha de colitis deberá realizarse una TC de abdomen que valore la extensión de la afectación intestinal y la posibilidad de una enterocolitis neutropénica o de una complicación abdominal (perforación, absceso). Estas complicaciones pueden requerir tratamiento quirúrgico. Además, antes de iniciar el tratamiento AB se indicará la realización de hemocultivos (x 2), de un coprocultivo y de una determinación de la toxina de *C. difficile*.

Manejo general

Se debe garantizar la reposición hidroelectrolítica y evitar la deshidratación en todos los casos. El uso de fármacos antidiarreicos como la loperamida puede estar indicado. El uso de antibióticos se limita a los casos asociados a fiebre, neutropenia o sospecha fundada de causa infecciosa. Por su relevancia en el paciente oncológico, se muestra el tratamiento de la ICD (Figura 3).

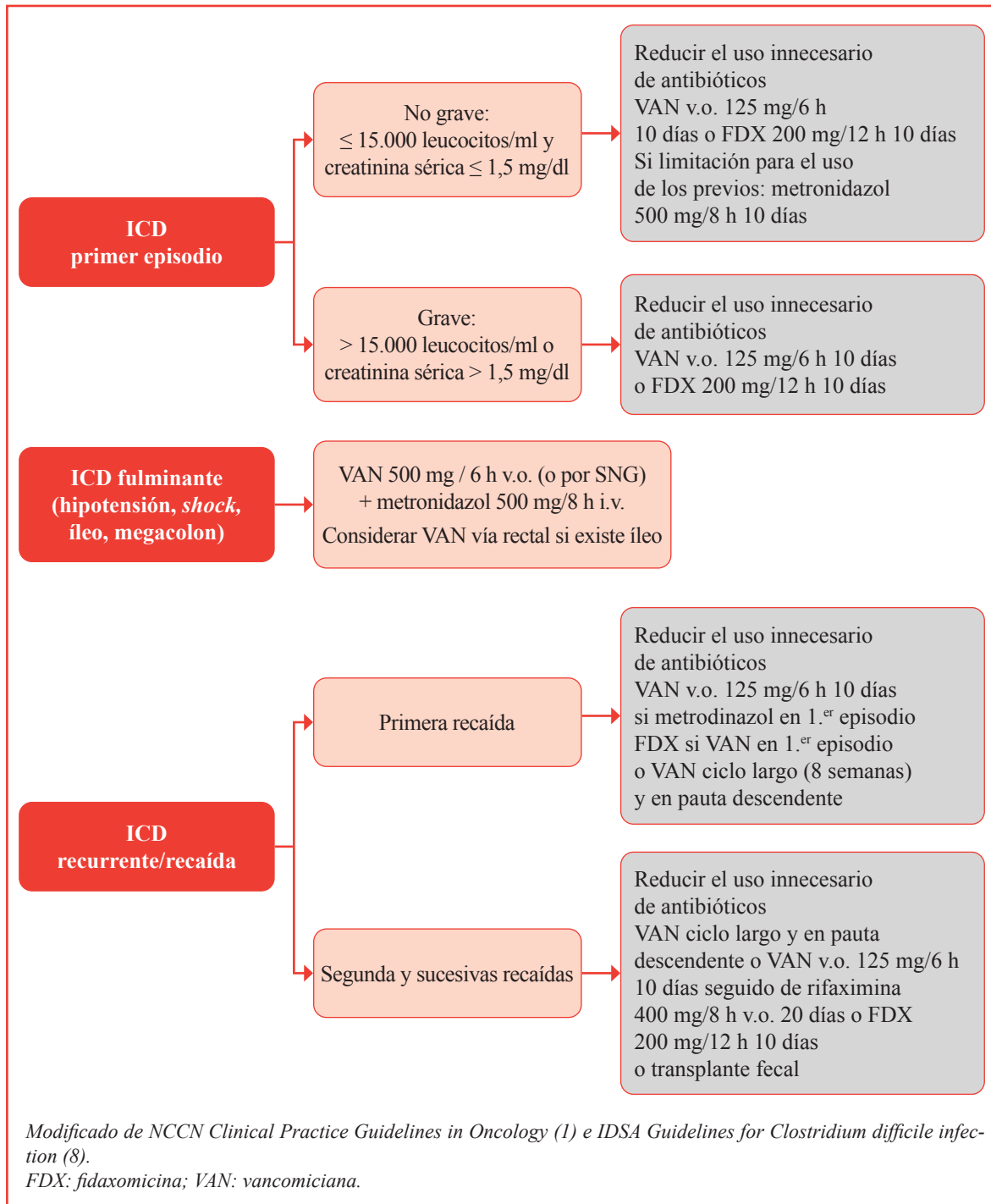


Figura 3. Tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*.

El bezlotoxumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la toxina B de *Clostridium difficile*, puede usarse para disminuir las recaídas en los pacientes de alto riesgo (edad avanzada, enfermedad concomitante grave, recurrencias previas, ICD grave previa, necesidad de continuar tratamiento antibiótico) (9).

BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 2, 2020; 2020 June 5. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
2. Baron Barshak M. Antimicrobial approach to intra-abdominal infections in adults. Uptodate; 2020, June 25.
3. Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Feb;23(2):73-7.
4. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv126-42.
5. Neemann K, Freifeld A. Clostridium difficile-Associated Diarrhea in the Oncology Patient. *J Oncol Pract*. 2017 Jan;13(1):25-30.
6. Common Toxicity Criteria, V5.0. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/TCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
7. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):e447-60.
8. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48.
9. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med*. 2017 Jan 26;376(4):305-17.

8 CAPÍTULO

INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON TUMOR DE ÓRGANO SÓLIDO

José Ramón Barberá Farré¹ y Sara Cerezo González²

Servicios de Medicina Interna¹ y Oncología². Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con tumores de órgano sólido, los factores de riesgo principales para presentar infecciones del sistema nervioso central (SNC) son fundamentalmente la neutropenia profunda y prolongada y la terapia inmunosupresora asociada. En estos casos si hay bacteriemia, algunos microorganismos con tropismo por el SNC (neumococo, *Listeria* spp.) producen patología. También los pacientes con deterioro de la inmunidad celular o malfunción de los macrófagos son propensos a las infecciones por patógenos intracelulares, como los hongos, las nocardias, la tuberculosis y los virus con tropismo por el SNC. La alteración de las barreras defensivas producida por la radioterapia en el SNC, los accesos venosos periféricos o centrales (Port-a-Cath[®] o Hickman[®]), los catéteres de derivación intraventriculares (Ommaya[®]) o intradurales, y las cirugías (sobre todo, las realizadas en el SNC, como la cirugía de las metástasis cerebrales) también pueden favorecer el desarrollo de estas infecciones (1).

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA ANTE LA SOSPECHA DE INFECCIÓN DEL SNC

Las manifestaciones clínicas no son específicas y pueden incluir fiebre, cefalea, signos meníngeos, alteración del estado mental, signos focales neurológicos y convulsiones, principalmente. En el paciente oncológico, las manifestaciones pueden ser más sutiles: en ocasiones solo se presentan en forma de cuadro confusional o disminución del nivel de consciencia, lo que complica y retrasa el diagnóstico. El periodo de instauración –brusca (horas o días), subaguda (días-semanas) o crónica (semanas-meses)– también tendrá valor en el diagnóstico etiológico microbiano. Según las recomendaciones de la IDSA,

ante la sospecha de infección del SNC está indicada la realización de una prueba de imagen urgente en todos los pacientes inmunodeprimidos con disfunción cognitiva, papiledema, crisis epiléptica, antecedentes de tumor cerebral, ictus, infección local del SNC y/o datos de focalidad neurológica, pero en estos casos su realización no debe retrasar el inicio de tratamiento antibiótico (AB) empírico. Por tanto, en casi todos nuestros pacientes está indicada la realización de una prueba de imagen urgente. En caso de que esta sea normal se procederá a la realización de una punción lumbar que nos aproximará también al diagnóstico diferencial microbiano/no infeccioso (Tablas I y II). La TC y la RMN cerebrales son muy útiles en el diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio de los pacientes con neoplasia para diferenciar su etiología infecciosa o tumoral. La imagen típica del absceso en la TC es una lesión hipodensa con captación en anillo, pero en la fase de cerebritis la TC puede ser normal. En la RMN cerebral nos encontramos con una lesión hipointensa en T1, con restricción de la difusión y refuerzo en anillo tras la infusión de contraste, generalmente completo, fino y regular. La RMN es más sensible para detectar los abscesos en fase precoz (cerebritis), de pequeño tamaño (< 1,5 cm), y los localizados en la fosa posterior. Además, hay signos radiológicos en la TC y la RMN que nos orientan hacia determinadas etiologías infecciosas. La TC también nos aporta información sobre los posibles focos primarios (mastoides, oído y senos paranasales) y para la detección de complicaciones en los casos de mala evolución clínica (hidrocefalia, roturas en ventrículos, edema con efecto de masa) (Tabla III).

Es importante recordar que hay ciertos microorganismos que tienen mucho tropismo por el SNC. Ante una infección pulmonar por *Nocardia* spp. es obligada la realización de una prueba de imagen cerebral, dado que esta muchas veces pasa desapercibida. Asimismo, en los pacientes con endocarditis aguda, bacteriana y datos de focalidad neurológica es necesario descartar la presencia de embolias sépticas y/o aneurismas micóticos con pruebas de imagen. Con respecto a la listeriosis, podemos

— Tabla I —

Etiología microbiana según las características citobioquímicas del líquido cefalorraquídeo (LCR)

Características del LCR	Normal	Meningitis bacteriana aguda	Meningitis linfocitaria aguda	Meningitis subaguda/crónica
Presión de apertura (cm H ₂ O)	< 20	Elevada	Normal o elevada	
Aspecto	Claro	Turbio	Claro	
Recuento celular (cel/mm ³)	< 5	1000-10.000	5-1000	
Celularidad predominante	Mononucleares	Polimorfonucleares*	Mononucleares	Mononucleares
Glucorraquia (% glucemia)	60-80 %	< 60	> 60	< 60
Proteinorraquia (mg/dl)	40-50	Variable, > 100	Normal o levemente elevada	Muy elevada, 50-300
Etiologías infecciosas		<i>S. pneumoniae</i> <i>L. monocytogenes</i> ** <i>N. meningitidis</i> Enterobacterias	Virus: enterovirus, VHS2, VVZ <i>C. neoformans</i> <i>L. monocytogenes</i>	Tuberculosis <i>C. neoformans</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>Brucella</i> spp.

*Puede haber predominio mononuclear en las fases muy iniciales. **Destacar que la meningitis por *Listeria* puede tener un curso agudo o subagudo y además presentarse con predominio polimorfonuclear o mononuclear (30 %); además, a veces, tiene poca celularidad.

— Tabla II —

Diagnóstico diferencial de la meningitis/meningoencefalitis con la pleocitosis linfocitaria en el paciente oncológico

Etiología infecciosa	
Virus	Enterovirus, virus del grupo del herpes (1, 2, VVZ, VHH-6, CMV), VIH, virus de la gripe, arbovirus (virus del Nilo)
Bacterias	Meningitis bacteriana parcialmente tratada, micobacterias, <i>Listeria monocytogenes</i> , espiroquetas (<i>Treponema pallidum</i>), <i>Brucella</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp.
Hongos	<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.
Parásitos	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Taenia solium</i> , amebas (<i>Acanthamoeba</i> spp., <i>Naegleria fowleri</i>)
Foco parameningeo infeccioso	Empiema subdural, osteomielitis craneal, otitis media, sinusitis complicada, endocarditis
Etiología no infecciosa	
Inflamación primaria	Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, vasculitis del SNC, meningitis inmunomediada, enfermedad de Behçet
Química	Administración intratecal de QT, azatioprina, trimetopin/sulfametoxazol, AINE (ibuprofeno) e inmunoglobulinas
Carcinomatosis meníngea	Más frecuente: mama, pulmón, melanoma, aparato digestivo, linfoma y leucemia

— Tabla III —

Hallazgos radiológicos en las principales infecciones del SNC

Infección	Áreas afectas	Hallazgos en TC	Hallazgos en RMN
Meningitis bacteriana aguda		Realce meníngeo	Realce meníngeo, hiperintensidad del LCR
Cerebritis		Áreas hipodensas corticales y/o subcorticales Hemorragias petequiales	Restricción de difusión irregular de DWI; edema vasogénico que causa hiperintensidades mal definidas en T2
Absceso cerebral	Lóbulos frontales y temporales	Hipodensidad con realce en anillo tras contraste y edema perilesional	Lesión hiperintensa en T2 con restricción de la difusión en DWI; con borde liso hipointenso en T2WI y edema circudante. Tras contraste, captación en anillo

(Continúa en la página siguiente)

— **Tabla III (cont.)** —
Hallazgos radiológicos en las principales infecciones del SNC

Infeción	Áreas afectas	Hallazgos en TC	Hallazgos en RMN
Meningitis por TBC	Cisternas basales	Realce paquimeníngeo basal	Realce paquimeníngeo basal nodular
Encefalitis por VHS-1	Lóbulos temporales mediales, ínsula, cíngulo y corteza frontobasal	Hipodensidad mal definida o normalidad	Hiperintensidades en sustancia blanca subcortical sin realce y corteza hipointensa por edema cerebral
Toxoplasmosis	Ganglios basales y tálamo. Unión corticomedular	Múltiples lesiones hipodensas con captación de contraste en anillo	Lesiones hiperintensas en T2WI con captación de contraste en anillo y edema circudante
Neurocisticercosis	Corteza cerebral, ganglios de la base y espacio subaracnoideo	Dependiendo del estadio, inicialmente lesiones hipointensas múltiples que llegan a estar calcificadas en los estadios finales	Fase vesicular: lesiones quísticas esféricas con escólex hiperintenso (diagnóstico) Etapa coloide y granular: lesiones con paredes gruesas que se realzan con el contraste Etapa nodular calcificada
Criptococosis	Espacio subaracnoideo, ganglios de la base, tálamo y región subcortical	Lesión hipointensa con efecto de masa; hidrocefalia	Lesiones hiperintensas en T2, confluentes, en los ganglios basales bilaterales Criptocoma: hiperintenso en T2WI con realce de contraste heterogéneo

Modificada de Kaur Singha S, Hasbun R. Curr Opin Infect Dis. 2021;34:228-37.

afirmar que, clásicamente, la meningitis por *Listeria* se diferenciaba mediante la obtención de hemocultivos negativos de la cerebritis y/o los abscesos por *Listeria*, donde los hemocultivos son positivos. Sin embargo, en las personas inmunodeprimidas no es infrecuente encontrar ambos cuadros en un mismo paciente, y es por ello que ante una bacteriemia por *Listeria* se aconseja la realización de una RMN cerebral que descarte la afectación del SNC, dado que en muchas ocasiones afecta al tronco del encéfalo y/o al cerebelo, que pasan desapercibidos en una TC craneal.

APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA ANTE UNA INFECCIÓN DEL SNC EN UN PACIENTE ONCOLÓGICO

Ante la sospecha de una meningitis bacteriana aguda es obligado instaurar un tratamiento antibiótico empírico a la espera de los resultados microbiológicos. Se realizarán hemocultivos (x 2) junto con cultivos de las lesiones cutáneas (si las hay); en aquellos pacientes en que se haya realizado una punción lumbar, solicitaremos una tinción de Gram, un cultivo bacteriano, una PCR panbacteriana (más útil en los pacientes parcialmente tratados o con cargas bacterianas bajas), una PCR para VHS 1, VHS 2 y VVZ, y una determinación de antígeno del criptococo en sangre y LCR antes de iniciar un tratamiento antimicrobiano en los 30 minutos siguientes a la llegada del paciente a Urgencias, según las guías clínicas (Tabla IV).

— Tabla IV —
Abordaje terapéutico

Cuadro clínico y factor predisponente	Microorganismos más frecuentes	Tratamiento empírico
Meningitis bacteriana aguda	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>N. meningitidis</i> Enterobacterias	Ceftriaxona, 2 g cada 12 h + ampicilina, 2 g cada 4 h + vancomicina, 15-20 mg/kg cada 8-12 h (tratamiento estándar) Se puede sustituir la ceftriaxona por meropenem, 2 g cada 8 h Alta sospecha de <i>S. pneumoniae</i> : iniciar antes y/o de forma concomitante dexametasona, 8 mg cada 6 h durante 4 días En alérgicos: aztreonam, 2 g cada 8 h o moxifloxacino, 400 mg cada 24 h + vancomicina, 15-20 mg/kg cada 8-12 h + TMP-SMX (15 mg de trimetropin cada 8 h)
Antecedente de neurocirugía, derivación del LCR y/o dispositivos (Omayá®) (meningitis y/o abscesos)	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> Enterobacterias <i>Pseudomonas</i> spp.	Meropenem, 2 g cada 8 h + linezolid, 600 mg cada 12 h
Meningoencefalitis aguda	VHS-1 (causa principal en esporádicos). En pacientes con inmunosupresión T marcada, pensar en virus del herpes humano 6 (VHH6), virus de Epstein-Barr (VEB) y virus JC	Aciclovir, 10 mg/kg cada 8 h por vía intravenosa
Meningitis crónica	<i>M. tuberculosis</i> Ante la sospecha clínica (meningitis crónica que afecta a la base del cráneo y/o pares craneales en pacientes con TBC previa) y en caso de hipoglucorraquia grave, debemos iniciar un tratamiento empírico	Isoniacida, 300 mg/día + rifampicina, 10-15 mg/kg (máx. 900 mg) + pirazinamida, 15-30 mg/kg + etambutol, 30 mg/kg. Se aconseja iniciar dexametasona a dosis de 0,4 mg/kg con reducción progresiva
Abscesos con diseminación hematológica. Sospecha de endocarditis	<i>S. aureus</i> <i>S. viridans</i> <i>Enterococcus</i> spp.	Ceftriaxona, 2 g cada 12 h + ampicilina, 2 g cada 4 h + vancomicina, 15-20 mg/kg cada 8/12 h
Abscesos múltiples con diseminación pulmonar	Anaerobios <i>Nocardia</i> spp. <i>Cryptococcus</i> spp.	Meropenem, 2 g cada 8 h + TMP-sulfametoxazol (15 mg/kg de trimetoprim) cada 8 h Si alta sospecha de criptococo (látex positivo): anfotericina B liposomal, 3-5 mg/kg + 5-fluorocitosina, 25 mg/kg cada 6 h

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla IV (cont.) —
Abordaje terapéutico

Cuadro clínico y factor predisponente	Microorganismos más frecuentes	Tratamiento empírico
Abscesos en infección por VIH con inmunosupresión (CD4 < 200/mm³)	<i>Toxoplasma gondii</i>	Sulfadiacina, 1000-1500 mg cada 6 h + pirimetamina, 50-75 mg/día
Absceso en el contexto de una neutropenia grave y prolongada	<i>Aspergillus</i> spp.	Voriconazol, 6 mg/kg/12 h x 2 dosis y luego 4 mg/kg/12 h Medir niveles
Absceso en el contexto de una sinusitis	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp., <i>Actinomices</i> , <i>S. aureus</i>	Ceftriaxona, 2 g i.v. cada 12 h + metronidazol, 500 mg i.v. cada 8 h o meropenem, 2 g cada 8 h

En los pacientes con meningitis y disminución del nivel de consciencia plantearemos el ingreso en la UCI, debiéndose emplear medidas preventivas de la hipertensión intracraneal (cabecero a 30 grados, hipotermia y adecuado equilibrio hidroelectrolítico, evitando los sueros hipoosmolares). Conviene estar muy alerta en los días posteriores al diagnóstico dado que, si empeora la sintomatología a pesar de un AB adecuado, deberemos descartar diversas complicaciones (hidrocefalia, infarto cerebral, tromboflebitis séptica y ventriculitis).

En los pacientes con absceso cerebral debemos avisar al Servicio de Neurocirugía y, si no hay ninguno disponible, derivarlos a un hospital con neurocirugía si se trata de abscesos con clara indicación quirúrgica (> 3 cm, fosa posterior, adyacentes a la fosa posterior) y/o que no responden al tratamiento empírico. El tratamiento quirúrgico de elección es la punción-aspiración del absceso, dejando la resección quirúrgica para los abscesos multiloculados y/o asociados a cuerpos extraños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sonnevile R, Magalhaes E, Meyfroidt G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(2):128-33.
2. Shih R, Koeller K. Central nervous system lesions in immunocompromised patients. *Radiol Clin N Am*. 2019;57:1217-31.
3. Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. MONALISA study group. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(5):510.
4. Suárez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarque J, Losada Galván I, de Miguel Campo B, Catalán Martín PM, et al. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre; 2016. Capítulo 42. p. 694-713.
5. Singh SK, Hasbun R. Neuroradiology of infectious diseases. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34:228-37.

9

CAPÍTULO

INFECCIÓN DEL CATÉTER EN EL PACIENTE CON TUMOR DE ÓRGANO SÓLIDO

Ana Sánchez de Torre¹ y María Ruiz-Ruigómez²

Servicios de ¹Oncología Médica y ²Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los dispositivos intravasculares constituyen un componente esencial de la medicina moderna para la administración de fluidoterapia, medicamentos, hemoderivados y nutrición parenteral (NP). Las infecciones locales y sistémicas representan las principales complicaciones asociadas a estos dispositivos. De acuerdo con los datos nacionales facilitados por el estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España (EPINE), se estima que aproximadamente el 70 % de los pacientes ingresados en hospitales españoles llevará uno de estos dispositivos en algún momento durante su estancia hospitalaria (1).

TIPOS DE DISPOSITIVOS

Los catéteres venosos centrales (CVC) pueden insertarse por vía percutánea o quirúrgica.

- Catéteres de inserción central (vena yugular, subclavia, femoral): no tunelizados (Arrow[®]), tunelizados (Hickman[®]), reservorios implantables (Porth-a-Cat[®]).
- Catéteres venosos de inserción periférica (PICC) (vena basilíca, cefálica, braquial).

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Las infecciones de los CVC se pueden clasificar en:

- Infección localizada en el punto de entrada del catéter.

- Infección del trayecto subcutáneo del catéter (tunelitis) o del bolsillo del Porth-a-Cat® (PAC).
- Bacteriemia asociada al catéter (BAC).

Las manifestaciones clínicas de la infección de los CVC incluyen signos locales como inflamación, eritema, dolor, induración y/o secreción purulenta en el lugar de la inserción. Además, estos pueden acompañarse de otros síntomas sistémicos como fiebre con o sin escalofríos e hipotensión.

Para llegar a un diagnóstico está indicada la realización de hemocultivos (HC) antes del inicio del tratamiento antibiótico (Figura 1). Deben obtenerse muestras de sangre de cada luz del catéter y de una vena periférica. Si no es posible extraer una muestra para HC de una vena periférica, se deben extraer dos muestras pareadas de sangre del catéter. En el caso de que exista exudado en el punto de salida del catéter, debe tomarse una muestra para cultivo y tinción de Gram. Una vez retirado el catéter, su punta también debe cultivarse (2).

El diagnóstico definitivo requiere que el microorganismo crezca al menos en un hemocultivo de sangre periférica y en el cultivo de la punta del catéter, o en dos hemocultivos y que exista evidencia de positividad en el tiempo diferencial (crecimiento del mismo microorganismo en el hemocultivo de una muestra obtenida a través del catéter al menos 2 horas antes que la muestra para hemocultivo obtenida por venopunción) (3).

