

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 138

Suplemento
Supplement 1

Marzo-Abril
March-April 2002

Artículo:

Retos y controversias en el paciente inmunocomprometido

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Retos y controversias en el paciente inmunocomprometido

Introducción

Salvador Silva-López*

El riesgo de infección en un paciente con neutropenia y fiebre es inversamente proporcional al número absoluto o total de neutrófilos en sangre periférica, pacientes con neutropenia menor de 1000 cels/ml tienen 39%, de probabilidad de desarrollar una infección.¹

La neutropenia representa una pérdida de la primera línea de defensa contra las infecciones, el uso de quimioterapia daña la mucosa gastrointestinal, lo que permite el paso de flora bacteriana o fecal al torrente circulatorio con bacteriemias transitorias.

Las manifestaciones clínicas pueden estar enmascaradas o disminuidas, debido a la limitación de la respuesta inflamatoria. Es conocido el hecho de que pacientes con neutrófilos menores de 100 cels/ml y neumonía presentaban fiebre, pero solo el 8% presente esputos purulentos.²

La fiebre no tiene un origen conocido en aproximadamente el 50% de los pacientes, y no se encuentra un foco infeccioso evidente, siendo los sitios más comunes de infección las sepsis, neumonías, e infecciones de vías aéreas superiores.

La evolución de la flora bacteriana actual muestra predominio de organismos gram positivos, en reportes de fiebre con neutropenia en 550 casos; se encontraron 56% cocos gram positivos, y 40% de organismos gram negativos.³ El *Streptococcus viridans* está frecuentemente involucrado en pacientes neutropénicos, con una presencia de 39%, en los casos de fiebre y neutropenia⁴ y también como causante de complicaciones tales como distrés respiratorio del adulto, choque séptico, endocarditis y fallecimientos.⁵⁻⁷ Mecanismos tales como las mucositis severas por altas dosis de quimioterapia o el uso cada vez más frecuente de catéteres de acceso venoso influyen en el desarrollo de infecciones en pacientes neutropénicos.

Tratamiento antibiótico de primera intención. Debe iniciarse con antibióticos si hay neutrófilos menores de 1000/ml, con temperatura mayor de 38.5° C, y si se

espera continúa el descenso en los siguientes días, las terapias antibióticas más indicadas actualmente son:

a) Un aminoglucósido (amikacina, gentamicina) más un betalactámico antipseudomona (piperacilina, ceftazidima).

b) Una penicilina antipseudomona (ticarcilina, mezlocilina, piperacilina), más una cefalosporina antipseudomona de tercera generación (cefoperazona, ceftazidima).

c) Monoterapia con ceftazidima o imipenem-cilastatina.

d) Un betalactámico antipseudomona (ticarcilina, piperacilina, ceftazidima) más un aminoglucósido (tobramicina, amikacina), más vancomicina.

En la terapia con aminoglucósido, se tendrán que vigilar los niveles séricos de creatinina; sobre todo si los niveles iniciales antes del tratamiento son mayores a 1.1mg/dl,⁸ se debe tener en cuenta el uso de otros fármacos nefrotóxicos y evitar el aminoglucósido en la terapéutica de estos pacientes (ciclosporina A, anfotericina B, cisplatino etc).

La monoterapia con Ceftazidima es utilizada en varios centros hospitalarios y autores como Pizzo⁹ encontraron resultados sin diferencias significativas en las tasas de éxito al recibir monoterapia y terapia combinada, con menor riesgo de toxicidad orgánica.¹⁰ En los pacientes con organismos cultivados se modificó el tratamiento inicial de acuerdo al resultado del antibiograma.

Vancomicina: La utilización de este antibiótico es atribuida a la presencia de organismos gram-positivos en más de la mitad de las infecciones documentadas en pacientes neutropénicos, en un estudio prospectivo aleatorizado EPA se comparó la eficacia del tratamiento empírico con ceftazidima más amikacina, con y sin vancomicina reportando:

La vancomicina aumentaba de forma significativa la remisión del proceso febril, sin variar el régimen inicial

* Servicio de Hematología, H.R. 1º Octubre ISSSTE, México DF.

del tratamiento (63 al 76%), se necesitaron menos modificaciones al tratamiento antibiótico; sin embargo, no existieron diferencias importantes en la mortalidad, duración de la fiebre, o eventos clínicos adversos. Algunos autores se oponen al uso empírico de este antibiótico, por la aparición de microorganismos resistentes.¹¹⁻¹⁴

Los factores de crecimiento hematopoyético: CSF-G (Filgastrim); acorta la duración de la neutropenia y acelera la recuperación de los episodios febriles neutropénicos en estudios doble ciego realizados con más de 200 pacientes,¹⁵ pero no hay diferencia significativa en la duración total de la fiebre, periodo total de hospitalización, o necesidad de cambio de antibiótico. Se recomienda su uso en neutropenias severas < 100 cels/µl.