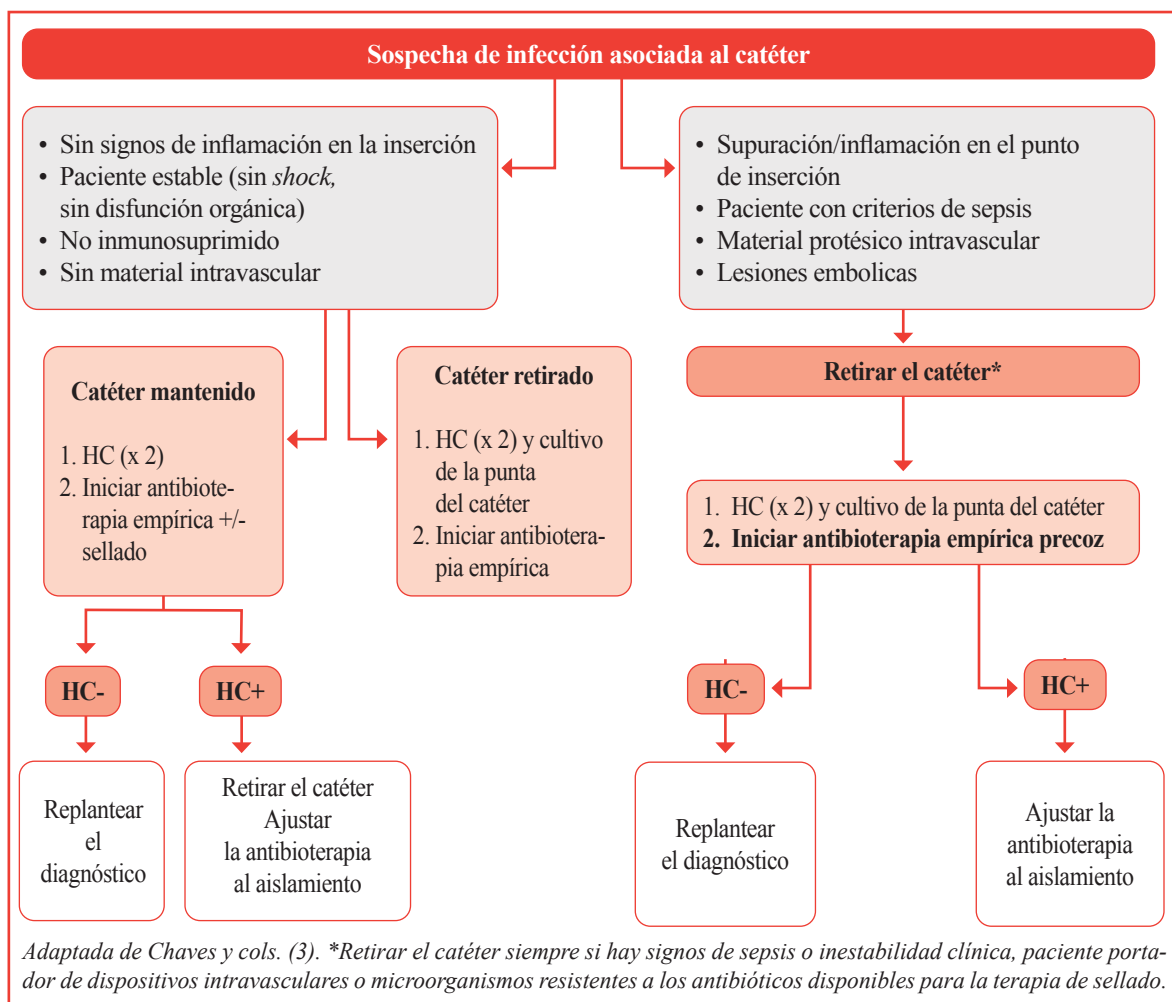


Figura 1. Aproximación al manejo del paciente con infección asociada al catéter.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos que con más frecuencia producen las infecciones asociadas a CVC son aquellos que colonizan la piel. En la infección precoz (< 7 días desde la inserción del catéter) participan microorganismos de la piel que alcanzan la superficie intravascular del catéter a través de la fibrina extraluminal formada tras su inserción. En la infección tardía de los catéteres de larga duración (> 7 días), expuestos a una mayor manipulación, las bacterias acceden desde las conexiones del catéter hasta su interior (vía endoluminal). Esto explica por qué los estafilococos coagulasa-negativos (SCN) son las bacterias más comúnmente implicadas en estas infecciones (30 %), seguidas de otras bacterias grampositivas como *Staphylococcus aureus* (20 %), enterococos (9 %) y estreptococos.

Si bien todo lo anteriormente expuesto es válido para todas las poblaciones de pacientes portadores de catéteres intravenosos, la colonización del catéter desde un foco de infección a distancia debe considerarse en los pacientes oncológicos. Estos pacientes presentan frecuentemente una alteración de las barreras mucosas como consecuencia de ciertos fármacos que producen mucositis y que conllevan un mayor riesgo de translocación de la flora digestiva; de los ingresos prolongados relacionados con la manipulación de los catéteres; de la realización de pruebas invasivas; de la necesidad de diversas pautas de antibioterapia y, en ocasiones, de la necesidad de instaurar una NP. Todos estos factores explican por qué en los pacientes oncológicos la frecuencia de las bacterias gramnegativas como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella* spp. es un problema creciente que llega a representar hasta el 15 % del total de las infecciones asociadas al catéter en algunas series (4). *Candida albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* deben considerarse sobre todo en los pacientes con NP, antibioterapia de amplio espectro o infección intraabdominal.

El creciente problema de las bacterias multirresistentes se ha convertido en un verdadero reto para el clínico debido a la alta tasa de fracasos de los tratamientos, y debe considerarse a la hora de elegir un antibiótico.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DEL CATÉTER Y LA BACTERIEMIA ASOCIADA AL CATÉTER

Retirada del catéter

Siempre que se sospeche una BAC y exista posibilidad de canalizar una nueva vía, debe retirarse el catéter. Las siguientes condiciones obligan a la retirada del CVC o PICC:

- Paciente con criterios de *shock* séptico.
- Infección demostrada por *S. aureus*, BGN no fermentadores, *Candida* spp. o *Mycobacterium*.
- Complicaciones metastásicas (endocarditis, tromboflebitis séptica, émbolos pulmonares, etc.).
- Bacteriemia persistente pese a un tratamiento dirigido adecuado.
- Supuración en el sitio de inserción o signos de tunelitis.
- No disponer de antibioterapia para el tratamiento de sellado de catéter.

En caso de identificar un SCN como causante del episodio, y siempre y cuando el paciente se encuentre estable, se puede intentar mantener el CVC realizando un tratamiento sistémico y un sellado antibiótico de las luces del CVC de manera simultánea.

Sellado del catéter

En la mayoría de los casos, el sellado del catéter irá asociado a un tratamiento sistémico de la bacteriemia. El sellado del catéter de forma aislada está indicado únicamente en situaciones de colonización (HC periféricos estériles) (Tabla I).

La técnica del sellado con antibiótico es eficaz fundamentalmente en el caso de la colonización/infección por el SCN. Ante un deterioro clínico y/o una bacteriemia persistente a pesar del tratamiento conservador, estaría indicada la retirada definitiva del catéter (5). En el caso de *S. aureus*, la conservación del catéter conlleva un alto riesgo de complicación endovascular, por lo que se recomienda retirada del catéter en todos los casos. En la infección por *Enterococcus* spp., y siempre que el paciente se encuentre estable y sin criterios de bacteriemia complicada, podría considerarse un tratamiento conservador con sellado del catéter.

En el caso de *P. aeruginosa* y otros BGN no fermentadores no existe una recomendación firme respecto al manejo conservador. En caso de candidemia, la retirada precoz del catéter se asocia a un mejor pronóstico y, solo en los casos en que no sea posible la retirada precoz, podría realizarse el sellado del CVC con antifúngicos, como se muestra en la tabla I, hasta que el catéter pueda ser retirado.

El propósito del sellado del catéter es mantener una concentración suficiente de antibiótico en la luz, por lo que es recomendable realizar el sellado cada 12 a 48 horas. Antes del recambio del sellado debe retirarse el contenido del catéter. En caso de persistencia de la fiebre a las 48 horas del inicio del sellado del catéter y en ausencia de otro foco, el catéter debe retirarse. Si la evolución clínica es favorable y los HC de muestras extraídas del catéter se negativizan, podrá mantenerse el catéter y se realizarán los sellados durante 10-14 días.

— Tabla I —

Sellados antibióticos en función del microorganismo*

Antimicrobiano	Concentración final	Notas
Cocos grampositivos	Daptomicina 5 mg/ml + heparina 20-100 UI/ml	- Diluir en lactato de Ringer (RL) ya que necesita calcio para actuar
	Vancomicina 2-5 mg/ml +/- heparina 20-100 UI/ml	- Diluir en SS 0,9 % - Añadir la heparina inmediatamente antes de realizar el sellado - En concentraciones > 5 mg/ml es incompatible con la heparina
Bacilos gramnegativos	Gentamicina 4,8 mg/ml	- Diluir en SS 0,9 %
	Ciprofloxacino 2 mg/ml	- Precipita con heparina
	Amikacina 2-10 mg/ml +/- heparina 20 UI/ml	- Diluir en SS 0,9 %
Candida spp.	Anfotericina B liposomal 1-5 mg/ml + heparina 50 UI/ml	- Diluir en SG 5 % - Se recomienda añadir la heparina inmediatamente antes de realizar el sellado
	Micafungina 2 mg/ml + heparina 15-100 UI/ml	- Diluir en SS 0,9 % - Se recomienda añadir la heparina inmediatamente antes de realizar el sellado

Modificada de Chaves y cols. (3). *Véanse en el texto las indicaciones de sellado según el microorganismo. SS 0,9 %: suero salino al 0,9 %; RL: lactato de Ringer. SG 5 %: suero glucosado al 5 %.

Otras medidas diagnóstico-terapéuticas

Se deben obtener HC de control cada 48-72 horas en todos los pacientes con BAC por *S. aureus* o *Candida* spp. hasta su negativización. En el resto de etiologías se deben extraer muestras para HC de control a las 72 horas, si no se retira el catéter.

En caso de BAC por *S. aureus* debe realizarse un ecocardiograma para descartar la endocarditis infecciosa. Debe considerarse la realización de un ecocardiograma transesofágico en las siguientes circunstancias: paciente con valvulopatía o antecedente de endocarditis; clínica o exploración sugestiva de endocarditis, y fiebre o bacteriemia que persiste pese a un tratamiento apropiado (bacteriemia “de brecha”). La realización de una ecografía-Doppler, una tomografía computarizada (TC) con contraste o una angiorresonancia magnética podría estar indicada ante la sospecha de infección metastásica o trombosis venosa.

Bacteriemia asociada a catéter

El tratamiento sistémico constituye el pilar fundamental frente a la BAC y debe iniciarse inmediatamente después de la extracción de las muestras para HC. La elección del antibiótico empírico dependerá de la gravedad clínica de la infección, de las comorbilidades del paciente y de la presencia previa de colonización por microorganismos multirresistentes. El tratamiento empírico debe modificarse de acuerdo con los resultados microbiológicos (Tabla II). Es obligado llevar a cabo una nueva extracción para hemocultivos a las 48-72 horas con el fin de confirmar su negativización tras la instauración del tratamiento. La duración del tratamiento dependerá del agente patógeno identificado, de la evolución de los síntomas, de la asociación de otras complicaciones y de la respuesta al tratamiento antimicrobiano (6).

— Tabla II —

Tratamiento sistémico de la bacteriemia asociada al catéter

Tratamiento empírico	Daptomicina* o vancomicina + β -lactámico con actividad frente a <i>P. aeruginosa</i>
SCN ¹	Daptomicina* o vancomicina
<i>S. aureus</i> sensible a meticilina	Cloxacilina o cefazolina* + daptomicina*
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	Cloxacilina o cefazolina* + daptomicina* o vancomicina
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicilina
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina
BGN	Ajustar en función de antibiograma
<i>Candida</i> spp. ²	Equinocandina o anfotericina B liposomal

¹Hasta el 80 % de los SCN aislados en el medio hospitalario son resistentes a meticilina. En caso de aislarse un SCN sensible a meticilina, podría tratarse como el *S. aureus* sensible a meticilina. ²Una vez que se confirme la sensibilidad de la cepa de *Candida* a los azoles, se recomienda pasar al fluconazol. *Pauta preferida por los autores. Todas las dosis deben ajustarse a la función renal. BGN: bacilos gramnegativos; SCN: estafilococos coagulasa-negativos.

En todos los casos, la antibioterapia debe ajustarse de acuerdo con el antibiograma una vez que se disponga de él. La duración del tratamiento varía en función del aislamiento microbiológico. Así, en el caso de una BAC por SCN, si el catéter se retira, el paciente no es portador de material protésico endovascular y no está neutropénico, y no hay datos de infección local o metastásica, el tratamiento antibiótico puede suspenderse a los 3-5 días tras la retirada del catéter, siempre y cuando ceda la fiebre y mejoren los datos analíticos de la infección.

En el caso de *S. aureus* y *Candida* spp. deben realizarse HC de control cada 48-72 horas hasta su negativización, incluso aunque el paciente esté afebril. El tratamiento en estos casos debe prolongarse durante 14 días desde la fecha de los primeros HC estériles.

En el caso de la BAC por bacilos gramnegativos (BGN), la duración del tratamiento no se ha establecido. En los casos en que se haya retirado el catéter y la evolución clínica y analítica sea favorable, una pauta de 7 días puede ser suficiente. La terapia oral secuencial puede considerarse en los pacientes que alcancen la estabilidad clínica, que no presenten complicaciones metastásicas, que tengan HC de control estériles y en los que se haya retirado el catéter intravenoso, siempre y cuando exista una opción de antibioterapia activa frente al microorganismo y que esta tenga una alta biodisponibilidad.

COMPLICACIONES DE LA BACTERIEMIA ASOCIADA AL CATÉTER

Dentro de la BAC podemos diferenciar entre bacteriemias no complicadas y complicadas, que pueden asociarse a sepsis/inestabilidad hemodinámica, metástasis sépticas (embolias pulmonares, endocarditis, espondilitis, retinitis), tromboflebitis séptica o factores de riesgo de desarrollo de metástasis endovasculares (valvulopatía, marcapasos, desfibrilador o material protésico vascular). Los criterios de la BAC complicada obligan a la retirada del catéter y a prolongar la duración del tratamiento antibiótico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio EPINE-EPPS 2018. Informe global de España. [Internet]. Disponible en: <https://www.epine.es/docs/public/reports/esp/2018%20EPINE%20Informe%20España.pdf>
2. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, Gouveia P, Wuerstlein R, Mariz JM, et al. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2015;26:v152-68.
3. Chaves F, Garnacho-Montero J, del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2018;42(1):5-36.
4. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* [Internet]. 2014 Jan;93(1):13-32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-020-04286-x>
5. Carmona-Torre F, Yuste JR, del Pozo JL. Protocolo de tratamiento de la bacteriemia asociada a catéter vascular central de larga duración. *Med Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2018;12(50):2972-6.
6. Aldea Mansilla C, Martínez-Alarcón J, Gracia Ahufinger I, Guembe Ramírez M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a catéteres intravasculares. En: Guembe Ramírez M, coord.; Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, editores. *Procedimientos en microbiología clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2018.

10

C A P Í T U L O

INFECCIONES MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Pilar Hernández-Jiménez¹ y Manuel Lizasoain Hernández²

¹Servicio de Medicina Interna. ²Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por microorganismos multirresistentes suponen un problema de carácter internacional; avanzan de forma acelerada por el uso inadecuado y extendido de los antibióticos y el abordaje terapéutico correcto resulta difícil, ya sea por ser tardío o inadecuado, o por su toxicidad.

Se han utilizado diferentes conceptos para definir la multirresistencia (MDR). La definición más aceptada por la comunidad científica sería la ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de tres o más familias consideradas de utilidad para el tratamiento de la especie bacteriana implicada (1). En este mismo trabajo se define la resistencia extrema (XDR) como la ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de todas las familias excepto una o dos, y la panresistencia (PDR) como la ausencia de sensibilidad a todos los antibióticos de todas las familias habitualmente utilizadas en el tratamiento.

En España suponen el 32 % de los casos de infección documentada a escala nacional (2). Los pacientes inmunodeprimidos y, en especial, los pacientes oncológicos tienen un mayor riesgo de presentar infecciones de estas características por factores inherentes al proceso tumoral y a la exposición antibiótica, como son: el contacto estrecho hospitalario y las hospitalizaciones frecuentes, los ciclos repetidos de antibióticos en el seno de una neutropenia febril, la presencia de distintos tipos de dispositivos invasivos y someterse a procedimientos quirúrgicos. Además, se asocian a una elevada morbimortalidad.

El abordaje, por tanto, debe ser sistemático, precoz y optimizado con los datos de los que se disponga en cada momento. Es fundamental en todos los casos la individualización de cada abordaje en función de los factores de riesgo específicos (incluidas las colonizaciones previas) y el conocimiento de la epidemiología local, que orientará hacia los mecanismos de resistencias más probables. El tratamiento constará de dos fases fundamentales y complementarias: primero, la terapia empírica y, posteriormente, la terapia dirigida más adecuada al aislamiento microbiológico.

FACTORES DE RIESGO DE MULTIRRESISTENCIA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

Los factores de riesgo de multirresistencia en los pacientes oncológicos serán, por un lado, aquellos comunes al resto de la población y, por otro, los específicos de la patología de base (3).

Factores locales

La importancia de la epidemiología local de cada hospital y del área sanitaria es fundamental; repercute en el abordaje clínico del paciente y ayuda al establecimiento de protocolos de terapia empírica y guías de tratamiento locales para los clínicos implicados en el manejo de estos pacientes. Para ello, es importante que la información epidemiológica, a escala local y del centro, se actualice al menos anualmente, esté disponible para el personal sanitario y resulte accesible de manera sencilla. La comunicación con el Servicio de Microbiología y Medicina Preventiva de referencia es fundamental. Realizar un estudio de colonización de los pacientes ingresados y un seguimiento del mismo durante el ingreso nos ayudará de forma individualizada a ajustar la antibioterapia de acuerdo con los aislamientos y las colonizaciones previas. Además, servirá de pilar para frenar la transferencia horizontal de mecanismos de resistencia entre los pacientes.

Los pacientes oncológicos no solo presentan un riesgo aumentado durante el ingreso hospitalario, sino que van acumulando riesgo y factores favorecedores del desarrollo de resistencias con el contacto repetido con el medio sanitario durante el proceso diagnóstico, el abordaje quirúrgico, el tratamiento quimioterápico o radioterápico y las hospitalizaciones derivadas de efectos adversos de la medicación, las complicaciones de tipo infeccioso y no infeccioso, y la realización de procedimientos invasivos. Evitar en lo posible esta carga de “hospitalismo” nos ayudará a disminuir el riesgo de estos pacientes.

Uso de antibióticos

La extensión del empleo de la antibioterapia en el ámbito médico impacta de manera directa en la aceleración y el desarrollo de resistencias. El paciente oncológico por sus características específicas recibe de forma repetida ciclos de antibioterapia con distintas indicaciones:

- Profilaxis en periodos de neutropenia prolongada, en procesos de infección repetida de la vía biliar, alrededor de procedimientos invasivos.
- En el seno de una neutropenia febril.
- Como complicaciones asociadas de carácter puramente infeccioso.

El uso previo de antibioterapia (en los 3 meses anteriores) se asocia a un mayor riesgo de resistencia, que es especialmente significativo con el uso de quinolonas y carbapenemes. Esto incluye el uso de quinolonas como profilaxis antibiótica en los pacientes neutropénicos.

Asociado a la presencia de dispositivos

Múltiples estudios ponen de manifiesto la relación que existe entre el desarrollo de multirresistencias y el hecho de portar dispositivos (vasculares, sondas urinarias, derivaciones urinarias o de la vía biliar y otros tipos de dispositivos), lo que probablemente se deba a los efectos que produce el desarrollo del biofilm sobre la selección de subpoblaciones resistentes. Al mismo tiempo, esto puede suponer un uso repetido de ciclos de antibioterapia. Las dificultades que presenta el recambio de los materiales infectados en el paciente oncológico, por su fragilidad y sus particularidades anatómicas, afectan al mismo tiempo al manejo terapéutico en lo que se refiere al control del foco, lo que perpetúa el proceso infeccioso.

MICROORGANISMOS RESPONSABLES Y SUS MECANISMOS DE RESISTENCIA

El desarrollo de resistencias afecta en el ámbito europeo principalmente a *Escherichia coli* (44,2 %), seguida de *Staphylococcus aureus* (20,6 %), *Klebsiella pneumoniae* (11,3 %), *Enterococcus faecalis* (6,8 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5,6 %), *Streptococcus pneumoniae* (5,3 %), *Enterococcus faecium* (4,5 %) y *Acinetobacter baumannii* (1,7 %). En los apartados siguientes se detallan la importancia epidemiológica, los escenarios clínicos y los mecanismos de resistencia más habituales de cada uno de ellos.

Cocos grampositivos

Staphylococcus aureus resistente a meticilina

Con una prevalencia del 30 % de forma global en España, presenta un problema en el manejo de las infecciones asociadas al catéter venoso central y otros dispositivos afines. Además, en los pacientes oncológicos, dado el aumento del riesgo secundario a los repetidos accesos venosos y la disrupción de la barrera cutánea, puede abocar en el desarrollo de una endocarditis infecciosa y otras infecciones complicadas. Debe tenerse presente como etiología en los casos de neumonía nosocomial, especialmente en el seno de una infección posviral.

La resistencia de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) implica ausencia de actividad de todos los betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes) excepto la ceftarolina, incluidas las asociaciones con inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico), asociándose en gran parte de los casos de SARM hospitalario una corresponsabilidad a otros antibióticos, como las quinolonas, la clindamicina y el cotrimoxazol.

Los factores de riesgo específico son: cirugía previa, hospitalización prolongada, ingreso en UCI, hemodiálisis, colonización por SARM y antibioterapia previa (cefalosporinas y quinolonas, fundamentalmente). El paciente con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también presenta un riesgo mayor, que se incrementa a medida que aumenta la inmunosupresión. El estudio de la colonización nasal en los pacientes ingresados y el tratamiento de descolonización con mupirocina nasal y baños de jabón con clorhexidina, en paralelo a las medidas de aislamiento de contacto, son medidas eficaces para evitar la transmisión entre pacientes y personal sanitario.

Como opciones terapéuticas, en función del foco y del patrón de resistencias, disponemos principalmente de: daptomicina (para la infección endovascular y los casos en que se espere el desarrollo de un biofilm, siempre a dosis altas), linezolid y tedizolid (en infecciones respiratorias o de partes blandas controladas y como opciones orales), dalvabancina i.v. (como terapia de consolidación;

dado su perfil farmacocinético, resulta muy interesante en el paciente oncológico para distanciarlo del contacto hospitalario). La vancomicina i.v. y la teicoplanina i.v. son opciones clásicas de amplia experiencia en el tratamiento del SARM que actualmente, por su perfil farmacológico y su toxicidad, quedan posicionadas como opciones alternativas de tratamiento.

La ceftarolina (4) y el ceftobiprol son cefalosporinas de quinta generación con actividad frente a *S. aureus* resistente a meticilina. Son una nueva herramienta para el tratamiento de neumonías, infecciones de la piel y partes blandas y bacteriemias, con un mejor perfil de seguridad y menor toxicidad.

Enterococcus faecium resistente a vancomicina

Se observa un aumento de la prevalencia de las infecciones por cepas de *E. faecium* resistente a vancomicina, que pasa del 10,5 % en 2015 al 18,5 % en 2019 en Europa. Una vez más, implementar estrategias de control epidemiológico y el uso adecuado de la antibioterapia son medidas fundamentales para evitar la extensión de este problema. Como alternativas terapéuticas, que deberán guiarse en función del antibiograma, disponemos de: linezolid, daptomicina, combinación de daptomicina y betalactámico, y tigeciclina.

Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina

La prevalencia de las cepas resistentes a penicilina y a macrólidos en Europa continúa estable, incluso con un leve descenso en los últimos 5 años, del 12 % para la penicilina, del 14,5 % para los macrólidos y del 7 % para la combinación de ambos, según las últimas estadísticas de 2019 del *ecdc* (EARS-Net).

Bacilos gramnegativos

En el paciente inmunodeprimido, las infecciones bacterianas por bacilos gramnegativos son especialmente frecuentes; dada la alta prevalencia de la multirresistencia, son un problema fundamental en el abordaje del paciente infectado.

La resistencia en las enterobacterias es secundaria a múltiples y, a menudo, combinados mecanismos de resistencia (betalactamasas, incluyendo carbapenemasas; bombas de expulsión, pérdida de porinas, etc.) (Tabla I). A continuación se detallan los mecanismos más frecuentemente implicados.

Enterobacteriales

El principal mecanismo de multirresistencia es por la presencia de betalactamasas del tipo de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), AmpC o carbapenemasas, que en este último caso corresponden principalmente en nuestro medio a KPC, metalobetalactamasas de tipo VIM y de clase D (Oxa-48). En la Tabla II se muestran los perfiles fenotípicos de los principales antibióticos empleados en el tratamiento de estas infecciones (5):

- Las infecciones por bacterias productoras de BLEE presentan resistencia a todos los betalactámicos salvo a los carbapenemes y, en algunos casos, son sensibles a la combinación de un inhibidor de betalactamasas con un betalactámico. Se recomienda el tratamiento con ertapenem siempre que sea posible para reducir el espectro dentro del uso de carbapenemes. En función de la presencia de otros mecanismos de resistencia asociados, encontraremos un patrón variable respecto al resto de familias antibióticas: quinolonas, aminoglucósidos, tigeciclina.

— Tabla I —

Resumen de las principales betalactamasas y clasificación de Ambler

Clasificación de Ambler	Enzimas	Inhibición	Aztreonam	Ejemplos
A	BLEE	Tazobactam, clavulánico	R	CTX-M, TEM-3, SHV-2
	Serina-carbapenemasa	Avibactam	R	KPC, GES
B	Metalobetalactamasas		S	VIM, IMP, NDM
C	AmpC	Avibactam	R	AmpC cromosómicas, plasmídicas
D	Penicilinasas		S/R	OXA-1, 31, 10, 13
	Carbapenemasas	Avibactam	S/R	OXA-23, 40, 48, 58

*Sensibilidad variable. R: resistente; S: sensible.

— Tabla II —

Fenotipos de sensibilidad y resistencia de las enterobacterias en función de la presencia de betalactamasas

Enterobacterias	Carbapenemasas					
	Antibiótico	BLEE	AmpC	KPC	NDM / VIM	Grupo OXA-48
Amoxicilina-clavulánico		V	R	R	R	R
Piperacilina-tazobactam		V	R	R	R	R
Cefalosporinas 1. ^a -3. ^a generación		R	R	R	R	R
Cefepime		R	S	R	R	R
Aztreonam		R	R	R	S	R
Ertapenem		S	S	R	R	R
Meropenem/imipenem		S	S	R	R	R
Ceftazidima-avibactam		S	S	S	R	S
Aztreonam-avibactam		S	S	S	S	S
Tigeciclina		V/S	V/S	V/S	V	V/S
Colistina/polimixina B		V/S	V/S	V/S	V/S	V/S

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemase; NDM: New Delhi Metallo-beta-lactamase; VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase; S: sensible; R: resistente; V: variable; CMI: concentración mínima inhibitoria.

- La presencia de una betalactamasa de tipo AmpC puede ser cromosómica, con la selección de mutantes y el desarrollo intratratamiento de la desrepresión genómica (*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii* complex, *Providencia* spp., *Proteus vulgaris* o *P. penneri*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* y *Hafnia alvei*), o adquirida mediante plásmidos. Aporta resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo el uso de inhibidores, salvo a la cefepima (en algunos casos) y los carbapenemes. Nuevamente se recomienda siempre que sea posible el uso de cefepima o ertapenem, aunque también son útiles en función del proceso clínico y el patrón de resistencias las quinolonas o el cotrimoxazol.

- Carbapenemasas: en este escenario se amplía el patrón de resistencia a los carbapenemes, pudiendo mantenerse la sensibilidad al aztreonam en caso de metalobetalactamasas. Se recomienda el uso de nuevos antibióticos (ceftazidima-avibactam, sinergia de aztreonam con avibactam, meropenem-vaborbactam), la combinación de antibióticos (por ejemplo, con colistina) y el uso de dosis elevadas (perfusión extendida o continua) para asegurar el tratamiento eficaz de este tipo de infecciones.

No fermentadores

- *Pseudomonas aeruginosa* (6). La complejidad del tratamiento de la multirresistencia en *P. aeruginosa*, ya de por sí intrínsecamente resistente a la mayor parte de los antibióticos de uso habitual, radica en la multiplicidad y la heterogeneidad de los mecanismos de resistencia. A menudo se encuentran combinadas la presencia de betalactamasas, la pérdida de porinas (OprD), la presencia de bombas de expulsión (MexA), etc. (Tabla III).

Dentro de las betalactamasas, las principales son: BLEE, AmpC y carbapenemasas de tipo GES y VIM. Las mismas recomendaciones del apartado anterior para las enterobacterias se aplican en este caso. Conviene señalar, por su especial actividad antipseudomónica, el papel de la combinación ceftolozano-tazobactam en el caso de las BLEE y otros mecanismos de resistencia no enzimáticos, la resistencia intrínseca a ertapenem y la importancia del uso de dosis elevadas de antibióticos en este perfil de infecciones.

- *Acinetobacter baumannii*. En este caso, el interés fundamental radica en el riesgo de diseminación y el desarrollo de brotes epidémicos de un mismo clon multirresistente, además de su capacidad para persistir en reservorios hospitalarios, como colonizador de personal sanitario y de pacientes. Además, se asocia al desarrollo del biofilm en los dispositivos. Se relaciona principalmente con la infección nosocomial de alta complejidad y en pacientes críticos. Teóricamente, puede presentar mecanismos de resistencia similares a los descritos para las enterobacterias. Sin embargo, del mismo modo que en *Pseudomonas* spp., presenta resistencia intrínseca a la mayoría de los betalactámicos, incluido el ertapenem, y a menudo mecanismos asociados de resistencia a otros antibióticos. Es importante, por tanto, para su tratamiento la combinación antibiótica y el uso de dosis altas en perfusión extendida/continua.

— Tabla III —

Fenotipo de sensibilidad y resistencia en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*

<i>P. aeruginosa</i>	Carbapenemasas			
	BLEE	AmpC ¹	GES	NDM / VIM
Piperacilina-tazobactam	V	R	V	R
Ceftazidima	R	R	R	R
Cefepime	R	S	R	R
Aztreonam	R	R	R	S
Meropenem/imipenem	S	S	R	R
Colistina/polimixina B	V/S	V/S	V/S	V/S
Ceftazidima-avibactam	S	S	S	R
Aztreonam-avibactam	S	S	S	S

¹AmpC desreprimida.

NDM: New Delhi Metallo-beta-lactamase; VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase; GES: Guiana Extended Spectrum; S: sensible; R: resistente; V: variable.

Resumimos a continuación las principales herramientas terapéuticas de nueva introducción para el tratamiento de los bacilos gramnegativos:

- *Ceftazidima-avibactam*: producto de la unión de una cefalosporina de tercera generación con actividad frente a *P. aeruginosa* con un nuevo inhibidor de betalactamasas (avibactam). Activo frente a betalactamasas: BLEE, AmpC, KPC, GES y Oxa-48. No tiene actividad frente a las metalobetalactamasas (tipo VIM). Demostrada su eficacia en infecciones del tracto urinario, intraabdominales (asociada a metronidazol), bacteriemia y neumonías.
- *Ceftolozano-tazobactam*: nueva cefalosporina de tercera generación con excelente actividad frente a *Pseudomonas* spp., asociada a tazobactam como inhibidor. Activa también frente a las enterobacterias (*E. coli*, *K. pneumoniae*) con BLEE. En las infecciones intraabdominales requiere asociarse con metronidazol. Eficaz para la infección urinaria, la intraabdominal, la neumonía grave y las infecciones por *Pseudomonas* spp. en ausencia de mecanismos de resistencia mediados por betalactamasas (aunque mantiene su actividad frente a las cepas productoras de BLEE).
- *Cefiderocol*: cefalosporina siderófora. Actúa a través de dos mecanismos: la difusión pasiva por los canales de porina de la membrana externa y la unión al hierro libre extracelular a través de su cadena lateral siderófora, que permite el transporte activo al espacio periplásmico de las bacterias gramnegativas por los sistemas de captación de sideróforos. Posteriormente, el cefiderocol se une a las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP), inhibiendo la síntesis de la pared celular de peptidoglicano de la bacteria, dando lugar a lisis y muerte celular. Activa frente a enterobacterias, *Pseudomonas* spp. y *A. baumannii* con mecanismos de resistencia mediados por betalactamasas, incluidas las metalobetalactamasas, incluso cuando la pérdida de porinas y bombas de eflujo se ven implicadas. No tiene actividad frente a los anaerobios ni frente a los bacilos grampositivos. Actualmente no comercializado.
- *Ceftazidima-avibactam asociado a aztreonam* (7): con esta combinación se busca la sinergia entre aztreonam y avibactam para evadir dos mecanismos distintos de resistencia (BLEE y metalobetalactamasa) que comúnmente encontramos asociados en las enterobacterias y *Pseudomonas* spp., lo que permite un tratamiento eficaz en estos casos.
- *Meropenem-vaborbactam* (8): el vaborbactam es un nuevo inhibidor de las betalactamasas, basado en el ácido borónico cíclico, que potencia la acción del meropenem. Con esto se amplía la actividad de este, principalmente por la inhibición de la serina-carbapenemasa KPC. No aporta actividad frente a las betalactamasas de las clases B y D de Ambler, ni tampoco frente a *Acinetobacter* spp. o *P. aeruginosa* no sensibles a meropenem.

RESUMEN Y CONCEPTOS CLAVE EN EL MANEJO DE LAS INFECCIONES POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES

Planteamos un esquema de abordaje del paciente oncológico en el que se sospeche o se haya confirmado una infección por bacterias multirresistentes:

1. Medidas preventivas:

- Lavado de manos siempre antes, durante (si se manipulan áreas contaminadas) y después de valorar al paciente.
- Realizar estudios de colonización en todos los pacientes hospitalizados y repetirlos de forma regular en los pacientes que prolonguen su ingreso para detectar cambios en la microbiota del paciente.

- Revisar los aislamientos previos de colonización y de infección de los que disponga el paciente, de cara a ajustar la antibioterapia empírica, y realizar aislamientos preventivos adecuados, para evitar así la transmisión horizontal de los microorganismos multirresistentes.
- 2. Reevaluar en cada consulta con el paciente la necesidad y adecuación de las profilaxis antibióticas que se hayan podido instaurar previamente, para reducir en lo posible la duración de estas. Asegurar la extracción de muestras para cultivos ajustados al foco probable o sospechoso antes del inicio de la antibioterapia.
- 3. Optimizar el tratamiento empírico: importancia de la PK/PD:
 - En las infecciones en que se sospeche la implicación de una bacteria con mecanismos complejos de resistencia se recomienda instaurar una terapia empírica de amplio espectro, ajustada a la epidemiología local e individual del paciente.
 - Se recomienda el uso de dosis altas y de la perfusión extendida para asegurar concentraciones adecuadas en las infecciones por bacterias con CMI altas frente a los principales antibióticos betalactámicos, así como valorar combinaciones de antibióticos en la terapia empírica para evitar fracasos del tratamiento. La combinación de antibióticos, aunque no ha demostrado que mejore el pronóstico de los pacientes con respecto a la monoterapia en el caso de las infecciones no graves, se recomienda de inicio para asegurar el acierto de la cobertura en los casos de infección grave o con sospecha de infección por microorganismos multirresistentes (especialmente, enterobacterias y *P. aeruginosa*).
- 4. La terapia antibiótica deberá reevaluarse día a día de acuerdo con la evolución clínica, los resultados microbiológicos disponibles y el desarrollo de toxicidades. El objetivo será reducir en lo posible el espectro, adecuándolo al proceso de acuerdo con los aislamientos microbiológicos y el foco infeccioso, así como reducir la duración de la antibioterapia. Cada vez más estudios respaldan el uso de duraciones recortadas con resultados similares a las clásicas pautas de 7-14-21-28 días, que deberán valorarse en función de cada caso concreto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. MDR, XDR and PDR bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:268-81.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020.
3. Gudiol C, Aguado JM, Carratalà J. Bloodstream infections in patients with solid tumors. *Virulence.* 2016;7(3):298-308.
4. Cosimi RA, Beik N, Kubiak DW, Johnson JA. Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx084.
5. Vasoo S, Barreto JN, Tosh PK. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(3):395-403.
6. Samonis G, Vardakas KZ, Kofteridis DP, Dimopoulou D, Andrianaki AM, Chatzinikolaou I, et al. Characteristics, risk factors and outcomes of adult cancer patients with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection.* 2014;42(4):721-8.
7. Emeraud C, Escaut L, Boucly A, Fortineau N, Bonnin RA, Naas T, Dortet L. Aztreonam plus clavulanate, tazobactam, or avibactam for treatment of infections caused by metallo- β -lactamase-producing Gram negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e00010-19.
8. Petty LA, Henig O, Patel TS, Pogue JM, Kaye KS. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1461-72.

11 CAPÍTULO

INFECCIONES FÚNGICAS. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

Carlos Barros Aguado¹ y Gonzalo García González²

Servicios de ¹Medicina Interna y ²Oncología. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) son causa de morbimortalidad en los pacientes oncológicos y su frecuencia está aumentando en las últimas décadas. Este incremento se debe al mayor número de pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores, así como a la mejora de los métodos diagnósticos.

A pesar de tener un diagnóstico más precoz, y del desarrollo de nuevos agentes antifúngicos, estas infecciones siguen presentando altas tasas de mortalidad.

En la actualidad, los patógenos más comunes siguen siendo *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* pero, con el uso de nuevos métodos diagnósticos y la introducción de nuevos agentes antifúngicos, el número de especies identificadas capaces de causar infecciones invasivas ha aumentado considerablemente (*Candida no albicans*, *Aspergillus no fumigatus*, especies crípticas de *Aspergillus*, *Trichosporom*, *Fusarium*, *Scedosporium*, mucorales, etc.).

La verdadera incidencia es difícil de evaluar ya que la mayoría de los estudios proceden de un único centro o son estudios regionales retrospectivos, con una incidencia variable del 5-30 % en los pacientes con cáncer (1).

FACTORES DE RIESGO

La integridad de las barreras mucocutáneas y un sistema inmunológico competente son muy eficientes para prevenir las infecciones fúngicas y frecuentemente se ven alterados en los pacientes oncológicos (implantación de catéteres venosos centrales, presencia de mucositis, inmunosupresión debida al cáncer o a los tratamientos de esta enfermedad).

En los pacientes que van a recibir quimioterapia citotóxica, el riesgo de infección es particularmente alto durante el periodo de neutropenia y se incrementa con su duración y profundidad (recuento < 100 neutrófilos/ μ l durante más de 7 días).

El riesgo también se incrementa por el uso de terapias antibacterianas de amplio espectro, la insuficiencia renal, el ingreso en unidades de cuidados intensivos, la administración de nutrición parenteral, la presencia de diabetes, las infecciones fúngicas previas, las colonizaciones por *Candida* spp. y los defectos inmunes innatos, entre otros (2,3).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es difícil puesto que las manifestaciones clínicas son variables (fiebre persistente, sepsis, enfermedad órgano-invasiva, etc.). El aislamiento y la identificación de los microorganismos a menudo requieren realizar procedimientos invasivos (biopsias). El primer paso para conseguir un diagnóstico es tener un alto grado de sospecha clínica.

Muchas veces se requieren cultivos y análisis histológicos de biopsias, así como de identificación de antígenos y ADN fúngico a través de test moleculares. Los hallazgos radiológicos también pueden facilitar el diagnóstico por los patrones característicos de ciertas infecciones fúngicas.

Se han desarrollado sistemas de clasificación para el diagnóstico en donde se asocian niveles de probabilidad (probada, probable o posible) basados en criterios clínicos, histopatológicos, microbiológicos y radiológicos (4).

PRINCIPALES INFECCIONES FÚNGICAS. CONSIDERACIONES SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO

En la tabla I se presenta un resumen de las principales infecciones fúngicas (patógenos y tipo de infección que producen) y su diagnóstico.

Infecciones por *Candida* spp.

Las especies de *Candida* forman parte de la microbiota de la piel, la vía aérea, el tracto gastrointestinal y el genitorurinario.

Las infecciones provocadas por este patógeno oportunista son las más frecuentes en los pacientes oncológicos y pueden constituir desde infecciones cutáneas (intertrigo, foliculitis) y mucosas, como la candidiasis orofaríngea y la esofagitis, hasta infecciones invasoras. Estas últimas presentan diferentes formas clínicas: la candidemia (la más frecuente), la candidiasis crónica diseminada (propia de las neoplasias hematológicas cuando se recuperan de la neutropenia) y las infecciones invasoras focales (oculares, del sistema nervioso central –SNC–, cardíacas, urinarias, etc.). Se pueden manifestar como fiebre sin foco, muchas veces indistinguibles de las infecciones bacterianas.

— Tabla I —
Principales infecciones fúngicas y tratamiento

Patógeno	Tipo de infección	Tratamiento
<i>Candida</i> spp.	Mucocutánea	Tópico: nistatina (orofaríngea), clotrimazol (vulvovaginal) Sistémico: fluconazol (esofagitis)
	Candidemia: - Neutropénicos - No neutropénicos	Equinocandinas/anfotericina B liposomal Equinocandinas/anfotericina B liposomal/fluconazol
<i>Aspergillus</i> spp.	Aspergillosis pulmonar invasiva	Voriconazol (de elección). Otras opciones: anfotericina B liposomal, isavuconazol, etc.
	Infección del SNC	Voriconazol (de elección). Anfotericina B liposomal, tratamiento quirúrgico
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Infecciones pulmonares	Trimetoprim-sulfametoxazol, esteroides en las primeras 72 h si hay insuficiencia respiratoria Alternativas: pentamidina intravenosa, primaquina combinada con clindamicina o atovacuna

Las vías más comunes de invasión son el tracto gastrointestinal y el genitourinario. Sin embargo, el aislamiento de *Candida parapsilosis* usualmente indica la infección de un dispositivo venoso central (CVC).

Los principales factores de riesgo para su desarrollo en el paciente oncológico son los cambios en la flora bacteriana normal, bien sea por el empleo de una antibioterapia de amplio espectro o por alteraciones de la inmunidad del huésped (neutropenias prolongadas), las mucositis causadas por la quimioterapia, la inserción de catéteres vasculares, los sondajes, los procedimientos quirúrgicos abdominales, la diabetes *mellitus*, la insuficiencia renal, el empleo de la nutrición parenteral y los ingresos y estancias en unidades de cuidados intensivos, entre otros.

Para su diagnóstico se pueden utilizar herramientas de detección antigénica tales como el (1 → 3)-β-D-glucano, que tiene una sensibilidad del 71-91 %. Los hemocultivos, a pesar de su baja sensibilidad global (en torno al 50 %), siguen siendo el método de referencia para el diagnóstico de la candidemia porque, además, permiten diagnosticar la especie y ofrecen la posibilidad de realizar un estudio de sensibilidad. Las técnicas basadas en la detección del ADN fúngico mediante PCR están muy desarrolladas, pero todavía no han sido estandarizadas.

El tratamiento de las candidiasis mucocutáneas puede ser tópico (nistatina para la candidiasis orofaríngea o clotrimazol para las infecciones vulvovaginales) o sistémico con triazoles (como el fluconazol para la esofagitis).

Para las infecciones sistémicas/invasoras, la recomendación actual para pacientes neutropénicos es iniciar tratamiento con equinocandinas, por su espectro más amplio frente a las especies resistentes a los triazólicos.

C. albicans y *C. tropicalis* son típicamente sensibles a los triazoles (fluconazol y voriconazol). Sin embargo, *C. glabrata* y *C. krusei* son resistentes al fluconazol y se tratan con equinocandinas.

Las equinocandinas presentan una concentración mínima inhibitoria (CMI) más alta frente a *C. parapsilosis* y se duda de su eficacia frente a esta especie, recomendándose en estos casos el tratamiento con azoles o anfotericina B.

En los pacientes oncológicos en que existan factores de riesgo de formas invasoras con clínica compatible o fiebre persistente resistente a pesar de la cobertura antibiótica de amplio espectro, se debe iniciar una terapia empírica con equinocandinas o fluconazol, según la gravedad del cuadro clínico que presente el paciente.

La retirada del CVC y de las sondas urológicas cuando se consideren el foco de infección resulta fundamental y tiene un importante valor pronóstico.

La elección del tratamiento específico dependerá de la epidemiología del centro, de la gravedad clínica, de la enfermedad de base y del uso previo de una profilaxis con azoles (1,3).

Infecciones por *Aspergillus* spp.

Es la infección por hongos filamentosos más frecuente en los individuos con neoplasias. Las infecciones pueden ocurrir en el pulmón, los senos paranasales, la piel, las mucosas, los ojos y el SNC.

Entre sus factores de riesgo, entre los pacientes con tumor de órgano sólido es más frecuente en los casos de cáncer de pulmón en estadio III/IV. En la mitad de los casos, los pacientes tienen antecedentes de bronquitis crónica y han recibido esteroides o quimioterapia en el último mes. Su mortalidad está en torno al 50-70 %.

En los últimos años se están empezando a identificar formas clínicas más subagudas, asociadas a un menor grado de inmunosupresión y que son más comunes en los pacientes oncológicos, como la aspergilosis pulmonar semiinvasiva, que cursa de manera subaguda o crónica, es más indolente y debuta como una neumonía necrotizante con fenómenos de cavitación; la tuberculosis es su principal diagnóstico diferencial y puede manifestarse clínicamente como tos crónica acompañada o no de hemoptisis.

Las manifestaciones clínicas de la aspergilosis pulmonar invasiva son variables y pueden ir desde tos y fiebre hasta hemoptisis e insuficiencia respiratoria.

El diagnóstico precoz muchas veces se realiza en función de los hallazgos radiológicos, especialmente mediante TC; pueden identificarse nódulos, infiltrados difusos intersticiales y los signos del halo y de la media luna, que ayudan al diagnóstico precoz.