CSF-GM: En estudios doble ciego mas limitados en numero de pacientes, se acorta el periodo de hospitalización, y se observan efectos adversos leves.¹⁶

Para el tratamiento de la fiebre de origen desconocido en pacientes con fiebre persistente, se recomienda una búsqueda intensiva del agente causante: hemocultivos, cultivos de expectoración, urocultivo, exámenes anaeróbicos, toma de cultivos micóticos, Rx de tórax, tomografía abdominal y cultivos para citomegalovirus; debe continuar el tratamiento antibiótico de base y valorar el uso de vancomicina en pacientes con fiebre persistente en monoterapia o doble esquema.

Tratamiento antimicótico empírico: Reportes sobre el uso de anfotericina, en pacientes con fiebre y neutropenia persistente por más de 4 días con terapia antibiótica, se disminuye la tasa de infecciones micóticas del 9.4 % al 1.5%, (17). La dosis inicial de anfotericina es de 1mg; si se tolera, se puede aumentar hasta 0.5-0.6mg/kg/día como dosis habitual. Debe administrarse premedicación con antihistamínicos y paracetamol, para controlar la fiebre y escalofríos secundarios al uso de anfotericina.

La profilaxis debe incluir el aislamiento del paciente neutropénico, lavado de manos y terapia antibiótica profiláctica, las quinolonas muestran mayor efectividad¹⁸⁻²⁰ sobre antibióticos no absorbibles. Las fluoroquinolonas pueden disminuir el riesgo de infección en pacientes neutropénicos afebriles,¹⁸⁻²⁰ retrasan el tiempo medio de la aparición de la infección, se disminuyen los días con episodios febriles. También se reduce el riesgo de contraer infecciones causadas por organismos gram-negativos, aunque en las infecciones por gram-positivos y hongos no hay diferencias significativas.

El trimetropim sulfametoxazol suele ser también efectivo, aunque algunos pacientes muestran intolerancia; tiene la ventaja de ofrecer una buena profilaxis contra *Pneumocystis carini*; en pacientes con leucemias agudas o en trasplante debe siempre considerarse su uso.

La terapia profiláctica antimicótica con fluconazol (150-400 mg/día) en pacientes pretrasplante ha demos-

trado disminuir el numero de infecciones por hongos, sin mostrar diferencias con respecto a la supervivencia;¹⁰ es mejor tolerado y es efectivo como la anfotericina para la profilaxis, antimicótica en pacientes neutropénicos de alto riesgo,²¹ como son los de leucemia aguda y trasplante de medula ósea.

La profilaxis antiviral; se debe limitar a pacientes con regímenes de quimioterapia intensiva o trasplante de medula ósea; el uso de ganciclovir puede disminuir el riesgo de CMV en trasplantes, pero se incrementa el riesgo de neutropenia y no muestra diferencia en los índices de supervivencia^{22,23,24}

La inmunoglobulina G, anti CMV (IgG), en pacientes postrasplantados disminuye el riesgo de infección, sin diferencia significativa,²⁵ puede considerarse su indicación, en pacientes cmv-seropositivos en recuperación postrasplante.

Algunos autores se oponen al uso de antibióticos y antimicóticos profilácticos, ya que disminuyen el número de episodios febriles e infecciosos, pueden incrementar la resistencia a otros organismos patógenos. Su uso deberá restringirse a pacientes con regímenes de quimioterapia intensiva o trasplantados.

Referencias

1. **Bodey.** Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966;64:328.
2. **Sickles.** Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Intern Med 1975;135:715.
3. **Pizzo.** A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Eng J Med 1986;315:552.
4. **Reed.** Characteristics of Gram-positive septicemia in patients with neutropenic fever. Proceedings of the Fifth International Symposium on Autologous Bone Marrow Transplantation;1991. p. 267.
5. **Bodey.** Fever and Infection in leukemic patients: a study of 494 consecutive patients. Cancer 1978;41:1610.
6. **Burden.** *Viridans* streptococcal bacteremia in patients with hematological and solid malignancy. Eur J Cancer 1991;27:409.
7. **Cohen.** Septicemia caused by *viridans* streptococci in neutropenic patients with leukemia. Lancet 1983;2:1452.
8. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. J Infect Dis 1978;137:14.
9. **Pizzo.** Preventing infections in cancer patients. In: De Vita VT, editors. Cancer principles and practice of oncology, 3rd ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott, 1989. p. 2092.
10. **Goodman.** A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992;326:845.
11. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination

antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients, *J Infect Dis* 1991;163:951.