La aspergilosis cerebral es rara; presenta una incidencia del 7 % y tiene una mortalidad superior al 90 %. El diagnóstico suele hacerse mediante pruebas de neuroimagen ante manifestaciones clínicas compatibles, y se observan lesiones cerebrales con realce en anillo. La positividad en los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) es rara.

Las infecciones de los senos paranasales cursan con edema facial, periorbitario y rinorrea, que puede ser hemática o negra. El diagnóstico se obtiene mediante visualización directa de los senos. La terapia incluye, además del tratamiento antifúngico, un desbridamiento quirúrgico.

Aunque el diagnóstico definitivo de las infecciones por *Aspergillus* es mediante la biopsia y el cultivo, existen test antigénicos como el (1→3) β-D-glucano (sensibilidad 61-88 %) y el galactomanano (alta especificidad), así como nuevas técnicas de PCR, que pueden ayudar al diagnóstico.

El tratamiento de elección para la aspergilosis invasiva es el voriconazol o el isavuconazol. La anfotericina B liposomal es la alternativa en el tratamiento de primera línea (1,3,5).

Infecciones por *Pneumocystis jirovecii*

Las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con tumores sólidos son más frecuentes en los tratados con esteroides durante largos periodos de tiempo y en aquellos tratados con temozolamida, frecuentemente empleada para los tumores cerebrales de manera tanto aislada como concomitante con radioterapia.

Típicamente se presenta con disnea, tos seca y fiebre; con frecuencia progresa a insuficiencia respiratoria. La afectación extrapulmonar es muy infrecuente.

En la radiografía de tórax se objetiva un infiltrado intersticial difuso con un patrón que se inicia en las zonas parahiliares y progresa hacia las zonas apicales y periféricas. En un 20 % de los casos se pueden observar lesiones quísticas o neumotórax. Analíticamente cursan con elevación de la LDH y con linfopenia.

El patógeno no es cultivable y se debe visualizar en muestras respiratorias mediante métodos de tinción o con técnicas moleculares.

La tinción de Giemsa permite la detección de *Pneumocystis* en todas sus etapas vitales. Los métodos de inmunofluorescencia directa e indirecta (DFA, IFA) son los métodos de visión directa de mayor sensibilidad.

La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) dirigida a genes específicos de *P. jirovecii* no permite discriminar entre colonización e infección. Teniendo en cuenta que *P. jirovecii* se puede encontrar en el tracto respiratorio de hasta en un 50 % de los adultos sanos, su positividad no implica necesariamente infección. Sin embargo, sí tiene un elevado valor predictivo positivo, y es muy útil para excluir el diagnóstico. Para solucionar este problema se está empleando la PCR cuantitativa o la combinación de esta con la medición en suero de $\beta(1\rightarrow3)$ -D-glucano. Sin embargo, es necesaria la validación y estandarización de estos métodos en pacientes con tumores sólidos.

En el momento actual se considera que los test moleculares pueden ser de ayuda para el diagnóstico; sin embargo, no pueden aportar el diagnóstico definitivo por sí solos, por lo que es imprescindible su correlación en todos los casos con la información clínica del paciente.

A diferencia de otras infecciones fúngicas, estas no responden al tratamiento con agentes antifúngicos. El tratamiento de elección es el cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), inicialmente administrado por vía intravenosa, pero que en los casos leves o moderados puede administrarse por vía oral. Las alternativas son la pentamidina intravenosa, la primaquina combinada con clindamicina y la atovacuona por vía oral.

El uso de esteroides (prednisona, 40 mg 2 veces al día o equivalente) es necesario en los pacientes con cuadros clínicos graves que cursan con insuficiencia respiratoria; debe iniciarse en las primeras 72 horas a partir del inicio del tratamiento antibiótico (3,6).

Las consideraciones específicas sobre la profilaxis y sus indicaciones se detallan en otro apartado.

Otras infecciones fúngicas

Son más infrecuentes en el paciente oncológico y quedan reflejadas en la tabla II.

— Tabla II —

Infecciones fúngicas más infrecuentes y su tratamiento

Patógeno	Tipo de infección	Tratamiento
<i>Cryptococcus</i>	Infecciones pulmonares y del SNC	Anfotericina B liposomal + flucitosina, seguido de terapia de mantenimiento con fluconazol
<i>Trichosporon</i>	Infección pulmonar	Azoles
<i>Mucor</i>	Infecciones pulmonares y de senos paranasales	Desbridamiento quirúrgico extenso Anfotericina B liposomal, seguida de posaconazol o isavuconazol

PROFILAXIS

La profilaxis antifúngica es una intervención que puede reducir el riesgo de infección en los pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, su administración conlleva potenciales efectos adversos, como la posibilidad de generar resistencias microbianas, toxicidad debida al tratamiento y alteraciones del microbioma, así como los costes derivados de su administración.

Por esto es importante valorar la relación entre riesgos y beneficios esperables de esta intervención.

La profilaxis de las infecciones por *Candida* con fluconazol o una equinocandina parenteral se recomienda en los pacientes que están en riesgo de desarrollar una neutropenia profunda y prolongada (definida por un recuento < 100 neutrófilos/ μ l durante más de 7 días), y de experimentar roturas de las barreras mucosas. Por lo tanto, no se recomienda de manera rutinaria en los pacientes con tumores sólidos debido a que las neutropenias no son tan duraderas ni tan profundas, y responden al uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

La excepción la constituye la profilaxis de las infecciones por *P. jirovecii*.

Las principales indicaciones de la profilaxis frente a *P. jirovecii* en los pacientes con tumores de órgano sólido son el tratamiento prolongado con esteroides y el tratamiento con temozolamida, usada de manera aislada o en combinación con radioterapia.

En general, se considera indicada la profilaxis en los pacientes que van a recibir un equivalente de 20 mg de prednisona durante 4 semanas o más. La temozolomida ocasiona una linfopenia significativa (< 500 células/ μ l) en un 24-100 % de los pacientes, dependiendo de la intensidad de las dosis.

Se recomienda realizar la profilaxis con cotrimoxazol en dosis de 160 mg de trimetoprim/800 mg sulfametoxazol tres días a la semana. Como alternativas se pueden usar la atovacuona, la dapsona o la pentamidina (aerosolizada o intravenosa). Se debe mantener al menos mientras dure la situación de riesgo, recomendándose en general prolongarla hasta 6 semanas después de la suspensión de los esteroides y hasta la recuperación de la linfopenia (2,6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I. Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(9):572-9.
2. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(30):3043-54.
3. Angarone M. Fungal Infections in Cancer Patients. *Cancer Treat Res*. 2014;161:129-55.
4. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-21.
5. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2014 Jan;93(1):13-32.
6. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies. *Intern Med J*. 2014 Dec;44(12b):1350-63.

12

CAPÍTULO

INFECCIONES VÍRICAS. PROFILAXIS Y TRATAMIENTOS

Francisco Javier Teigell Muñoz¹ y Adriana C. Rosero Rodríguez²

Servicios de ¹Medicina Interna y ²Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla, Madrid

INTRODUCCIÓN

Existe un mayor riesgo de infección en pacientes con cáncer y los virus no iban a ser la excepción, lo que conlleva una mayor morbilidad y mortalidad. El alcance del riesgo de infección depende de la propia enfermedad neoplásica, del grado y duración de la neutropenia, de los antecedentes de infecciones y exposición a patógenos, del tratamiento con regímenes mielosupresores (y otros fármacos como los corticosteroides y anticuerpos monoclonales), y del estado general de la función inmunitaria. Por tanto, es importante que los pacientes sean evaluados de forma individualizada antes del inicio del tratamiento (tal y como se comenta en el capítulo 1).

En cualquier caso, la prevención y el tratamiento de infecciones en pacientes con cáncer es un campo complejo y que está en continua evolución. Los avances en el tratamiento tanto oncológico como de las diferentes infecciones víricas genera la necesidad de una atención multidisciplinaria y en equipo para poder realizar una evaluación y manejo individualizado, contribuyendo así a optimizar los resultados de los dos tratamientos (tanto el antineoplásico como el de la infección), y beneficiando así al paciente.

GRIPE

La gripe estacional supone una causa de morbimortalidad importante en los pacientes con cáncer, en los que se ha descrito un riesgo de neumonía del 20-80 % y una mortalidad superior al 4 %, que es aún mayor en los pacientes con cáncer de pulmón o neoplasias hematológicas. La prevención mediante la vacunación y el tratamiento antiviral precoz son las estrategias más importantes para disminuir el impacto del virus en los pacientes con cáncer (1-3).

Prevención

- *Vacunación*: disminuye el riesgo de infección y de complicaciones, aunque no las elimina. Se considera segura y eficaz en los pacientes con tumores de órgano sólido, aunque la protección puede ser subóptima. Está indicada en todos los pacientes con cáncer; el momento óptimo de su administración es al menos 2 semanas antes del inicio de la quimioterapia o 2 semanas después del último ciclo. Alternativamente, se puede administrar 1 semana después del ciclo. La vacunación de contactos cercanos, convivientes y personal sanitario aporta mayor protección.
- *Quimioprofilaxis con antivirales*: no está indicada de rutina, pero puede ser útil en algunos casos. Para pacientes con tumores de órgano sólido, puede ser una opción en pacientes no vacunados en temporada de gripe o tras un contacto estrecho con un caso confirmado. En estos casos se administrará siempre la vacuna, valorando añadir oseltamivir 75 mg/día (mantener durante 2 semanas tras la vacuna, o 1 semana tras el contacto estrecho). Si el paciente comenzara con síntomas, es importante escalar a la dosis terapéutica (75 mg/12 horas). Como alternativa se puede esperar al inicio de los síntomas para instaurar el tratamiento de forma precoz.

Tratamiento

Está indicado el oseltamivir 75 mg/12 horas durante 5 días en todos los pacientes con sospecha de gripe y alto riesgo para complicaciones (todos los pacientes con quimioterapia activa se consideran de alto riesgo, especialmente los mayores de 65 años); necesidad de hospitalización, o con aparición de complicaciones graves o progresivas. Debe iniciarse lo antes posible, idealmente en las primeras 48 horas de la presentación de síntomas (sin esperar a la confirmación microbiológica). No obstante, en pacientes oncológicos y/u hospitalizados podría disminuir la morbimortalidad incluso iniciándose tardíamente. Su eficacia es mayor frente al virus de la *influenza* A (respecto a la B), pero está igualmente indicado en ambos casos. Algunos autores recomiendan considerar pautas más largas (hasta 10 días) en pacientes hospitalizados, gravemente inmunosuprimidos y con cuadros graves. No se recomienda el uso de dosis más altas (por ejemplo, 150 mg/12 horas).

VIRUS DE LA HEPATITIS B

Los pacientes con infección crónica o latente por el virus de la hepatitis B (VHB) y cáncer tienen un riesgo de reactivación viral asociado al tratamiento citotóxico (1,4-6). El riesgo de la reactivación viral va desde una hepatitis autolimitada, hasta el fallo hepático fulminante y la muerte. Los fármacos con actividad anti-CD20 y los trasplantes de células hematopoyéticas son los tratamientos asociados a un alto riesgo de reactivación. También son fármacos asociados a reactivación (aunque no con alto riesgo): fármacos citotóxicos, antraciclinas, corticoides prolongados (≥ 20 mg, ≥ 4 semanas), algunos inhibidores de las tirosinas quinasas, fármacos anti-TNF, inhibidores de mTOR, o inhibidores de los *check-point* inmunes (anti-PD-L1, anti-PD-1, anti-CTLA-4).

Cribado

En nuestro medio, está justificado el cribado o *screening* universal dado que la prevalencia de VHB es superior al 2 % (como expusimos en el capítulo 1). Para ello, además de un perfil hepático (transaminasas) se realizará una determinación basal (previa al inicio del tratamiento oncológico) de HBs Ag, anti-HBc, y anti-HBs, completando el estudio con carga viral (ADN VHB) si el resultado de alguno de ellos fuera positivo. En función de los resultados, el paciente será clasificado:

- Sin contacto previo con el VHB: HBs Ag-, anti-HBc-. En caso de estar vacunados se detectará anti-HBs + de forma aislada.
- Hepatitis crónica: HBs Ag+, anti-HBc+, con ADN detectable (generalmente > 2000 UI/ml) y elevación de transaminasas.
- Portador inactivo: HBs Ag+, anti-HBc+ y ADN detectable (generalmente < 2000 UI/ml) con transaminasas normales.
- Hepatitis B resuelta: HBs Ag-, anti-HBc+ y anti-HBs+, con ADN indetectable y transaminasas normales. Con el paso del tiempo puede incluso seronegativizarse completamente. Algunos de estos pacientes pueden mantener ADN de VHB detectable en sangre o en los hepatocitos, lo que supone una infección oculta. Estos pacientes pueden ser indistinguibles de las hepatitis resueltas, pero a diferencia de ellos tienen riesgo de reactivación en caso de inmunosupresión.

Diagnóstico de reactivación

La reactivación se define como el aumento brusco de la replicación del VHB, frecuentemente acompañado de elevación de transaminasas, con riesgo de hepatitis aguda e incluso de fallo hepático. Se considera reactivación del VHB el aumento ≥ 1 logaritmo de la carga viral (ADN VHB) respecto a basal, la positividad de un ADN negativo previo o la “seroconversión inversa” de HBsAg negativo a HBsAg positivo (con o sin detección de ADN). Puede ocurrir en pacientes con hepatitis B resuelta (infección oculta), y en portadores inactivos. Puede ocurrir en cualquier momento tras el inicio de la inmunosupresión, pero es más frecuente en los primeros 4 meses de tratamiento.

Manejo de los pacientes que reciben inmunosupresión

Los pacientes sin contacto previo con el VHB no precisan un seguimiento específico, y se valorará su vacunación siempre que no estén inmunizados. Los pacientes con hepatitis crónica deberán recibir tratamiento antiviral de acuerdo con las recomendaciones habituales, antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. Se recomienda consultar con los especialistas de aparato digestivo. Los portadores inactivos, así como los pacientes con hepatitis aparentemente resuelta que presenten ADN detectable (infección oculta), o todos aquellos que vayan a recibir tratamientos con alto riesgo de reactivación (rituximab, trasplante con precursores hematopoyéticos) se benefician de profilaxis con antivirales, que se iniciará al menos una semana antes del tratamiento inmunosupresor. Para el resto de pacientes con hepatitis resuelta se recomienda la vigilancia activa con transaminasas y ADN viral mensual (o con cada ciclo) e iniciar tratamiento antiviral precoz anticipado en caso de detectar reactivación. Se recomienda mantener los antivirales hasta al menos 12 meses tras la finalización del tratamiento inmunosupresor (Figura 1).

Tratamiento antiviral

En pacientes *naïve* para antivirales, muchos autores prefieren entecavir (0,5 mg/día) o tenofovir (TDF 300 mg/día o TAF 25 mg/día) antes que lamivudina (de menor coste pero mayor riesgo de resistencias). En pacientes que han recibido lamivudina en el pasado, es preferible el uso de tenofovir frente a entecavir (aunque de usarse este último, se hará a la dosis de 1 mg/día) por el riesgo de resistencias cruzadas. En pacientes de edad > 60 años, por el riesgo de osteoporosis o alteraciones renales es preferible evitar el TDF. Si existen dudas sobre qué fármaco antiviral emplear, es recomendable consultar con expertos en hepatología.

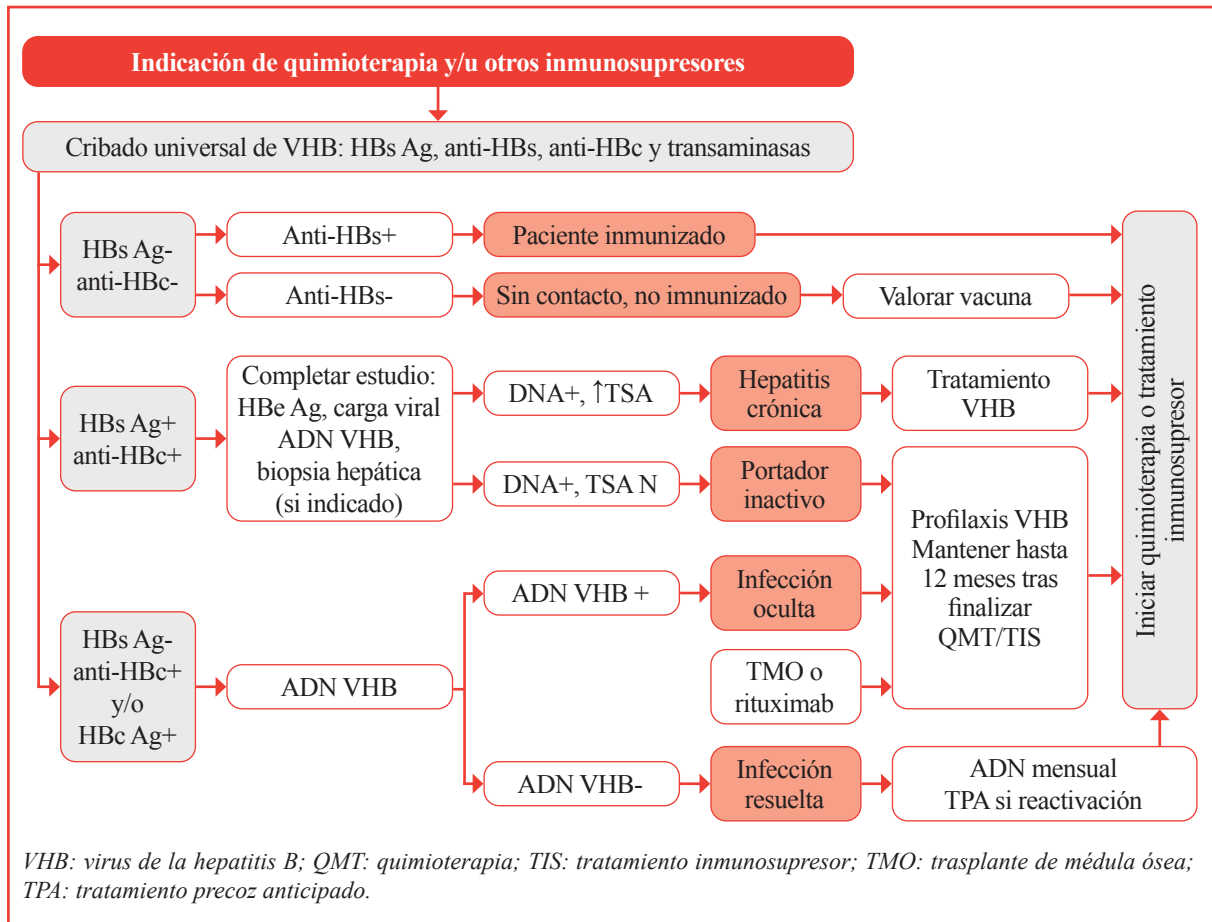


Figura 1. Manejo de los pacientes con hepatitis B.

VIRUS DE LA HEPATITIS C

La prevalencia del virus de la hepatitis C (VHC) en España es inferior al de la VHB. Además, existen menos estudios sobre su reactivación en pacientes con cáncer. Aproximadamente un 25 % de los pacientes con infección crónica por VHC presentarán aumentos significativos (> 10 veces) de la carga viral durante el tratamiento, aunque un aumento en las transaminasas es menos frecuente, y la hepatitis clínica, aún menos. Si bien no existe una vacuna disponible frente al VHC, se dispone en cambio de tratamientos antivirales erradicadores altamente efectivos (1,6).

El cribado de VHC debe realizarse en todos los pacientes con cáncer que vayan a recibir quimioterapia. La indicación de tratamiento antiviral dependerá principalmente de la expectativa de vida del paciente oncológico; en general se prefiere un tratamiento secuencial del VHC y del cáncer frente a un tratamiento concomitante. En cualquier caso, es necesario consultar con un experto en tratamiento del VHC para tomar la mejor decisión posible. El tratamiento del VHC en pacientes con carcinoma hepatocelular escapa al propósito de este texto. En pacientes con VHC tratada y en respuesta viral sostenida que reciban quimioterapia o tratamientos inmunosupresores, no está justificada la monitorización rutinaria de recaídas o reactivaciones. No obstante, si el paciente mantiene factores de riesgo para VHC (uso de fármacos parenterales, contacto estrecho con pacientes VHC o prácticas sexuales de riesgo), puede ser recomendable realizar una carga viral anualmente para detectar reinfecciones (1,6).

VIRUS DE LA FAMILIA *HERPESVIRIDAE*

Los herpesvirus son un problema frecuente y potencialmente muy grave en pacientes con cáncer. Esto es especialmente importante en las neoplasias hematológicas, en las que la neutropenia se prevé profunda y prolongada (neutropenia de alto riesgo) y en los que la profilaxis antiviral está generalmente indicada. En los pacientes con tumores de órgano sólido generalmente el riesgo es mucho menor, y la profilaxis antiviral no está indicada de rutina (1).

- *Virus herpes simple (VHS)*: puede ser causa de mucositis en pacientes neutropénicos, aunque es rara la infección diseminada en pacientes no hematológicos. Generalmente son reactivaciones de infecciones latentes, que pueden ser detectadas por serología. El tratamiento de las infecciones mucocutáneas se realizará con aciclovir (400 mg/8 horas), famciclovir (500 mg/12 horas) o valaciclovir (1000 mg/12 horas) durante 7-10 días por vía oral. En los casos graves (diseminado o visceral) o con intolerancia oral, será preciso el tratamiento intravenoso con aciclovir (5 mg/kg/8 horas). La quimioprofilaxis no está indicada, aunque puede estar justificada durante los periodos de neutropenia en aquellos pacientes con episodios de reactivación previos (aciclovir 400 u 800 mg cada 12 horas o valaciclovir 500 mg cada 12 horas, por vía oral). Además, las indicaciones de quimioprofilaxis del VHS para la población general también son aplicables a los pacientes con cáncer: recurrencias muy frecuentes, muy molestas (dolorosas, desfigurantes, etc.) o asociadas con complicaciones sistémicas (por ejemplo, eritema multiforme).
- *Virus varicela-zóster (VVZ)*: en pacientes inmunosuprimidos con clínica de VVZ, el tratamiento está indicado siempre, independientemente del tiempo de evolución y de la gravedad del cuadro, con los mismos fármacos y posología que en la población general: valaciclovir (1000 mg/8 horas), aciclovir (800 mg 5 veces al día), o famciclovir (500 mg/8 horas) durante 7 días. En los casos graves o diseminados, se recomienda la administración intravenosa de aciclovir 10 mg/kg/8 horas durante 10-14 días y el ingreso hospitalario en régimen de aislamiento respiratorio y por gotitas. Ni la vacuna actual (contraindicada al ser con virus atenuados) ni la quimioprofilaxis están indicadas en pacientes con tumores de órganos sólidos, a diferencia de los hematológicos, aunque hay nuevas vacunas inactivadas que cambiarán esta aproximación. En cambio, como en otros pacientes inmunosuprimidos, en pacientes en tratamiento con quimioterapia está indicada la profilaxis posexposición en personas susceptibles (sin vacunación ni infección previas). Esta se hará con inmunoglobulina específica (VZIG, 125 UI/10 kg de peso, máximo 625 UI para peso \geq 40 kg) en los primeros 10 días tras la exposición. Si no estuviera disponible, se podría valorar individualmente la quimioprofilaxis con aciclovir o valaciclovir (a las dosis previamente indicadas) durante 1 semana, iniciándola entre el 7.º y 10.º día posexposición.
- *Citomegalovirus (CMV)*: los grupos de riesgo para infecciones diseminadas por CMV son los inmunosuprimidos graves por VIH, trasplante de órgano sólido o trasplantes alogénicos de precursores hematopoyéticos. La reactivación del CMV no es frecuente en pacientes con neutropenia por quimioterapia, por lo que el tratamiento anticipado o la quimioprofilaxis no están indicadas. Sin embargo, aunque poco frecuentes, pueden observarse infecciones por CMV complicadas, como colitis, hepatitis, encefalitis o neumonía. Debemos destacar el riesgo de reactivación por CMV en pacientes tratados con temozolamida debido a la depleción de linfocitos. En estos casos podría estar indicado el tratamiento antiviral con ganciclovir, vanganciclovir o foscarnet, aunque sería recomendable la valoración conjunta con un especialista en enfermedades infecciosas.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Está indicado el cribado de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en todos los pacientes que vayan a recibir quimioterapia. Además, debería repetirse el cribado anualmente en

los pacientes de alto riesgo (usuarios de medicamentos por vía parenteral, hombres que tienen sexo con hombres, etc.). Las estrategias de prevención son similares a las recomendadas para la población general. El tratamiento antiviral está indicado en todos los casos. Se priorizarán fármacos con bajo riesgo de interacciones como inhibidores de la integrasa o inhibidores nucleós(t)idos de la transcriptasa inversa, pero siempre de forma coordinada con un especialista en enfermedades infecciosas.

SARS-CoV-2

Aunque no existe evidencia de que la incidencia de COVID-19 sea mayor en pacientes con cáncer, se sabe que los pacientes añosos y/o con comorbilidades son más vulnerables a desarrollar cuadros graves. La European Society for Medical Oncology (ESMO) incluye entre los grupos de riesgo a aquellos que han recibido quimioterapia en los últimos 3 meses, radioterapia extensa o que reciben inmunosupresores, especialmente si asocian leucopenia o bajos niveles de inmunoglobulinas. El impacto de la inmunoterapia está aún en debate. Todas las medidas preventivas recomendadas por el Centro Europeo de Enfermedades Infecciosas (ECDC) o la Organización Mundial de la Salud (OMS) son válidas para los pacientes con cáncer, como son el lavado de manos, el uso de mascarillas, el distanciamiento social, etc.; así como la consulta precoz en caso de presentar síntomas sugerentes de COVID-19. Aunque el tratamiento de la COVID-19 grave está en continua revisión, las indicaciones y contraindicaciones de los fármacos actualmente empleados (glucocorticoides, remdesivir, anti-IL-6, etc.) son las mismas que en la población general. Además, el empleo de medidas de soporte como dispositivos de alto flujo o ventilación mecánica invasiva no debe estar condicionado a la mera existencia de una neoplasia, sino ajustarse individualmente a la expectativa de vida del paciente. Un tema actualmente en debate es el empleo de factores estimuladores de colonias (G-CSF) en el tratamiento de pacientes con neutropenia febril y COVID-19, pues se ha postulado que la recuperación inmunológica podría favorecer la respuesta hiperinflamatoria característica de la COVID-19 grave. Algunos autores incluso abogan por minimizar el uso de G-CSF en profilaxis en periodos de alta incidencia del virus. Sin embargo, la ESMO actualmente sugiere ampliar las indicaciones de G-CSF para disminuir el riesgo de neutropenia febril y afirma que el riesgo de un fallo respiratorio agudo secundario a la recuperación inmunológica no supera el beneficio de la profilaxis (8). Debemos insistir en la vacunación de los pacientes oncológicos con las nuevas vacunas disponibles, recordando que no hay contraindicación para la vacunación durante el tratamiento oncológico (aunque se recomienda realizarla antes del inicio del tratamiento siempre que sea posible). Tendrán preferencia los pacientes en tratamiento con quimioterapia activa y de estos aquellos donde se administre con intención curativa (neoadyuvancia y adyuvancias). Posteriormente se vacunará a aquellos en los que la QT suponga un claro aumento de la supervivencia (primeras líneas de tratamiento oncológico en enfermedad metastásica).

RECOMENDACIONES Y ASPECTOS PRÁCTICOS

A diferencia de los pacientes hematológicos, la quimioprofilaxis antiviral no está generalmente indicada en los pacientes con tumor de órgano sólido, con la excepción del herpes simple en pacientes con mucositis virales previas. La prevención se basará por tanto en la vacunación en los casos de VHB y gripe; y en la detección y tratamiento precoz de todas ellas, siendo esto especialmente importante en el caso de los virus de la hepatitis B y C, de los que en nuestro medio es recomendable hacer un cribado universal en pacientes que vayan a recibir quimioterapia. El resumen de las recomendaciones sobre prevención y tratamiento de las infecciones virales se muestra en la tabla I y en la tabla II se presenta la elección y posología de los antivirales.

— Tabla I —
**Resumen de las indicaciones de profilaxis
 y tratamiento en las infecciones virales**

Virus	Prevención	Tratamiento
Gripe	Vacunación: todos los pacientes con cáncer, 2 semanas antes o después de la QMT Quimioprofilaxis (oseltamivir): valorar en no vacunados con contacto estrecho de caso confirmado (1 semana); o en temporada de gripe durante 2 semanas tras vacunación	Oseltamivir 5 días en todos los pacientes con cáncer y gripe sospechada o confirmada (sin esperar a confirmación microbiológica). En casos muy graves y/o mala evolución, valorar prolongar a 10 días
Hepatitis B	Serología en todos los pacientes previo al inicio de QMT Vacunación en todos los pacientes no inmunes	Tratamiento profiláctico para evitar reactivación frente a tratamiento “a demanda” en función de serología y tratamiento inmunosupresor (véase figura 1)
Hepatitis C	Serología a todos los pacientes previo al inicio de QMT No hay medidas preventivas específicas	Generalmente secuencial y no concomitante con tratamiento oncológico Consultar con especialista en VHC
Herpes simple	Aciclovir durante la neutropenia, solo en pacientes con episodios previos de mucositis por VHS	Aciclovir, valaciclovir, o famciclovir v.o. en mucositis Aciclovir i.v. en cuadros graves y/o diseminados
Varicela zóster	No indicada de rutina Profilaxis posexposición con inmunoglobulina específica en los 10 días posteriores	En todos los casos, aciclovir, valaciclovir, famciclovir v.o. en cuadros leves. Aciclovir i.v. en cuadros graves y/o diseminados
CMV	No indicada de rutina	En CMV complicadas (hepatitis, colitis, encefalitis, neumonía): ganciclovir, valganciclovir, foscarnet. Consultar con especialista en enfermedades infecciosas
VIH	Serología en todos los casos. No hay medidas preventivas específicas	Indicado en todos los casos. Consultar con especialista en enfermedades infecciosas
SARS-CoV-2	Mismas indicaciones de prevención y tratamiento que en población general	

CMV: citomegalovirus; QMT: quimioterapia; SARS-CoV-2: coronavirus del tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave; VHC: virus de la hepatitis C; VHS: virus del herpes simple; v.o.: vía oral; v.i.: vía intravenosa.

— Tabla II —
Antivirales de elección y posología

Gripe	- Quimioprofilaxis: 75 mg/día v.o. (1-2 semanas) - Tratamiento: 75 mg/12 h v.o. durante 5 días
Hepatitis B (VHB)	- Tenofovir TDF 300 mg/día; o tenofovir TAF 25 mg/día; o entecavir 0,5 mg/día (1 mg/día en pacientes previamente tratados con lamivudina); v.o.
Hepatitis C (VHC)	Consultar con especialista en enfermedades infecciosas/hepatología
Herpes simple (VHS)	- Infecciones mucocutáneas: aciclovir 400 mg/8 h; valaciclovir 1000 mg/12 h; famciclovir 500 mg/12 h vía oral (7-10 días) - Infecciones graves (o intolerancia oral): aciclovir 5 mg/kg/8 h i.v.
Varicela-Zóster (VVZ)	- Casos leves: aciclovir 800 mg x 5 tomas diarias; valaciclovir 1000 mg/8 h; famciclovir 500 mg/8 h, v.o. - Casos graves o diseminados: aciclovir 10 mg/kg/8 h i.v. (10-14 días) - Inmunoprofilaxis: VZIG 125 UI/10 kg, máximo 625 UI para peso > 40 kg
Citomegalovirus (CMV)	- De inicio: ganciclovir 5 mg/kg/12 h intravenoso; valganciclovir 900 mg/12 h v.o., o foscarnet 60 mg/8 h o 90 mg/12 h i.v. - Consultar con especialista en enfermedades infecciosas

BIBLIOGRAFÍA

1. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016 Jul;14(7):882-913. DOI: 10.6004/jncn.2016.0093
2. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: Summary for clinicians. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> [Accessed: October 22, 2020].
3. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. Clin Infect Dis. 2019 Mar 5;68(6):895-902. DOI: 10.1093/cid/ciy874
4. Hwang JP, Artz AS, Somerfield MR. Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. J Oncol Pract. 2015 Jul;11(4):e487-9. DOI: 10.1200/JOP.2015.004846
5. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370-98. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
6. Castellano G, Manzano ML. Tratamiento y profilaxis de la hepatitis B en pacientes inmunosuprimidos. Gastroenterol Hepatol. 2012;35(Espec Congr 1):1-19
7. AASLD-IDS A HCV Guidance Panel. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C v2020.8. Available from: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDS_A_HCVGuidance_August_27_2020.pdf
8. European Society of Medical Oncology. Cancer Patient Management During the COVID-19 Pandemic: supportive care strategies during the COVID-19 pandemic. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/supportive-care-in-the-covid-19-era>

13

CAPÍTULO

VALORACIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS IMPORTADAS EN EL PACIENTE MIGRANTE CON TUMOR DE ÓRGANO SÓLIDO. RECOMENDACIONES AL VIAJERO INTERNACIONAL

Juan María Herrero Martínez¹ y Diego D. Jara Casas²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES

El aumento de la movilidad y de los viajes internacionales ha motivado un incremento de la prevalencia en nuestro país de las infecciones importadas propias de áreas tropicales o subtropicales, mayoritariamente procedentes de América Latina y el Caribe, con las que el oncólogo puede estar menos familiarizado (1,2).

El paciente oncológico presenta un riesgo mayor de reactivación de las enfermedades infecciosas latentes como consecuencia de la inmunosupresión desencadenada por los tratamientos quimioterápicos, las situaciones de malnutrición y caquexia, el tratamiento de los eventos adversos con fármacos inmunosupresores e incluso la propia enfermedad de base. Es imprescindible, por tanto, llevar a cabo en la primera visita una anamnesis detallada de los antecedentes personales de cada paciente y del itinerario migratorio realizado, verificar y actualizar la pauta vacunal, y realizar un cribado de enfermedades infecciosas latentes o paucisintomáticas con el objetivo de prevenir futuras complicaciones en el seno de situaciones de inmunosupresión.

CRIBADO Y ABORDAJE DE LAS PATOLOGÍAS IMPORTADAS MÁS RELEVANTES

Las infecciones que se han de cribar deben ser problemas relevantes de salud para los que existan métodos diagnósticos sensibles y que sean susceptibles de recibir tratamiento (3). Es conveniente recordar que las técnicas serológicas pueden tener una sensibilidad menor en los pacientes inmunosuprimidos. En la tabla I se resumen las principales recomendaciones sugeridas según el país de procedencia (4-7).

— Tabla I —

Propuesta de cribado de enfermedades infecciosas importadas en el inmigrante asintomático, según el área geográfica de procedencia, antes de la quimioterapia o inmunoterapia en pacientes con tumores de órgano sólido

Prueba diagnóstica		Latinoamérica	África subsahariana	Norte de África y Oriente Medio	Sudeste asiático
Analítica de sangre (hemograma, bioquímica) y sistemático de orina		X	X	X	X
IGRA (preferible) o Mantoux ¹		X ¹	X	X ¹	X ¹
Valorar radiografía de tórax previa		X	X	X	X
Serología	Virus de la inmunodeficiencia humana	X	X	X	X
	Virus de la hepatitis B	X	X	X	X
	Virus de la hepatitis C	X	X	X	X
	HTLV-1/2 ²	X ²	X ²	X ²	X ²
	Sífilis (prueba treponémica)	X	X	X	X
	<i>Schistosoma</i> spp. ³	X ³	X ³	X	X ³
	<i>Strongyloides</i> spp. ⁴	X	X	X	X
<i>Trypanosoma cruzi</i> (enfermedad de Chagas) ⁵		X ⁵ (excepto islas del Caribe)			
PCR de <i>Plasmodium</i> spp. (± gota gruesa) si ≤ 3 años desde migración		Si área endémica ⁶	X		Si área endémica ⁶
Detección de microfilaremia (sobre todo si eosinofilia)			X		
Parásitos en heces (3 muestras) si ≤ 12 meses desde migración y/o eosinofilia		X	X	X	X
Parásitos en orina (<i>Schistosoma haematobium</i>) ⁷			X	X ⁷	

¹ Considerar individualizando según riesgo/beneficio y esperanza de vida (véase texto). Estrategia más coste-efectiva cuanto mayor es la incidencia en el país de procedencia. El riesgo de reactivación está aumentado en todos los tumores de órgano sólido. Se sugiere en: < 45 años procedentes de países con incidencia alta de tuberculosis durante los 3-5 primeros años de su llegada; o en caso de otros factores de riesgo adicionales (gastrectomizados, malnutridos, empleo de esteroides o anti-TNF, otros), así como en tumores de órgano sólido con mayor riesgo de reactivación (cáncer de cabeza y cuello, pulmón). ² Controvertido. Generalmente no recomendado. Sin estudios de coste-eficacia. Sin tratamiento específico. Considerar en mujeres gestantes provenientes de las principales áreas altamente endémicas de HTLV-1: la región sudoeste de Japón, el África subsahariana y América del Sur, el área del Caribe y focos en Oriente Medio y Australia-Melanesia. En algunos países, las áreas endémicas del HTLV-1 están limitadas a ciertas regiones, como Mashad en Irán, la provincia de Fujian en China, Tumaco en Colombia y Australia Central. ³ Se recomienda si proveniente de área endémica. Principalmente África subsahariana. En menor medida, otras regiones de Latinoamérica (nordeste de Brasil, áreas de Venezuela y Surinam), península arábiga y Asia (China, Filipinas, Indonesia, Laos y Camboya pero no, sin embargo, Japón). Mayor nivel de evidencia en caso de hematuria (S. haematobium), eosinofilia o mayor riesgo epidemiológico (contacto en agua dulce, áreas hiperendémicas). En Santa Lucía y Surinam la transmisión de la enfermedad es baja y solo se notifican algunos casos al año. ⁴ Se recomienda: realizar también un examen microscópico y un cultivo en heces para la detección de *Strongyloides* sp. (como concentración en formalina-éter y técnicas de migración larvaria en medio líquido (por ejemplo, técnica de Baermann, técnica de Harada-Mori) o sólido (cultivo en placas de ágar enriquecido) en el caso del paciente inmunosuprimido, infección por HTLV-1 o serología de *Strongyloides* sp. positiva. Recoger las heces en un contenedor estéril sin contaminación de agua u orina, si es posible en días alternos. ⁵ Se recomienda en pacientes provenientes de una área endémica o cuya madre haya nacido allí si se desconoce el estado sérico negativo de esta, o si han recibido transfusión sanguínea en dichos países. ⁶ Se sugiere: consultar los mapas disponibles a nivel de distrito/municipio de la Organización Panamericana de la Salud (<https://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-malaria.html>) o The Malaria Atlas Project (<https://malariaatlas.org/trends/region/WHO/SEARO>). ⁷ Se sugiere si es proveniente de área endémica: África subsahariana y áreas de Oriente Medio. Mayor evidencia en caso de hematuria, eosinofilia o un más alto riesgo epidemiológico. HTLV: virus linfotrópico humano de células T; IGRA: interferon-gamma release assay.

Algunas infecciones importadas se caracterizan por tiempos de permanencia en el huésped muy prolongados, pudiendo manifestarse incluso décadas después de haber abandonado este el área endémica, por lo que deben buscarse activamente. En la tabla II se resumen los distintos periodos de incubación de las enfermedades más relevantes (5,8).

Se recomienda solicitar la valoración por un especialista en enfermedades importadas y medicina tropical, así como consultar las guías y manuales especializados para profundizar en el abordaje concreto de los distintos síndromes más habituales en el paciente sintomático, tales como la fiebre, la eosinofilia, el síndrome diarreico y la afectación cutánea, respiratoria o neurológica.

— Tabla II —

Periodos de incubación de las enfermedades más relevantes importadas del viajero

Periodos de incubación más habituales, en días (rango)		
Corto (< 14 días)	Intermedio (15 a 45 días)	Largo (> 45 días)
Malaria <i>Plasmodium falciparum</i> : 6-30 (< 3 meses) <i>Plasmodium vivax</i> : 8 días a 6 meses	Malaria, especialmente si profilaxis	Malaria (<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i>), especialmente si profilaxis
Dengue: 4-8 (3-14)	Leptospirosis	Hepatitis E
Chikungunya: 2-4 (1-14)	Fiebre entérica	Hepatitis B, C
Virus Zika: 3-14	Hepatitis A: 28-30 (15-50)	Absceso hepático amebiano
Fiebre entérica: 7-18 (3-60)	Hepatitis E: 26-42 (2 a 9 semanas)	Tuberculosis
Primoinfección VIH: 10-28 (10 días a 6 semanas)	Absceso hepático amebiano semanas a meses	Helminthiasis
Influenza: 1-3	Esquistosomiasis aguda: 4 a 8 semanas	Filariasis
Leptospirosis: 7-12 (2-26)	Miasis cutánea, tunguiasis	Leishmaniasis visceral: 2-10 meses (10 días a años)
Rickettsiosis: 5-14 (2 -21)		Tripanosomiasis americana
Encefalitis japonesa, West Nile: 3-14 (1-20)		Esquistosomiasis
Legionelosis: 5-6 (2-10)		VIH
Fiebres hemorrágicas virales		Lúes
Meningococemia		

Modificado de referencias 5 y 8.

Tuberculosis

Aunque el nivel de evidencia es bajo (9,10), se recomienda el cribado de la infección tuberculosa latente (ITL) en pacientes con tumores de órgano sólido menores de 45 años, procedentes de áreas con una incidencia superior a 100 casos por cada 100.000 habitantes, en los primeros 3-5 años de su llegada. Los datos actualizados referentes a la incidencia de la tuberculosis por países pueden consultarse en la página web del Ministerio de Sanidad (<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/mapas.htm>).

Se recomienda también en los pacientes con factores de riesgo adicionales (gastrectomizados, situaciones de desnutrición, uso de esteroides o anti-TNF, trasplantados, VIH, hemodiálisis, contactos recientes con tuberculosis, hallazgos radiológicos incidentales, etc.) y en determinados tumores de órgano sólido con mayor riesgo de reactivación (cáncer de cabeza y cuello, y cáncer de pulmón).

Se debe considerar el cribado en aquellos pacientes que sean susceptibles de ser tratados en el momento de su diagnóstico (estrategia *test and treat*) o en previsión de tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores futuros, individualizando las pautas según el cociente de riesgo/beneficio y la esperanza de vida.

Para el diagnóstico se recomienda la realización de una radiografía de tórax y una técnica *in vitro* de liberación de interferón gamma (IGRA), en especial en los pacientes que se encuentren en las primeras dos décadas de su vida o en caso de haber sido vacunados previamente con BCG. En su defecto, se recomienda la realización de la prueba de la tuberculina o de Mantoux. En caso de resultar positivas, se debe descartar la infección activa mediante la realización de cultivos de esputo y técnicas de tinción específicas.

En cuanto a la pauta terapéutica de la ITL, se debe igualmente individualizar en función de las características del paciente, el perfil de interacciones y el riesgo de presentar efectos secundarios (principalmente, neuropatía periférica y hepatotoxicidad). Se recomiendan pautas basadas en la isoniazida (5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg/día, durante 6-9 meses) o bien basadas en rifampicina (10 mg/kg/día hasta un máximo de 600 mg/día, durante 4 meses). En determinadas circunstancias pueden ser recomendables pautas combinadas de isoniazida con rifamicinas durante 3 meses (5,10).

Enfermedades parasitarias

En cuanto a las enfermedades parasitarias, los pacientes procedentes de áreas tropicales y subtropicales pueden estar crónicamente infectados durante un tiempo prolongado y permanecer, sin embargo, asintomáticos, incluso sin eosinofilia periférica. Un ejemplo de ello es la infección por *Strongyloides stercoralis*, que puede perpetuarse durante décadas dado su ciclo vital, con capacidad de autoinfectar a un mismo individuo. La relevancia de su diagnóstico en caso de inmunosupresión (principalmente por la administración de corticosteroides) radica en la posibilidad de desencadenar un cuadro de hiperinfestación con una mortalidad muy alta. Esta situación puede manifestarse como fiebre, dolor abdominal, diarrea o íleo paralítico, neumonía, púrpura hemorrágica típicamente en la pared anterior del abdomen, bacteriemia y/o sepsis por bacilos gramnegativos, o meningitis. A diferencia de la estrogiloidiasis crónica no complicada, el síndrome de hiperinfestación no suele presentar eosinofilia en sangre periférica. Su diagnóstico se realiza mediante serología y/o la detección de larvas en heces o mediante PCR. El tratamiento habitual es la ivermectina: 200 µg/kg v.o. en dosis única en ayunas, pudiendo repetirse a las 24 horas y a los 15 días si se trata de un paciente inmunosuprimido. En caso de hiperinfestación: ivermectina, 200 µg/kg/día hasta 7-10 días después de la desaparición del parásito, o asociar ivermectina y albendazol en dosis de 400 mg/12 horas.

Otra infección con un tiempo de permanencia en el huésped muy prolongado es la esquistosomiasis, contraída al realizar actividades profesionales o recreativas en contacto con agua dulce infestada. Según la especie, puede dar lugar a cuadros con afectación genitourinaria (*Schistosoma haematobium*), pudiendo ser causante con el tiempo de un carcinoma de vejiga de células escamosas, o bien intestinal, hepatoesplénica, pulmonar o más raramente neurológica. El diagnóstico se realiza mediante detección de los parásitos en las heces o la orina, o mediante serología. Su tratamiento es el praziquantel.

Entre la población latinoamericana, de especial relevancia en nuestro medio, es importante realizar el diagnóstico de la infección por *Trypanosoma cruzi*, altamente prevalente en la población boliviana y en las personas provenientes de la región del Gran Chaco. Aunque en España no es posible la transmisión por vía vectorial, sí lo es la transmisión materno-infantil, por lo que se debe tener en cuenta esta posibilidad en aquellos pacientes cuyas madres procedan o hayan sido transfundidas en un área endémica, aun cuando ellos hayan podido nacer en un área no endémica. Clínicamente puede cursar de manera asintomática (fase crónica indeterminada) o bien dar lugar a afectación cardiaca, digestiva (megaesofágo, megacolon) o neurológica. En el caso de una reactivación en pacientes inmunosuprimidos puede cursar como un cuadro agudo de fiebre, miocarditis, meningoencefalitis o chagoma cerebral.

En cuanto a la malaria, debe ser tenida en cuenta y descartada ante todo paciente febril al regreso de un área endémica. No obstante, los pacientes que hayan llegado recientemente desde sus países de origen, principalmente en el caso de los africanos subsaharianos, pueden tener una infección asintomática o paucisintomática, y las técnicas diagnósticas habituales, como la gota gruesa, pueden resultar negativas (malaria submicroscópica), por lo que se sugiere la realización de una PCR de malaria.

Los tratamientos farmacológicos dirigidos contra estas entidades se toleran habitualmente bien a excepción del tratamiento con benznidazol frente a la enfermedad de Chagas, caracterizado por producir frecuentemente dermatitis, neuropatía periférica, hiporexia e insomnio. Es importante destacar que aquellos pacientes que precisen tratamiento con ivermectina (estrongiloidiasis y oncocercosis) pueden presentar un cuadro grave de encefalitis si coexiste una infección por *Loa loa* con alta microfilaremia. Por tanto, debe descartarse antes de su administración en pacientes procedentes de áreas endémicas de África occidental y central. En el caso del albendazol y del praziquantel, es importante no administrarlos si hay sospecha de neurocisticercosis hasta su completa evaluación.

Aproximación sindrómica a la eosinofilia importada

En el estudio de la eosinofilia es mandatorio incluir en el diagnóstico diferencial las patologías importadas infecciosas (5,11,12), si bien la eosinofilia puede deberse a multitud de etiologías diferentes no infecciosas, incluidos cuadros alérgicos y atopias, ser secundaria a fármacos o estar motivada por la propia patología neoplásica (tanto hematológica como en el caso de los tumores de órgano sólido, principalmente en las neoplasias de células grandes de pulmón; los carcinomas epidermoides de pene, vagina, piel y nasofaringe; los adenocarcinomas de estómago, colon y endometrio, y el carcinoma transicional de vejiga). Se recomienda la valoración por un equipo multidisciplinar, consultando a un especialista en enfermedades importadas.

En la figura 1 se incluye un algoritmo de aproximación diagnóstica a la eosinofilia importada.

RECOMENDACIONES AL VIAJERO INTERNACIONAL

El viajero con comorbilidades o inmunocomprometido requiere una atención especial en la planificación de los viajes internacionales. Además de un aumento del riesgo de contraer infecciones o desarrollar cuadros clínicos atípicos, estos individuos pueden presentar una mayor dificultad para el diagnóstico, menor respuesta a los tratamientos y menor nivel de inmunización tras la vacunación (13,14).

Es esencial, por tanto, acudir con suficiente antelación a un centro de vacunación internacional (al menos 6 semanas e, idealmente, 3 meses), así como consultar la información de consejo al viajero disponible en la página web del Ministerio de Sanidad (<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/home.htm>).

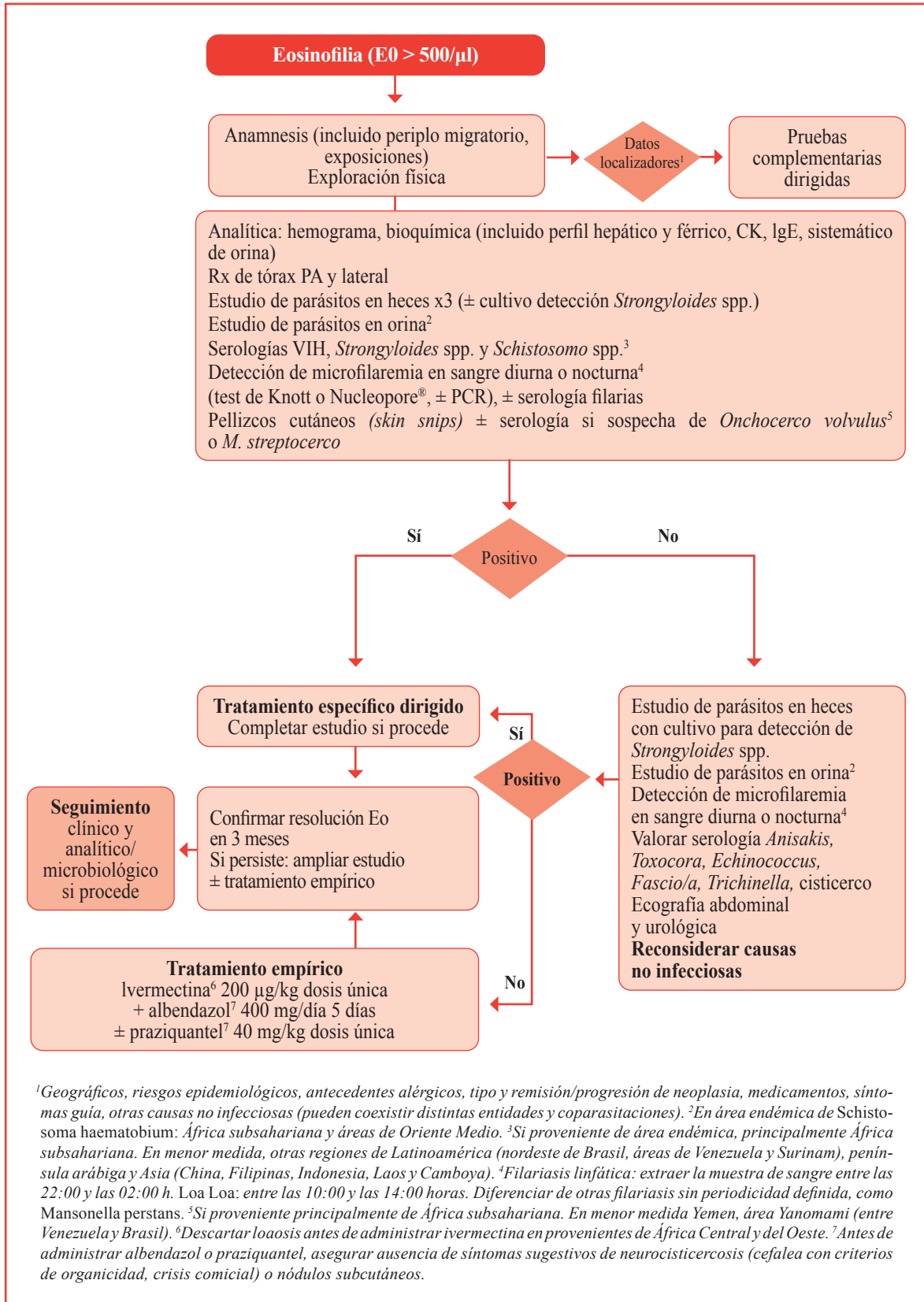


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la eosinofilia importada de migrantes y viajeros.

Los viajeros con tumores de órgano sólido deben llevar toda la medicación necesaria para la duración del viaje y asegurar sus condiciones de almacenamiento y temperatura. Se recomienda asimismo llevar un informe actualizado de su patología, tener localizados centros médicos en los lugares de destino y revisar la cobertura internacional de su seguro médico.

En cuanto a la prevención de las enfermedades infecciosas, se deben reforzar las precauciones generales de higiene como el lavado de manos, extremar el cuidado y cocinado de los alimentos, y evitar el consumo de agua no embotellada. Se deben seguir las precauciones habituales de barrera para evitar las picaduras de mosquitos e insectos, y preparar un pequeño botiquín de viaje.

Se debe valorar la necesidad de quimioprofilaxis para infecciones como la malaria, considerando el perfil de interacciones y efectos secundarios de forma individualizada.

Además, se deben consultar periódicamente las actualizaciones de las alertas sanitarias según los países de destino en páginas web como la de los Centers for Disease Control and Prevention: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list/>.

CONCLUSIONES Y OTRAS RECOMENDACIONES SANITARIAS

Ante los movimientos migratorios y dados los efectos de la globalización sobre la salud, todos los médicos deben conocer algunas particularidades de la asistencia a la población migrante o a los viajeros internacionales. Se debe prestar atención a la posibilidad de importar no solo parasitosis e infecciones tropicales “exóticas”, sino también otros microorganismos multirresistentes, según la localización geográfica visitada o de procedencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenaway C, Castelli F. Migration Medicine. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(1):265-87.
2. Herrero Martínez JM, Pérez de Ayala A, Pérez-Molina JA, López-Vélez R. Estrategias básicas de abordaje de las enfermedades infecciosas en inmigrantes, viajeros, e inmigrantes viajeros. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2009.
3. Sequeira-Aymar E, di Lollo X, Osorio-Lopez Y, Gonçalves AQ, Subirà C, Requena-Méndez A. Recomendaciones para el cribado de enfermedad infecciosa, salud mental y mutilación genital femenina en pacientes inmigrantes atendidos en Atención Primaria. *Aten Primaria*. 2020;52(3):193-205.
4. Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Ruiz-Camps I, Barba P, Valcárcel D, Sulleiro E, et al. Imported Disease Screening Prior to Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncohematological Malignancies. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(6):1463-8.
5. Corbella L, Espinosa M, Herrero Martínez JM. Fiebre en el viajero y patología del inmigrante. En: Suárez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarque J, et al. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital Universitario 12 de Octubre, 8.ª ed. Madrid: MSD; 2016. p 841-67.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2018.
7. Álvarez-Martínez MJ, Belhassen-García M, Flores-Chavez MD, Pérez de Ayala A, Sulleiro E. Diagnóstico de parasitosis importadas en España. En: Álvarez-Martínez M, coordinadora. Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, editores. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2020.
8. Fairley JK. Chapter 11: Posttravel Evaluation. General Approach to the Returned Traveler. Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. New York: Oxford University Press; 2017.

9. Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, Cnossen S, Shrier I, Menzies D, et al. Risk of Active Tuberculosis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):635-44.
10. Anastasopoulou A, Ziogas DC, Samarkos M, Kirkwood JM, Gogas H. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: current evidence and clinical practice recommendations. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):239.
11. Cañas García-Otero E, Praena-Segovia J, Ruiz-Pérez de Pipaón M, Bosh-Guerra X, Sánchez-Agüera M, Álvarez-Martínez D, et al. Clinical approach to imported eosinophilia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(10):661-84.
12. Salas-Coronas J, Ramírez-Olivencia G, Pérez-Arellano JL, Belhassen-García M, Carranza-Rodríguez C, García-Rodríguez M, et al. Diagnóstico y tratamiento de la eosinofilia importada en viajeros e inmigrantes: recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI). *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(1):62-78.
13. Kotton CN, Kroger AT, Freedman DO. Chapter 5. Travelers with Additional Considerations. *Immunocompromised Travelers*. Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel*. New York: Oxford University Press; 2017.
14. Dhanireddy S, Yuan Zhou Y, McClellan S. Chapter 15: The Immunocompromised Traveler. En: *The Travel and Tropical Medicine 2017 manual*, 5th ed. Sanford CA Pottinger WS, Jong WC (editors). London: Elsevier Inc.; 2017.

14 CAPÍTULO

VACUNACIÓN DE PACIENTES CON TUMOR DE ÓRGANO SÓLIDO

M.^a Pilar Arrazola Martínez¹ y Francisco López Medrano²

¹Servicio de Medicina Preventiva. ²Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con tumores de órgano sólido tienen más riesgo de infecciones que las personas sanas. Además, en caso de padecer una infección, tienen un mayor riesgo de hospitalización, fallo respiratorio, necesidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y muerte. De manera indirecta, la infección puede afectar a la eficacia de la terapia oncológica por la necesidad de interrumpir el tratamiento o por retrasar una cirugía, lo que contribuye también significativamente a la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes. Este riesgo puede persistir hasta meses después de la finalización del tratamiento oncológico (1,2).

La ausencia de un tratamiento realmente eficaz para una gran cantidad de virus y el desarrollo de resistencias antimicrobianas de muchos microorganismos hacen que la vacunación deba considerarse una medida fundamental en el abordaje de las enfermedades infecciosas.

Existen incertidumbres sobre la estrategia de vacunación óptima de estos pacientes. En general, los pacientes con enfermedades oncológicas deben completar los programas de vacunación recomendados para la población general (esto es especialmente relevante para la población infantil) y recibir además vacunas específicamente recomendadas por su patología de base y tratamiento oncológico. Es importante recordar que se deben evitar las vacunas fabricadas con microorganismos vivos mientras los pacientes se encuentran inmunodeprimidos y en el caso de las mujeres embarazadas. Hay que tener en cuenta que pueden perder total o parcialmente la protección conferida por las vacunas administradas antes del inicio del proceso tumoral y que responderán de manera deficiente a las vacunas administradas durante la terapia o incluso durante un tiempo después de su finalización (4,5).

CONSIDERACIONES GENERALES

Seguridad de las vacunas

La administración de vacunas inactivadas en pacientes con tumores de órgano sólido es segura, aunque la respuesta inmune específica varía y depende del tipo de tumor y de la terapia que reciba el paciente.

En el caso de las vacunas vivas atenuadas, la replicación del microorganismo vacunal tras su administración puede estar aumentada en estos pacientes, por lo que en general están contraindicadas (6).

Efectividad de las vacunas

La eficacia de la mayoría de las vacunas disponibles se ha establecido claramente en receptores inmunocompetentes; sin embargo, la mayoría de los datos sobre vacunación en pacientes con tumores de órgano sólido provienen de estudios con escasa potencia que incluyen pacientes con diferentes tipos de cáncer y tratamientos de quimioterapia, y que utilizan diversas definiciones de respuesta a la vacuna (4).

No está bien establecido si los criterios y niveles de protección definidos en individuos sanos, y a menudo en lactantes o niños, son pertinentes en los pacientes inmunodeprimidos. Tampoco hay datos consistentes sobre la duración a largo plazo de la respuesta a las vacunas. La disminución progresiva de la respuesta inmune posvacunal es una característica fisiológica; en los pacientes inmunocomprometidos, este descenso puede ser más frecuente y más marcado (1).

Las evaluaciones individuales de anticuerpos específicos inducidos por la vacuna pueden ayudar a decidir la revacunación, pero estas pruebas no siempre están disponibles.

¿Cuándo vacunar?

El momento en el que se administran las vacunas a pacientes con tumores de órgano sólido es clave para lograr una mejor protección. Se recomienda administrar las vacunas antes de una inmunosupresión planificada, si es posible (1,6).

Las vacunas inactivadas, en general, deben administrarse al menos 2 semanas antes del inicio de la quimioterapia u otros inmunosupresores, para maximizar la respuesta inmune. Las vacunas fabricadas con microorganismos vivos atenuados deberían administrarse al menos 4 semanas antes de la terapia inmunosupresora o un mínimo de 3 meses después de su interrupción (aconsejable, 6 meses); en los pacientes que reciben regímenes que incluyen anticuerpos antilinfocitos B, como rituximab, la vacunación debe retrasarse hasta 6-12 meses después del tratamiento para que la respuesta del sistema inmunológico sea la adecuada (5).

Los pacientes vacunados 14 o más días antes del tratamiento antineoplásico no requieren revacunación, a menos que la vacunación haya sido incompleta o estén indicadas dosis de refuerzo; los títulos de anticuerpos frente a las vacunas recibidas antes del tratamiento se recuperan en cierta medida y, además, se preservan los linfocitos T de memoria. Los pacientes vacunados durante la quimioterapia deben volver a vacunarse 3 o más meses después de finalizada esta (según el tratamiento recibido) (2).

Vacunación de contactos

Los convivientes y las personas con contacto estrecho con el paciente deben revisar su estado de vacunación y, si es preciso, vacunarse para crear a su alrededor un “cinturón de inmunes”. La reducción del riesgo de infección en los contactos cercanos debería reducir el riesgo de transmisión al paciente. Deben vacunarse frente a la gripe anualmente y tener evidencia de inmunidad frente al sarampión, la parotiditis, la rubéola y el virus de la varicela-zóster (1,2,4,5).

En el caso de algunas vacunas fabricadas con microorganismos vivos, estos podrán ser transmisibles al paciente oncológico si se administran a sus convivientes. Este riesgo depende del tipo de vacuna y del nivel de inmunodepresión del paciente. Se requiere especial atención en los pacientes en contacto con niños pequeños, ya que algunas vacunas infantiles vivas atenuadas pueden suponer riesgos para los receptores de quimioterapia; en el caso de la vacuna frente a los rotavirus, es importante recomendar una higiene de manos adecuada después de tener contacto con las heces del vacunado (por ejemplo, al cambiar los pañales) durante al menos una semana después de la vacunación, sobre todo tras la primera dosis (2,3).

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN

El Grupo de Trabajo sobre Vacunación en Población Adulta y Grupos de Riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad publicó en julio de 2018 un documento en el que se recogen las recomendaciones de vacunación de los pacientes con cáncer de todas las edades (5):

- En los *niños que no han recibido la pauta completa de primovacunación* (Figura 1) (7) se recomienda continuar con la vacunación entre 3 y 12 meses después de finalizar el tratamiento, en función del tipo de vacuna y del tratamiento recibido (Tabla I), pero no es necesario volver a administrar las vacunas previamente recibidas.
- En los *niños que han recibido una pauta completa de primovacunación* (Figura 1) (7) se recomienda administrar una dosis de recuerdo de las vacunas del calendario infantil de 3 a 12 meses después de finalizar el tratamiento, en función del tipo de vacuna y del tratamiento recibido (Tabla I).
- En los *adultos* es necesaria una valoración individualizada de las necesidades de vacunación, en función de los antecedentes de vacunación y de las infecciones pasadas. Se debe solicitar serología para virus del sarampión (IgG), virus de la parotiditis (IgG), virus de la rubéola (IgG) –especialmente en las mujeres en edad fértil–, virus de la varicela-zóster (IgG) y virus de la hepatitis B (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs) (Tabla II).

Vacunación frente a la gripe

Todos los pacientes mayores de 6 meses deben recibir la vacuna antigripal inactivada, independientemente de la edad, al menos en las tres primeras temporadas durante y después de la quimioterapia (2,4,5).

La vacuna puede administrarse independientemente de la quimioterapia que reciba el paciente. Es posible la administración simultánea de vacuna y quimioterapia, aunque la mejor alternativa puede ser administrar la vacuna 2 semanas antes o 2 semanas después de la quimioterapia, o administrarla entre ciclos de quimioterapia.

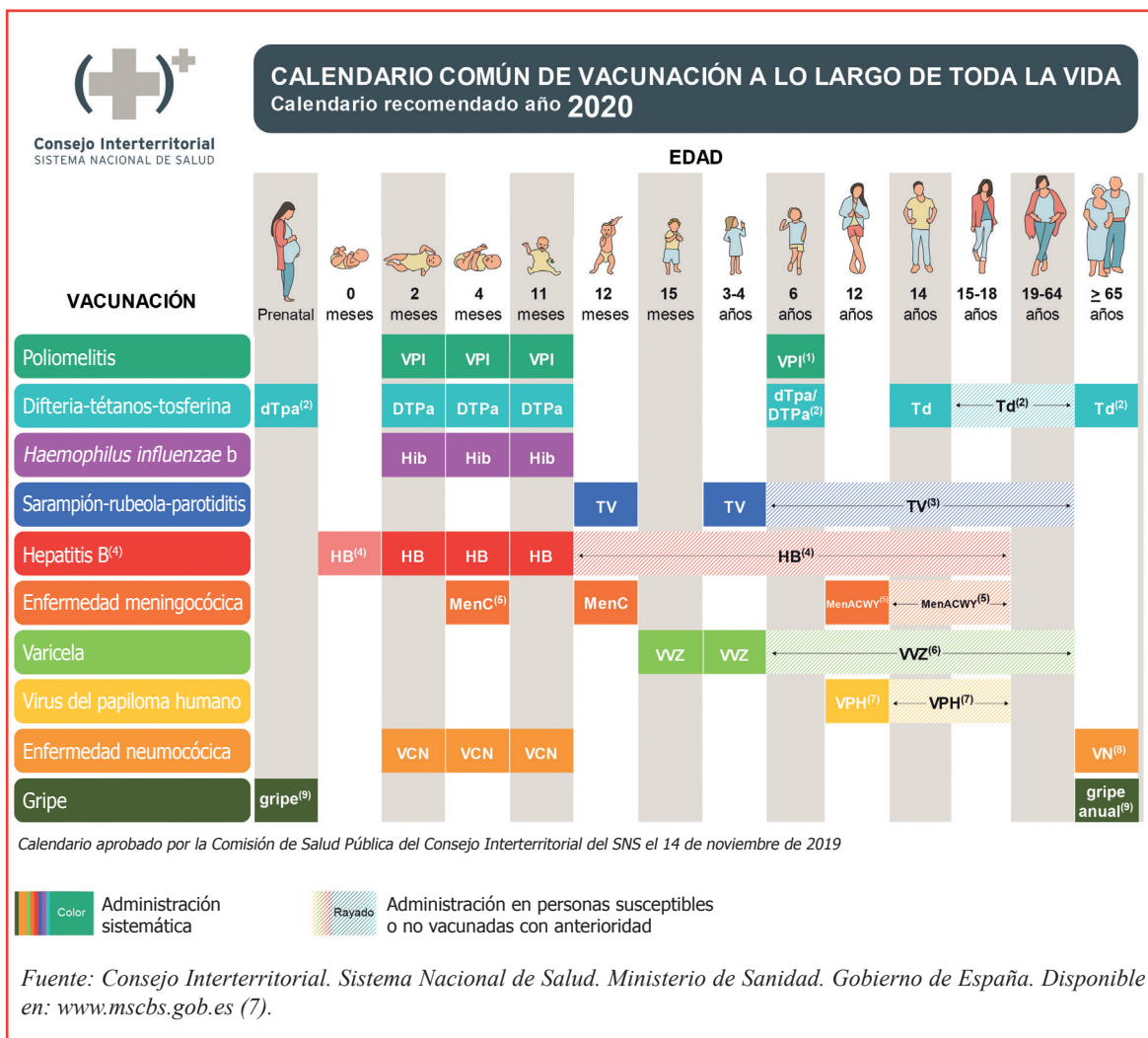


Figura 1. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida.

Vacunación frente a neumococo

La vacuna frente al neumococo debe recomendarse a todos los pacientes y administrarse antes de que comiencen el tratamiento (2,4,5). Si no fuera posible, debe evitarse su administración durante los ciclos de quimioterapia intensa.

Se recomienda una pauta secuencial: una primera dosis de vacuna conjugada frente al neumococo 13-valente (VNC13) seguida a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de una dosis de vacuna frente al neumococo 23-valente (VNP23, siempre que esta vacuna no se haya administrado previamente o si han transcurrido al menos 5 años desde la primera dosis). Si se ha administrado previamente la VNP23, hay que mantener un intervalo mínimo de 1 año antes de administrar la VNC13. El intervalo recomendado entre dosis es demasiado largo para retrasar el inicio de una terapia anticancerosa específica y puede ser un problema encontrar una ventana de oportunidad antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor o en alguna fase del tratamiento planificado.

— Tabla I —
Vacunación de niños con tumores de órgano sólido

Vacunas	Pauta de vacunación pretratamiento	
	Incompleta	Completa
Gripe inactivada	Sí	Sí
Neumococo	Completar pauta VNC13 + VNP23 ¹	VNC13 + VNP23
Meningococo C/ACYW	Sí ²	Sí ³
DTPa/VPI/Hib/HB	Completar pauta según calendario ⁴	- DTPa/dTpa: 1 dosis ⁴ - VPI: 1 dosis - Hib: 1 dosis en < 15 años - HB: 1 dosis
Triple vírica⁵	- 1 dosis si ha recibido 1 dosis previa - 2 dosis si no ha recibido dosis previas	1 dosis si ha recibido 2 dosis previas
Varicela⁵	- 0 dosis si ha pasado la enfermedad - 1 dosis si ha recibido 1 dosis previa - 2 dosis si no ha recibido dosis previas	1 dosis si ha recibido 2 dosis previas

Fuente: Grupo de Trabajo Vacunación en Población Adulta y Grupos de Riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; julio 2018 (5).

¹Pauta de vacunación con VN13 según la edad y las dosis recibidas previamente, seguida de VNP23 al menos 8 semanas después. ²Adelantar la dosis de los 12 años. Al llegar a los 12 años, administrar otra dosis. ³Adelantar la dosis de los 12 años. Si ya recibió una dosis a esa edad, administrar una dosis de recuerdo. ⁴Utilizar vacunas combinadas o monovalentes según la edad y las dosis previas. ⁵Vacunas fabricadas con virus vivos atenuados: están contraindicadas en los sujetos inmunodeprimidos y en las mujeres embarazadas.

VNC13: vacuna frente a neumococo conjugada 13-valente; VNP23: vacuna frente a neumococo polisacárida 23-valente; DTpa: difteria + tétanos + Bordetella pertussis acelular; VPI: vacuna frente a poliomielitis inactivada; Hib: vacuna frente a Haemophilus influenzae, serotipo b; HB: vacuna frente a hepatitis B; triple vírica: sarampión + rubéola + parotiditis.

— Tabla II —
Vacunación de la población adulta con tumor de órgano sólido

Vacunas	Recomendaciones
Gripe inactivada	1 dosis en cada temporada gripal
Neumococo	VNC13 + VNP 23
dTpa	1 dosis
Hepatitis B	Actuar según el estudio serológico previo al tratamiento y el riesgo de exposición al virus
Triple vírica¹	Valorar antecedentes de vacunación/infección
Varicela¹	Valorar antecedentes de vacunación/infección

Fuente: Grupo de Trabajo Vacunación en Población Adulta y Grupos de Riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; julio 2018 (5).

¹Vacunas fabricadas con virus vivos atenuados: están contraindicadas en sujetos inmunodeprimidos y mujeres embarazadas.

dTpa: difteria + tétanos + Bordetella pertussis acelular (baja carga antigénica de difteria y tosferina); triple vírica: sarampión + rubéola + parotiditis.

Vacunación frente al meningococo

Se recomienda la vacunación de los niños que no han completado la primovacunación y la administración de una dosis de refuerzo a los que sí la completaron. En los adultos no se recomienda esta vacuna de forma sistemática. Los pacientes con factores de riesgo como la instilación intratecal de agentes citotóxicos o la irradiación del cráneo y los pacientes con asplenia sí deben vacunarse (2,5).

Vacunación frente a tétanos, difteria y tosferina (DTPa/dTpa)

Se recomienda la vacunación de los niños que no han completado la primovacunación y administrar una dosis de refuerzo a los que sí la completaron, así como a los pacientes adultos (2,5).

Vacunación frente a la hepatitis B

Se recomienda la vacunación de los niños que no han completado la primovacunación. En los adultos, se recomienda la vacuna si no tienen infección previa (anti-HBc negativo, AgHBs negativo, anti-HBs negativo) y pertenecen a un grupo con riesgo incrementado de exposición al virus (por ejemplo, trabajador sanitario con riesgo ocupacional no vacunado previamente, infección por VIH, contacto con sujeto con AgHBs), ya que, en caso de infección, el pronóstico es peor en los pacientes inmunocomprometidos (1,5).

La pauta clásica de vacunación incluye tres dosis (0, 1 y 6 meses), pero en los pacientes inmunocomprometidos pueden necesitarse un mayor número de dosis o dosis más elevadas. En caso de necesitar conferir protección más rápida antes de iniciar tratamiento inmunosupresor, pueden administrarse tres dosis a los 0, 1, 2 meses, con una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar una mayor duración de la inmunidad posvacunal.

Vacuna triple vírica (vacuna frente a sarampión, parotiditis y rubéola)/vacuna de virus vivos

Se recomienda la vacunación de los niños (a partir de los 12 meses de edad) que no han completado la primovacunación y administrar una dosis de refuerzo a los que sí la completaron (5).

En el caso de los adultos se realizará una serología IgG previa al tratamiento si no tienen documentada la vacunación. En caso de negatividad se administrará una dosis al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento (o dos dosis separadas por 4 semanas si se dispone de tiempo suficiente). A los 12 meses de finalizar el tratamiento se realizará una nueva serología y, si la IgG es negativa, se administrarán una o dos dosis en función de las que hubiera recibido antes del tratamiento. En caso de positividad, y siempre que el paciente no refiera antecedentes de infección, se realizará una nueva serología a los 12 meses tras el tratamiento y se administrará una dosis de vacuna adicional si se hubiera negativizado dicha serología (5).

Vacuna frente a la varicela/vacuna de virus vivos atenuados

Se recomienda la vacunación de los niños (a partir de los 12 meses de edad) que no han padecido la infección ni completado la primovacunación, y administrar una dosis de refuerzo a los que sí la completaron (5).

En el caso de los adultos se realizará serología IgG previa al tratamiento y se seguirá el mismo razonamiento indicado en el caso de la triple vírica (5).

Vacuna frente al herpes zóster

La vacuna frente al herpes zóster actualmente disponible en España es de virus atenuados y, por tanto, podría administrarse a pacientes oncológicos antes del inicio del tratamiento; sin embargo, su uso está contraindicado en las personas inmunocomprometidas (5).

En 2018, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés) autorizó una vacuna de subunidades que contiene glicoproteína E del virus de la varicela-zóster, obtenida mediante una técnica de recombinación del ADN adyuvada con AS01B, todavía no comercializada en España; la pauta vacunal incluye dos dosis (0 y 2-6 meses).

Vacuna frente al virus del papiloma humano – VPH

Se recomienda la vacunación frente al VPH a las mujeres que van a ser sometidas a tratamiento escisional del cérvix, independientemente de la edad (5,8).

La vacunación debería realizarse de forma precoz tras el diagnóstico, preferentemente antes de la conización, con pauta de 3 dosis (0, 1,2 y 6 meses). Cuando se realiza tras la conización, aunque no existe evidencia del plazo de tiempo para proteger frente a la reinfección o la reactivación de la lesión preneoplásica, se recomienda administrar la vacuna VPH hasta 12 meses después de la conización. No se recomienda realizar una prueba de detección del VPH antes de la vacunación ya que, incluso en los casos con resultado positivo, se debería administrar la vacuna.

Vacuna frente al coronavirus SARS-CoV-2

Los pacientes oncológicos tienen un riesgo elevado de mortalidad por COVID-19, por lo que se recomienda su vacunación, especialmente la de aquellos con enfermedad oncohematológica o tumores de órgano sólido en seguimiento activo (9).

Las vacunas frente a la COVID-19 basadas en el ARNm o en vectores virales no replicantes (adenovirus) modificados genéticamente para expresar la proteína S no tienen capacidad de inserción en el ADN ni de replicación en el huésped. Al ser vacunas inactivadas pueden administrarse a las personas inmunocomprometidas, aunque la información específica sobre la eficacia y la seguridad de la vacuna frente a la COVID-19 en los pacientes oncológicos es todavía muy limitada y puede variar según el tipo de tumor, la fase de la enfermedad y la terapia que reciba el paciente.

En los pacientes en tratamiento con quimioterapia no debe modificarse la pauta. Si es posible, se recomienda vacunar al menos 15 días antes del inicio de la quimioterapia; en los pacientes con tratamiento en curso, aunque no existe evidencia para recomendar un momento concreto para la vacunación, parece razonable administrar la vacuna en un punto medio del intervalo entre dosis o ciclos, en ambos casos siempre que esta precaución no suponga retrasar la vacunación. El tratamiento con radioterapia no obliga a ninguna modificación en la administración de la vacuna.

PUNTOS CLAVE

La vacunación de los pacientes con tumores de órgano sólido debe formar parte de su plan de tratamiento y cuidados:

- La vacunación influye positivamente en la disminución de la hospitalización, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con tumores de órgano sólido. No obstante, se necesitan más ensayos para evaluar el beneficio de las vacunas en diferentes tipos de tumores, teniendo en cuenta los efectos de distintos tratamientos y el estado inmunológico de los pacientes.
- Los programas educativos para pacientes, centrados en la seguridad y la eficacia de las vacunas, una información detallada y recomendaciones claras por parte de los profesionales sanitarios que los atienden, pueden tener un gran impacto en la aceptación de la vacunación (de esta manera se evitan coberturas de vacunación subóptimas).
- La coordinación entre los distintos profesionales y niveles asistenciales (oncólogos, preventivistas y Atención Primaria) es fundamental para la correcta vacunación de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robin C, Beckerich F, Cordonnier C. Immunization in cancer patients: Where we stand. *Pharmacol Res.* 2015;92:23-30.
2. Rieger CT, Liss B, Mellinshoff S, Buchheidt D, Cornely OA, Egerer G, et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors – Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2018;29(6):1354-65.
3. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP. Vacunación de convivientes de pacientes con patologías de riesgo [Internet]. Madrid: AEP; 2021. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
4. Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(11):2606-14.
5. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; julio 2018.
6. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58 (3):309-18.
7. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf
8. Alemany L, Bayas JM, Borruel N, Campins M, Castellsagué X, Curran A, et al. AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Publicaciones AEPCC; 2016. p. 1-46.
9. FACME. Recomendaciones FACME para la vacunación frente a COVID-19 en grupos de especial interés (29 abril 2021). Disponible en: <https://facme.es/wp-content/uploads/2021/04/20210420-FAC-Cancer-y-vacunas-frente-a-COVID-19.pdf>

15

CAPÍTULO

ANTIBIÓTICOS, ANTIVIRALES Y ANTIFÚNGICOS UTILIZADOS EN LOS PACIENTES CON TUMOR DE ÓRGANO SÓLIDO

Iván Navas Clemente¹ y Sergio Hoyos Simón²

Servicios de ¹Medicina Interna y ²Oncología Médica. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid

INTRODUCCIÓN

En este capítulo incluimos un vademécum de los antibacterianos (Tabla I), antifúngicos (Tabla II) y antivíricos (Tabla III) utilizados en la práctica clínica en los pacientes con tumores de órgano sólido. Se detallan las dosis habituales, los ajustes en casos de insuficiencia renal y/o hepática, y los efectos secundarios más prevalentes.

ANTIBACTERIANOS

Véase tabla I.

ANTIVIRALES

Véase tabla II.

ANTIFÚNGICOS

Véase tabla III.

— Tabla I —

Antibióticos en la práctica clínica habitual: posología, espectro y consideraciones especiales

Antibiótico/dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Penicilinas				
Amoxicilina: 500-1000 mg/ 6-8 h Amoxicilina + clavulánico Oral: 875/125 mg/8 h Parenteral: 1-2 g/200 mg/ 6-8 h	IR: FG > 30 ml/min: no precisa ajuste. FG < 30 ml/min: 500 mg/12 h IH: sin cambios	Cocos gram+, bacilos gram- (<i>Actinomyces</i>), anaerobios Amoxicilina- clavulánico ofrece cobertura frente a anaerobios a dosis de 2 g/200 mg cada 8 h	- Alta tasa de resistencia - El ácido clavulánico amplía el espectro frente a las productoras de betalactamasas - No activo frente a <i>Enterococcus faecium</i> o bacilos gram- no fermentadores	Toxicidad gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea), hepatitis colestásica
Ampicilina Parenteral: 1-2 g/4-6 h	IR: FG > 30 ml/min: no precisa ajuste. FG < 30 ml/min: 1-2 g/8 h IH: sin cambios	Véase la amoxicilina	- Véase la amoxicilina - De elección frente a <i>Enterococcus</i> Amp-S (<i>Enterococcus faecalis</i>) y <i>Listeria</i>	Toxicidad gastrointestinal, erupción cutánea (exantema morbiliforme)
Cloxacilina Parenteral: 1-2 g/ 4-6 h Dosis habitual: 2 g/4 h	IR: no precisa ajuste IH: sin cambios	Cocos gram+ Oxa-S (<i>Enterococcus</i> spp. son resistentes)	- De elección frente a <i>Staphylococcus aureus</i> - Oxa-S, incluyendo bacteriemia	Toxicidad gastrointestinal, flebitis, leucopenia, hepatitis colestásica, insuficiencia renal por nefritis
Piperacilina- tazobactam Parenteral: 4 g/6 h	IR: FG > 30 ml/min: no precisa ajuste. FG < 30 ml/ min: 3 g/8 h IH: sin cambios	Especialmente, bacilos gram- y anaerobios Cobertura ante cocos gram+ sensibles a penicilinas	- Actividad frente a <i>Pseudomonas</i> y <i>Acinetobacter</i> - No recomendable en la infección del SNC - Puede tener actividad frente a las enterobacterias BLEE (foco urinario)	Toxicidad gastrointestinal, leucotrombopenia, hepatitis colestásica
Cefalosporinas de 1.ª generación				
Cefazolina Vía parenteral: 2 g/8 h	IR: FG > 50 ml/min: no precisa ajuste FG < 50 ml/ min: 1 g/8-12 h IH: sin cambios	Cocos gram+ Oxa-S (<i>Enterococcus</i> spp. resistentes)	Alternativa de elección frente a <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> Oxa-S, incluyendo bacteriemia	- Superponible a las penicilinas - Menos flebitis e insuficiencia renal que la cloxacilina
Cefalosporinas de 2.ª generación				
Cefuroxima Oral: 250-500 mg/ 8-12 h Vía parenteral: 500 mg/12 h	IR: FG > 10 ml/min: no precisa ajuste FG < 50 ml/ min: 500 mg/24 h IH: sin cambios	Similar a cefazolina. Mayor actividad que cefazolina frente a bacilos gram-		Superponible a las penicilinas

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla I (cont.) —

Antibióticos en la práctica clínica habitual: posología, espectro y consideraciones especiales

Antibiótico/dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Cefalosporinas de 3.ª generación				
			Evitar su empleo en monoterapia ante cepas productoras de betalactamasas plasmídicas inducibles (tipo AmpC)	
Ceftriaxona Parenteral: 1-2 g/24 h	IR: no precisa ajuste IH: sin cambios	Cocos gram+ Oxa-S (<i>Enterococcus</i> spp. resistentes) Especialmente, bacilos gram- (enterobacterias), no BLEE, ni AmpC)	- Dosis de 2 g/12 h en la meningitis por <i>Streptococcus pneumoniae</i> - Actividad sinérgica con la ampicilina (2 g/4 h i.v.) a dosis dobles (2 g cada 24 h) en la endocarditis por <i>Enterococcus faecalis</i>	Superponible a las penicilinas
Cefotaxima Parenteral: 1-2 g/8 h hasta 3 g/4 h	IR: FG > 10 ml/min: no precisa ajuste FG < 10 ml/min: 2 g/24 h IH: sin cambios	Superponible a la ceftriaxona	Dosis de hasta 3 g/4 h (18 g/día) en la meningitis por <i>S. pneumoniae</i> con actividad intermedia frente a penicilina	Superponible a las penicilinas
Ceftazidima Parenteral: 2 g/8-12 h	IR: FG 30-50 ml/min: 1-2 g/12 h FG < 30 ml/min: 1 g/24 h IH: sin cambios	Especialmente para bacilos gram- (enterobacterias y bacilos no fermentadores)	Única cefalosporina de tercera generación activa frente a <i>Pseudomonas</i>	- Superponible a las penicilinas - Alteración del SNC (mioclonías, asterixis, convulsiones, encefalopatía), especialmente a dosis altas en pacientes con insuficiencia renal
Ceftazidima-avibactam Parenteral: 2 g/8-12 h	Véase ceftazidima	Superponible a ceftazidima Incluye actividad frente a BLEE y carbapenemasas de tipos Oxa-48 y KPC	- No activo frente a cocos gram+ y anaerobios - No activo frente a <i>Stenotrophomonas</i> - Activo frente a AmpC, BLEE, carbapemenemasa tipo KPC, GES, Oxa-48. No metalobetalactamasas	Superponible a la ceftazidima
Cefditoreno 200 mg/12 h	IR: si aclaramiento 30 ml/min. 200 mg/día IH: no dar si insuficiencia hepática de grado C de Child	Es activa frente a <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> y enterobacterias Por tanto de espectro similar a ceftriaxona por vía oral	- No activo frente a <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterococo</i> , <i>Estafilococos</i> resistentes a metilicina, <i>Acinetobacter</i> ; listeria, <i>Mycoplasma</i> y <i>Legionella</i> - Biodisponibilidad 15-20 %, tomar con comida	

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla I (cont.) —

Antibióticos en la práctica clínica habitual: posología, espectro y consideraciones especiales

Antibiótico/dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Cefalosporinas de 3.ª generación				
Cefixima 400 mg/día o 200 mg/ 12 h. Dosis maxima 12 mg/ kg de peso en 1-2 dosis día	IR: aclaramiento < 20 ml/min. 50 % de la dosis IH: no precisa ajustes		- <i>Proteus vulgaris</i> y <i>Klebsiella oxytoca</i> tienen una sensibilidad variable, por lo que debemos tener el antibiograma. No activa frente a <i>Pseudomonas</i> spp. - Disponibilidad oral del 45 %	
Cefalosporinas de 4.ª generación				
Ceftolozano- tazobactam Parenteral: 1-2 g/ 0,5-1 g/8 h	IR: FG 30-50 ml/ min: 500 mg/8 h FG < 30 ml/ min: 250 mg/8 h IH: sin cambios	Superponible a la ceftazidima Incluye actividad frente a BLEE, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente y carbapenemasas Oxa-48	- Escasa actividad frente a cocos gram+ y anaerobios - No activo frente a carbapenemasas o <i>Acinetobacter/ Stenotrophomonas</i> - Autorizado en infecciones intraabdominales, urinarias y NAVM - Cefalosporina con mejor actividad frente a una gran parte de PAE multirresistentes salvo con carbapenemasas tipo GES o metalobatalactamasas	Superponible a las penicilinas y otras cefalosporinas
Cefepima Parenteral: 1-2 g/8-12 h	IR: FG 30-60 ml/ min: 1-2 g/12 h FG < 30 ml/ min: 1 g/12 h IH: sin cambios	Activa frente a <i>Streptococcus</i> spp., aunque especialmente frente a enterobacterias y <i>Pseudomonas</i>	- No activa frente a <i>Enterococcus</i> spp., <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas</i> o anaerobios - Puede ser activa en caso de betalactamasas AmpC	Superponible a la ceftazidima, incluyendo la toxicidad del SNC
Cefalosporinas de 5.ª generación				
			Únicos betalactámicos activos frente a SARM (más activo: ceftarolina)	
Ceftarolina Parenteral: 600 mg/12 h (cada 8 h en infección grave)	IR: FG 30-50 ml/ min: 400 mg/8-12 h FG < 30 ml/ min: 300 mg/8-12 h IH: sin cambios	Especialmente, cocos gram+ (no frente a <i>E. faecium</i>). También enterobacterias sensibles a cefalos- porinas (no bacilos no fermentadores, BLEE, AmpC ni carbapenemasas)	- Asociación sinérgica con daptomicina (SARM) y ampicilina (<i>E. faecalis</i>) - Autorizado en infecciones de piel y partes blandas y en NAVM	Superponible a las penicilinas y otras cefalosporinas

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla I (cont.) —

Antibióticos en la práctica clínica habitual: posología, espectro y consideraciones especiales

Antibiótico/dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Cefalosporinas de 5.ª generación				
Ceftobiprol Parenteral: 500 mg/8-12 h	IR: FG 30-50 ml/ min: 500 mg/12 h FG < 30 ml/min: 250 mg/12 h IH: sin cambios	Superponible a ceftarolina, aunque puede ser activo frente a <i>Pseudomonas</i> con CMI altas	Asociación sinérgica con daptomicina (SARM) y ampicilina (<i>E. faecalis</i>)	Superponible a las penicilinas y otras cefalosporinas
Cefalosporina siderófora				
Cefiderocol Parenteral: 2 g/8 h en perfusión de 3 h	IR: FG 30-60 ml/ min: 1,5 g/8 h FG 15-30 ml/ min: 1 g/8 h IH: sin datos	Actividad frente a bacilos gram- , incluyendo multirresistentes, y frente a anaerobios	- Activo frente a carbapenemasas (tipos Oxa, KPC, IMP, VIM y NDM) - Potente actividad frente a <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> y <i>Stenotrophomonas</i>	Falta experiencia
Carbapenems				
		Especialmente, bacilos gram- y anaerobios También cocos gram+ sensibles a betalactámicos	De elección en el tratamiento de infecciones por bacterias productoras de BLEE	Superponible a otros betalactámicos
Imipenem Parenteral: 0,5-1 g/6-8 h	IR: FG 30-50 ml/ min: 500 mg/8 h FG < 30 ml/ min: 500 mg/12 h IH: sin cambios		No recomendable su combinación con otros betalactámicos por ser un potente inductor de betalactamasas	Convulsiones, especialmente en presencia de insuficiencia renal, patología del SNC o en combinación con ciclosporina o ganciclovir
Meropenem Parenteral: 1 g/8 h	IR: FG > 30 ml/min: no precisa ajuste FG 10-30 ml/ min: 1 g/12 h IH: sin cambios		- Infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas - Oxa-48 si CMI < 8 (dosis de 2 g/8 h en perfusión extendida a pasar en 3 h) - Dosis para infección del SNC: 2 g/8 h	Poco frecuentes (menor riesgo epileptógeno que el imipenem)
Ertapenem Parenteral/ i.m.: 1 g/24 h	IR: FG > 30 ml/min: no precisa ajuste FG < 30 ml/ min: 500 mg/24 h IH: sin cambio	Sin actividad frente a <i>Pseudomonas</i> y <i>Acinetobacter</i>	Posible sinergia con meropenem frente a <i>Klebsiella pneumoniae</i> portadora de KPC	

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla I (cont.) —

Antibióticos en la práctica clínica habitual: posología, espectro y consideraciones especiales

Antibiótico/dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Monobactams				
Aztreonam Parenteral: 1-2 g/8-12 h (2 g/6 h en meningitis e infecciones graves en infusión continua)	IR: FG 10-30 ml/ min: 1 g/8-12 h FG < 10 ml/ min: 500 mg/8-12 h IH: evitar en Child C	Activo frente a bacterias gram- (no BLEE ni AmpC) No activo frente a cocos gram+ y anaerobios	- Activo frente a <i>Pseudomonas</i> y carbapenemasas de tipo metalobetalactamasa (no OXA ni KPC) - Único betalactámico que puede administrarse en pacientes alérgicos a betalactámicos (hiperreactividad cruzada rara)	Superponible a otros betalactámicos (menor riesgo de toxicidad neurológica)
Fluoroquinolonas				
				- Toxicidad gastrointestinal (más frecuente). Diarrea por <i>Clostridium</i> Alteración del SNC (temblor, vértigo, convulsiones, más con ciprofloxacino). Arritmias (taquicardia ventricular, QT largo) - Efecto sobre el colágeno: deportistas, pacientes con aneurisma y valvulopatías con aumento de regurgitación mitral en tratamientos prolongados
Ciprofloxacino Parenteral: 400 mg/8-12 h Oral: 500 mg/12 h <i>Pseudomonas</i> : 750 mg/12 h	IR: FG > 30 ml/min: no precisa ajuste FG < 30 ml/ min: 200 mg/12 h Oral: no ajuste hasta FG < 10 ml/min IH: sin cambios	Activo princi- palmente frente a bacilos gram- (incluye gram- no fermentadores, aunque con resistencias variables) Poca actividad frente a gram+	- Biodisponibilidad oral del 90 % - Puede ser activo en gram- multirresistentes, aunque es muy frecuente la asociación de resistencia a las quinolonas	
Levofloxacino Parenteral y oral: 500 mg/ 24 h	IR: FG > 20 ml/min: no precisa ajuste FG < 20 ml/ min: 250 mg/24 h IH: sin cambios	Activo frente a bacilos gram- y cocos gram+ aerobios (incluye <i>S. aureus</i> , Oxa-S, pero no <i>Enterococcus</i> spp.)	- Biodisponibilidad oral > 95 % - Dosis SAMS: 750 mg/24 h - Menos activo frente a <i>Pseudomonas</i> - De elección para <i>Legionella</i> spp.	

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla I (cont.) —

Antibióticos en la práctica clínica habitual: posología, espectro y consideraciones especiales

Antibiótico/dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Fluoroquinolonas				
Moxifloxacino Parenteral y oral: 400 mg/24 h	No precisa ajuste	Amplia anaerobios Actividad limitada frente a <i>Pseudomonas</i>	- Biodisponibilidad oral del 90 % - De las tres quinolonas mencionadas, la más activa frente a gram+	
Aminoglucósidos				
Sin resistencia de grupo	Administración preferible en monodosis (efecto concentración- dependiente)	Especialmente, actividad frente a bacilos gram- (enterobacterias y <i>Pseudomonas</i>) Puede ser no activo frente a <i>Acinetobacter</i> spp.	- Indicados en pacientes graves y en tratamientos combinados (nunca en monoterapia) - Efecto sinérgico en combinación con betalactámicos para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y glucopépticos (recomendando separación mínima entre dosis de 2-4 h) - Actividad frente a carbapenemasas según antibiograma y tipo de infección	- Nefrotoxicidad (5-10 %): toxicidad reversible en pocos días. Mayor en combinación con otros factores nefrotóxicos - Ototoxicidad (afectación coclear, menos vestibular): toxicidad irreversible
Amikacina Parenteral/i.m.: 15-20 mg/ kg/día	IR: FG > 60 ml/min: sin cambios FG 30-60 ml/min: 12 mg/kg/24 h FG < 30 ml/min: 12 mg/kg/48 h IH: sin cambios		- Activo frente a cepas de <i>Pseudomonas</i> resistentes a gentamicina/tobramicina	
Gentamicina Parenteral/i.m.: 5-7 mg/kg/día	IR: FG > 60 ml/min: sin cambios FG 30-60 ml/ min: 5 mg/kg/24 h FG < 30 ml/min: 5 mg/kg/48 h IH: sin cambios		El mejor aminoglucósido en combinación con betalactámicos y glucopéptidos	Probablemente el más nefrotóxico de los aminoglucósidos
Tobramicina Véase gentamicina Inhalatoria: 300 mg/12 h	IR y IH: gentamicina		Aminoglucósido más activo frente a <i>Pseudomonas</i> y menos frente a <i>Serratia</i> spp.	

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla I (cont.) —

Antibióticos en la práctica clínica habitual: posología, espectro y consideraciones especiales

Antibiótico/dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Glucopéptidos, lipopéptidos y oxazolidinonas				
		Actividad frente a gram+ resistentes (SARM, <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , etc.)	En monoterapia únicamente en casos documentados de infección por cocos gram+ (incluso en casos de neutropenia febril)	
Vancomicina (gluco) Parenteral: 15-20 mg/kg/8-12 h Oral (<i>Clostridium difficile</i>): 125-250 mg/6 h vía oral	IR: monitorizar niveles valle IH: sin cambios		- Demostrado aumento de mortalidad si CMI > 1,5 (especialmente SARM) - Especialmente bactericida combinada con aminoglucósidos frente a <i>Streptococcus</i> y <i>Enterococcus</i>	- Síndrome del hombre rojo (disminuir velocidad de infusión) - Nefrotoxicidad: infrecuente en ausencia de otros nefrotóxicos y niveles valle < 15-20 mg/l
Teicoplanina (gluco) Parenteral: 6 mg/kg/12 h 3 primeras dosis, después 6 mg/kg/24 h	IR: a partir del 4.º día: < 30-60 ml/min: reducir a la mitad < 30 ml/min: reducir 1/3 dosis IH: sin cambios	Menos activo frente a <i>Staphylococcus</i> spp.		Toxicidad menos frecuente
Daptomicina (lipo) Parenteral: 6-10 mg/kg/día (efecto dosis-dependiente) 10 mg/kg en infección grave y bacteriemia	IR: > 30 ml/min: sin cambios < 30 ml/min: 6-8 mg/kg/48 h IH: no dar en Child C	Efecto bactericida	- Sinergia con cloxacilina en infecciones por <i>S. aureus</i> - Especialmente en bacteriemia, infección intraabdominal e infección de piel y partes blandas - No utilizar en neumonía. Se inactiva por el surfactante pulmonar	- Elevación asintomática de CK y miopatía tóxica (musculoesquelético): suspender si CK > 5 veces su valor normal - Neumonía eosinofílica: rara, a partir de la 2.ª semana
Linezolid (oxazo) Parenteral y oral: 600 mg/12 h (600 mg/8 h en infección grave)	IR: sin cambios IH: no dar en Child C	Efecto bacteriostático, no utilizar en bacteriemia	- Activo en infecciones por <i>S. Aureus</i> Oxa-S y <i>Enterococcus Ampⁱ-R</i> (incluyendo cepas resistentes a vancomicina) - Bloquea la producción de toxinas estafilocócicas/estreptocócicas - Importante su prescripción en infecciones graves de piel y partes blandas (efecto antitoxigénico por la inhibición de la síntesis proteica) - Buena penetración en el SNC	- Trombopenia (0,3-10 %) y anemia con tratamientos > 2 semanas - Evitar combinación con ISRS. Síndrome serotoninérgico - Neuropatía periférica rara pero irreversible a partir de la 4.ª semana

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla I (cont.) —

Antibióticos en la práctica clínica habitual: posología, espectro y consideraciones especiales

Antibiótico/dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Otros antibacterianos				
Metronidazol Parenteral y oral: 500 mg/6-8 h	IR: sin cambios IH: 500 mg/12 h en Child C	Anaerobios y algunos protozoos (<i>Entamoeba</i> y <i>Giardia</i>)	- Biodisponibilidad oral > 95 % - Considerar en formas leves de diarrea por <i>C. difficile</i> - En casos graves con intolerancia oral y/o ileo paralítico, utilizar de forma intravenosa junto a vancomicina oral y/o en enemas	Sabor metálico. Toxicidad nerológica rara, a dosis altas e intervalos prolongados (neuropatía periférica, convulsiones, ataxia, etc.)
Clindamicina (lincosamida) Parenteral: 900 mg/8 h Oral: 600 mg/8 h	IR: sin cambios IH: no dar en Child C	Bacterias gram+ aerobias y anaerobias	- Bloquea la producción de toxinas estafilocócicas/ estreptocócicas - Importante su prescripción en infecciones graves de piel y partes blandas (efecto antitoxigénico)	Toxicidad gastrointestinal. Diarrea por <i>C. difficile</i>
Trimetoprim- sulfametoxazol Parenteral u oral: 160/800 mg/ 8-12 h Profilaxis: L-X-V/semana	IR: FG > 30 ml/min: sin cambios FG < 30 ml/min: 80/400 mg/8-12 h IH: en Child C, 80/400 mg/8-12 h	Actividad frente a gram+ y gram- (no <i>Pseudomonas</i>), condicionado a antibiograma y tasa creciente de resistencias	- De elección en infecciones por <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Nocardia</i> spp. y <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> - Dosis para <i>Pneumocystis</i> : 5 mg/kg de trimetoprim o 100 mg/ kg de sulfametoxazol cada 6-8 h (dosis media equivalente a 2 comp./8 h)	- Mielosupresión en tratamientos prolongados (recomendable la suplementación con ácido folínico) - Toxicidad hepática - Reacciones cutáneas - Acidosis tubular renal de tipo IV o tipo I
Tigeciclina (glicilciclina) Parenteral: Dosis inicial 100 mg, seguido de 50 mg/12 h	IR: sin cambios IH: evitar en Child C	Efecto bacteriostático Actividad frente a gram+, gram- y anaerobios	- Activa frente a bacilos gram- excepto <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Providencia</i> , <i>Morganella</i> y <i>Burkholderia</i> - Actividad frente a carbapenemasas según el antibiograma y el sitio de infección (infección intraabdominal y piel) - Evitar su empleo en monoterapia	Toxicidad gastrointestinal (hasta un 30 %, náuseas y vómitos). Descritos casos graves de pancreatitis

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla I (cont.) —

Antibióticos en la práctica clínica habitual: posología, espectro y consideraciones especiales

Antibiótico/dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
<p>Colistina (polimixinas) Parenteral: dosis inicial 9 mU, seguido de 4,5 mU/12 h Inhalatoria/ nebulizada: 2 mU/8 h o 3 mU/12 h</p>	<p>IR: FG > 60 ml/min: sin cambios FG 30-60 ml/ min: 6 mU/día FG < 30 ml/min: 4,5-5 mU/día IH: sin cambios</p>	<p>Actividad frente a bacterias gram- aerobias (enterobacterias y no fermentadoras)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Su escaso uso habitual la convierte en una herramienta a tener en cuenta en las infecciones por bacterias multirresistentes (incluyendo <i>Pseudomonas</i>, <i>Acinetobacter</i> spp. o productores de carbapenemasas) - En infecciones respiratorias graves, añadir formulación nebulizada 	<ul style="list-style-type: none"> - Nefrotoxicidad dosis-dependiente y lentamente reversible - Toxicidad neurológica y neuromuscular en tratamientos prolongados - Posibilidad de hiperreactividad bronquial en fórmula nebulizada
<p>Fosfomicina (sal cálcica) Oral: 0,5-1 g/ 6-8 h (oral) Parenteral: 12-24 g/día en 3-4 dosis (máx: 8 g/dosis) Fosfomicina trometanol: 3 g (oral)</p>	<p>IR: FG > 40 ml/min: sin cambios FG 20-40 ml/min: 40-60 % de dosis prevista IH: sin cambios</p>	<p>Amplio espectro y efecto bactericida Actividad frente a gram+, gram- y anaerobios</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Especialmente, infección urinaria (incluye ITU complicada y bacteriémica) - Extendiéndose su uso a neumonía nosocomial, infección osteoarticular, infección del SNC - Fosfomicina trometanol es útil en monodosis para la ITU no complicada y en la prostatitis crónica por BGN resistentes a quinolonas y cotrimoxazol 	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad gastrointestinal - Precaución en los cardiopatas por su alto contenido en sal

AmpC: adenosina monofostato cíclico; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; SNC: sistema nervioso central; CK: creatinina-quinasa; CMI: concentración mínima inhibitoria; FG: filtrado glomerular; IH: insuficiencia hepática; IMP: inosina monofosfato; IR: insuficiencia renal; KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemasa; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; NDM: New Delhi metalloβ-lactamase; Oxa: oxaciclina; SARM: Staphylococcus aureus resistente a meticilina; VIM: Verona integron-encoded metallo-β-lactamase.

— Tabla II —

Antivirales en la práctica clínica habitual. Posología, espectro y consideraciones especiales

Antiviral/dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Aciclovir Vía oral: 200-800 mg 5 veces al día Vía parenteral: 5-10 mg/ kg/8 h	IR: FG > 50 ml/ min: sin cambios. FG 25-50 ml/min: 5-10 mg/kg/12 h FG < 25 ml/min: 5-10 mg/kg/día IH: no precisa ajuste	Infecciones por VHS 1-2 e infecciones por VVZ	- Dosis de 10 mg/kg/8 h en infecciones graves tales como herpes zóster diseminado o meningoencefalitis - No eficaz en la infección por CMV, aunque puede prevenir la reactivación - No modifica el curso clínico de las infecciones por Epstein-Barr o VHH-6	- Nefrotoxicidad reversible (NTA por precipitación de cristales; menos probable, nefritis intersticial) - Neurotoxicidad a dosis altas, sobre todo si hay insuficiencia renal (temblores, mioclonías, ataxia, etc.) - Náuseas, vómitos, dolor abdominal
Valaciclovir (oral) 1 g/8-12 h	IR: FG 30- 50 mg/ml: 1 g/12 h < 30 ml/ min: 1 g/24 h < 10 ml/min: 500 mg IH: no precisa ajuste	Véase aciclovir	- Recomendado en las infecciones no graves, incluyendo el zóster monometamérico - Profilaxis con 500 mg/12 h durante 3-6 meses si herpes de repetición	- Lo más frecuente: cefalea - Náuseas, vómitos, dolor abdominal - Muy infrecuentes los descritos para aciclovir
Ganciclovir (parenteral) 5 mg/kg/12 h	IR: FG > 70 ml/ min: sin cambios FG 50-70 ml/min: 2,5 mg/kg/12 h FG 25-50 ml/min: 2,5 mg/kg/24 h FG 10-25 ml/min: 1,25 mg/kg/24 h IH: sin cambios	Aunque activo frente a VHS y VVZ, empleado en las infecciones graves por CMV en inmunodeprimidos	Tras una “fase de inducción” de aproximadamente 2-3 semanas, reducción de dosis a 5 mg/kg/día; condicionado a la detección o no de carga viral de CMV	- Hasta el 20 %, mielosupresión (neutropenia o trombopenia) hacia la 2.ª semana de tratamiento; habitualmente reversible - Neurotoxicidad hasta en un 10-15 % (cefalea, insomnio, parestias, convulsiones) - Diarrea, náuseas, vómitos o tos
Valganciclovir Dosis de tratamiento: 900 mg/12 h Profilaxis: 900 mg/24 h	IR: FG > 60 ml/ min: sin cambios 40-60 ml/min: 450 mg/12 h 25-40 ml/min: 450 mg/24 h < 25 ml/min: 450 mg/48 h	Véase ganciclovir	Especialmente empleado en: - Pauta de mantenimiento tras “ciclo” de ganciclovir - Retinitis por CMV - Profilaxis secundaria	Véase ganciclovir; destacando mielosupresión.

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla II (cont.) —

Antivirales en la práctica clínica habitual. Posología, espectro y consideraciones especiales

Antiviral/dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Foscarnet (parenteral) VHS: 40 mg/8 h CMV: 60 mg/8 h o 90 mg/12 h	IR: ficha técnica (recomendamos tabla de ajuste UpToDate) IH: sin cambios	Infecciones por VHS y VVZ resistentes a aciclovir Infecciones por CMV resistentes a ganciclovir	O en caso de intolerancia a cualquiera de los antivirales anteriores	- Fiebre hasta un 65 % - Nefrotoxicidad lentamente reversible (hasta en un 30-40 %) - Alteraciones iónicas muy frecuentes: hipoK+, hipoCa++, hipoMg++, hipoP+ - Náuseas, diarrea y vómitos - Neurotoxicidad (< 15 %): cefalea, convulsiones, alteración sensitiva, alteraciones conductuales, ataxia, etc.
Otros antivirales				
Oseltamivir Oral: 75 mg/12 h	IR: FG < 30 ml/min 75 mg/24 h IH: sin cambios	Virus <i>influenza</i> A y B	Planteable profilaxis en inmunodeprimidos en el contexto de brotes comunitarios/ nosocomiales	Toxicidad digestiva (náuseas, vómitos e hipertransaminasemia)
Tenofovir Oral: 300 mg/día	IR: FG 30-50 ml/min 300 mg/48 h FG < 30 ml/min: 300 mg/72 h	Tratamiento y profilaxis frente a virus de hepatitis B	Tenofovir/alafenamida parece reducir su toxicidad ósea y renal	Buena tolerancia (riesgo de insuficiencia renal y osteoporosis)
IR: insuficiencia renal; IH: insuficiencia hepática; FG: filtrado glomerular; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela-zóster; CMV: citomegalovirus; NTA: necrosis tubular aguda.				

— Tabla III —

Antifúngicos en la práctica clínica habitual. Posología, espectro y consideraciones especiales

Antifúngico/Dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Azoles				
			Muchas interacciones con fármacos metabolizados por CYP3A4	
Fluconazol Candidemia (i.v.): 400 mg/12 h 1.º día; 200 mg/12 h Orofaringea (oral) 100-200 mg/24 h Esofagica/urinaria (oral si tolerancia): 200 mg/12-24 h	IR: no precisa ajuste IH: sin cambios	Preferiblemente, <i>Candida</i> spp. A grandes rasgos: - Sensibles: <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicales</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. lusitaniae</i> y <i>C. dubliniensis</i> - Evitar: <i>C. glabrata</i> (salvo sensible e infección leve) - Resistentes: <i>C. krusei</i>	- Aumenta las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados a través del sistema CYP3A4 - Biodisponibilidad oral > 90 % - Menor actividad que otros azoles frente a dimórficos - <i>Aspergillus</i> y mucorales resistentes	Toxicidad digestiva (náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal) y elevación de transaminasas < 10 %
Isavuconazol Parenteral y oral: 200 mg/8 h 3 días; después, 200 mg/24 h	IR: no precisa ajuste. IH: evitar en Child C	Amplio espectro: levaduras, <i>Aspergillus</i> , hongos dimórficos y mucorales <i>Fusarium</i> spp. resistentes	- Evitar con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, fenitoína o carbamazepina (reducen el isavuconazol) - Biodisponibilidad del 98 % - Incluye infecciones invasivas - Farmacocinética estable, no precisa niveles	- Poco frecuentes. Véase el fluconazol - Riesgo de acortamiento del QT
Itraconazol Oral: 200 mg/8 h 3 días; después, 200 mg/12-24 h	IR: no precisa ajuste IH: evitar en Child C	Activo frente a <i>Candida</i> (< % de resistencias de <i>C. glabrata</i> y <i>C. krusei</i>) y <i>Aspergillus</i> (inferior a voriconazol)	- Aumenta la concentración plasmática de fármacos metabolizados a través del sistema CYP3A4 - Biodisponibilidad de cápsulas < 60 % y con la solución oral problemas de suministro	Riesgo de hepatitis colestásica, toxicidad del SNC (alucinaciones, confusión) y neuropatía periférica en los tratamientos > 4 semanas

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla III (cont.) —

Antifúngicos en la práctica clínica habitual. Posología, espectro y consideraciones especiales

Antifúngico/Dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Posaconazol Parenteral y oral: 300 mg /12 h día 1; después, 300 mg/24 h	IR: no precisa ajuste IH: sin cambios	Véase el isavuconazol (< actividad que el isavuconazol)	- Aumenta la concentración plasmática de fármacos metabolizados a través del sistema CYP3A4 - Biodisponibilidad tabletas < 60 %	- Véase el fluconazol Prolongación del QT < 1 % - Los IBP disminuyen su concentración plasmática - Se requiere monitorizar los niveles
Voriconazol Parenteral: 6 mg/kg/12 h día 1; después, 4 mg/kg/12 h Oral (> 40 g): 400 mg/12 h día 1; 200 mg/12 h	IR: no precisa ajuste IH: dependiendo: Child A-B: 1,5-2 mg/kg/12 h Child C: evitar	- Activo frente a levaduras, <i>Aspergillus</i> (de elección) y hongos dimórficos - Mucorales resistentes	- Aumenta la concentración plasmática de fármacos metabolizados a través del sistema CYP3A4 - Biodisponibilidad oral > 95 % (con alimentos se reduce, menos en ayunas)	- Toxicidad gastrointestinal - Elevación de transaminasas (10-15 %y riesgo de hepatitis colestásica) - Alteraciones visuales transitorias hasta en el 20 % (fotopsias, fotofobia y cambios en la percepción de los colores) - Toxicidad cutánea (raramente grave: Stevens-Johnson o Lyell). Fotosensibilización (tumores cutáneos) - Aparición de encefalopatía en terapias prolongadas a dosis altas. Alucinaciones visuales frecuentes
Equinocandinas				
		- Actividad frente a <i>Candida</i> resistente a azoles y <i>Aspergillus</i> - Dimórficos y mucorales resistentes	- De elección en la candidemia hasta la obtención del fungograma	- Riesgo de flebitis - “Síndrome histamínérgico”: edema facial, urticaria, broncoespasmo, diarrea o hipotensión - Alteración del perfil hepático

(Continúa en la página siguiente)

— Tabla III (cont.) —

Antifúngicos en la práctica clínica habitual. Posología, espectro y consideraciones especiales

Antifúngico/Dosis	IR e IH	Espectro	Consideraciones especiales	Efectos adversos
Equinocandinas				
Micafungina Parenteral: 100-150 mg/ día	IR: no precisa ajuste IH: sin cambios			
Caspofungina Parenteral: 70 mg/día día 1; seguido de: 50 mg/día (< 80 kg) 70 mg/día (> 80 kg)	IR: no precisa ajuste IH: 35 mg/día: dosis de mantenimiento en Child B-C			
Anidulafungina Parenteral: 200 mg/día día 1; después, 100 mg/día	IR: no precisa ajuste IH: sin cambios			
Polienos				
Anfotericina B liposomal 2-5 mg/kg/día, infundir en 1 h 5-10 mg/kg/ día, infundir en 2 h en caso de mucorales	IR: no precisa ajuste IH: sin cambios	Amplio espectro: levaduras, <i>Aspergillus</i> , hongos dimórficos y mucorales De elección en la infección fúngica invasiva (incluye infección del SNC)		- Nefrotoxicidad reversible, especialmente con otros nefrotóxicos - Hipopotasemia y acidosis tubular renal hasta en un 30 % - Reacción cutánea y toxicodermia
Nistatina oral 250.000 UI- 500.000 UI (5 ml cada 6-12 h)	IR: no precisa ajuste IH: no precisa ajuste	Fungiestático, con actividad fundamentalmente frente a <i>Candida</i> spp.		- Agitar el frasco antes de dar la dosis - Enjuagues la mayor parte del tiempo antes de ingerirlo - Se puede utilizar con otros líquidos y/o soluciones antisépticas
IR: insuficiencia renal; IH: insuficiencia hepática; FG: filtrado glomerular; SNC: sistema nervioso central.				

CONCLUSIONES

En los restantes capítulos se describen de forma más detallada algunas de las particularidades de todos y cada uno de los grupos antibióticos, haciendo especial hincapié en sus indicaciones, prescripción empírica y combinación de grupos farmacológicos, especialmente en relación con el tratamiento de las infecciones graves y los microorganismos multirresistentes. Por este motivo, consideramos de especial importancia el abordaje multidisciplinar de las manifestaciones infecciosas en los pacientes con tumores de órgano sólido y la atención conjunta por parte de los servicios de oncología médica, enfermedades infecciosas y microbiología.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 1, 2016. JNCC; 2016.
- Basetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20);30796-9.
- Martens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387(10020):760-9.
- Mensa J, Soriano A. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2020. 30.^a ed. Editorial Antares; 2020. p 3-260.

AstraZeneca 

 Bristol Myers Squibb™

 Pfizer

 Roche

Se ha recibido financiación por parte de MSD España a través de una subvención sin limitaciones específicas.

Fundación
OncoSur

www.oncosur.org