12. **Karp.** Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia. *Am J Med* 1986;81:237.
13. **Rubin.** Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* 1988;103:30.
14. **Young.** Antimicrobial prophylaxis in the neutropenic host: lessons of the past and perspective for the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7:93.
15. **Henry.** Symposium on infections complications of neoplastic disease. Part II. Chemoprophylaxis of bacterial infections in granulocytopenic patients. *Am J Med* 1984;76:645.
16. **Maher.** Filgastrim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:492.
17. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668.
18. **Cassali.** Chemoprophylaxis of bacterial infections in granulocytopenic cancer patients using norfloxacin. *Chemioterapia* 1988;7:327.
19. **Hartlapp.** Antimicrobial prophylaxis in immunocompromised patients. *Drugs* 1987;34 (Suppl 1):131.
20. **Karp.** Oral norfloxacin for prevention of Gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1987;106:1.
21. **Menichetti.** Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leukemia: fluconazole compared with oral amphotericin B. *Ann Intern Med* 1994;120:913.
22. **Goodrich.** Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow-transplantation. *Ann Intern Med* 1993;118:173.
23. **Schmidt.** A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus-pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1991;324:1005.
24. **Winston.** Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients: results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1993;118:179.
25. **Winston.** Ganciclovir prophylaxis in the neutropenic host: lessons of the past and perspective for the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988. p. 7-93.

I. Infección crónica activa por virus Epstein-Barr

Rogelio Paredes-Aguilera*

El virus de Epstein-Barr (VEB) es uno de los ocho herpesvirus humanos conocidos. En adolescentes y adultos jóvenes, la infección primaria por VEB da origen a mononucleosis infecciosa (MI), una enfermedad linfoproliferativa, benigna, autolimitada, caracterizada por fiebre, faringitis, linfadenopatía, en ocasiones exantema, hepatoesplenomegalia y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático. Los síntomas clínicos pueden ser en ocasiones muy severos, aunque el cuadro clínico se resuelve en la mayoría de los casos en uno a tres meses.¹ La infección primaria en la niñez es generalmente asintomática o subclínica, aunque existen reportes de Japón, en el sentido de que la MI es una enfermedad que afecta también a la niñez,² experiencia compartida por los médicos del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría. La recuperación clínica se acompaña por la reaparición de linfocitos morfológicamente normales y la desaparición de los linfocitos supresores y citotóxicos asociados con la presencia de los linfocitos atípicos. La principal célula "blanco" del VEB son los linfocitos B, aunque se sabe que también puede infectar células epiteliales, linfocitos T/NK, macrófagos/monocitos, células de músculo liso y células endoteliales. *In vivo*, la mayoría de las infecciones humanas por VEB se inician en las células

epiteliales de la orofaringe y estructuras adyacentes; posteriormente el virus es transmitido a los linfocitos B circulantes cercanos a estas áreas o tejidos linfoepiteliales. El VEB infecta a los linfocitos B utilizando un receptor de membrana que probablemente es el mismo que el receptor del tercer componente del complemento sérico (C3d). El análisis de la respuesta inmune con mediciones seriadas en infección por VEB ha mostrado un patrón serológico característico. En la fase aguda se observa un incremento en los títulos de anticuerpos (Ac) contra los antígenos (Ag) del virus en fase replicativa (lítica), tales como el Ag de la cápside viral (IgM e IgG-VCA 1:320) y se detectan Ac contra Ag tempranos o complejo inicial (EA 1:10). Los Ac IgM-VCA son transitorios y desaparecen después de dos o tres meses, mientras que los Ac IgG-VCA disminuyen durante la etapa de convalecencia, pero perduran toda la vida en títulos moderados o bajos. La mayoría de las personas desarrollan Ac contra los Ag tempranos (EA), los cuales son transitorios también y desaparecen después de unos cuantos meses. Recientemente se ha demostrado que entre el 12 % y el 39 % de las personas normales, mantendrán títulos moderados (1:20 a 1:40) de Ac contra los Ag tempranos (EA) durante años después de una infección primaria. Los Ac contra los Ag

* Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría.

del núcleo del VEB (EBNA) son los últimos en aparecer y son detectables en la etapa de convalecencia, uno o dos meses después de la infección aguda. Se han descrito seis diferentes Ags nucleares del VEB (EBNA). El rol del EBNA-1 es mantener al virus en forma de episoma en las células infectadas, mientras que el EBNA-2 está íntimamente relacionado con la inmortalización de la célula. Las funciones de los otros EBNA no están bien caracterizados, pero podrían estar vinculados con la replicación viral y la inmortalización de la célula. Después de la expresión del EBNA, las células infectadas sufren transformación blastoide y proliferan de manera continua. Las proteínas latentes de membrana (LMP) se expresan en las células infectadas en el momento de aparición de los Ags CD23, de activación de los linfocitos B, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y funcionales de los linfocitos. La defensa más importante contra la infección por VEB son los linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos contra VEB. Todos los EBNA excepto el EBNA-1 y las LMP, son "blancos" de los CTL. Los linfocitos B que no son eliminados rápidamente por los CTL, ingresan al circuito de diferenciación de los linfocitos B y generan células inmunológicamente competentes contra el VEB (linfocitos B de memoria), los cuales se localizan en los folículos linfoideos o pasan a ser células en estado de reposo no inmunogénicas que probablemente constituyen el reservorio de virus latentes, habitual en portadores sanos del VEB. La activación de células en reposo, estimuladas por inmunosupresión u otros mecanismos, puede resultar en una mayor proliferación y expansión del reservorio viral, anidamiento de los linfocitos B infectados en los centros germinales, y protección contra muerte celular o replicación viral activa. Los niños con inmunodeficiencia primaria pueden desarrollar MI fatal o crónica, linfoma maligno de estirpe B, síndrome hemofagocítico reactivo, anemia aplástica, e hipogammaglobulinemia adquirida, mientras que los individuos con inmunosupresión profunda, inducida por el VIH, ciertos tipos de quimioterapia, trasplante alogénico de médula ósea, trasplante de órganos y drogas inmunosupresoras, también suelen desarrollar procesos linfoproliferativos crónicos policlonales, oligoclonales o monoclonales inducidos por el VEB o linfomas malignos de estirpe B. Aunque en estas situaciones los linfocitos B transformados expresan antígenos del VEB que se encuentra en estado latente, no existe una respuesta de inmunidad celular apropiada (de los linfocitos T citotóxicos contra antígenos específicos). También se conoce la existencia de un grupo pequeño de pacientes inmunocompetentes que después de una infección primaria por VEB serológicamente documentada o sospechada pero no confirmada, presenta un cuadro persistente de MI y un patrón serológico anormal,

entidad que se ha denominado síndrome de MI crónica, infección persistente por VEB o infección crónica activa por VEB. Rickinson en 1986 propuso los criterios para el diagnóstico de esta condición: 1) síntomas de MI crónica o recurrente por un período igual o mayor a un año; 2) respuesta inmunológica atípica con títulos altos de anticuerpos contra el complejo inicial EA (antígenos tempranos) y títulos insignificantes o ausentes de anticuerpos contra el EBNA y 3) falta de antecedentes de trastornos inmunológicos previos, ausencia de cualquier infección reciente y de otras entidades patológicas capaces de explicar los síntomas y signos.³ En contraste con los pacientes de Estados Unidos y de otros países de Occidente que tenían títulos insignificantes o ausentes de anticuerpos contra el EBNA, los pacientes de una casuística reciente en Japón tenían títulos altos.⁴ Se han propuesto dos hipótesis para explicar estas diferencias. Una sugiere que los pacientes de Japón ya habían padecido una infección primaria (la mayoría de las personas en Japón padecen infección por VEB antes de los 3 años de edad) antes de desarrollar el cuadro de infección crónica activa. La otra sugiere que los pacientes de los Estados Unidos de Norteamérica y países de Occidente no habían estado expuestos previamente al agente (la mayoría de los individuos en estos países contraen la infección en la adolescencia o la edad adulta). Estos hallazgos sugieren que la enfermedad pudiera ser el resultado de una reactivación o reinfección por VEB en la primera situación, mientras que en la segunda pudiera tratarse de una infección primaria de evolución tórpida y difícil control. Strauss en 1988 propuso tres criterios fundamentales para el diagnóstico de infección crónica activa por VEB que engloba en un solo inciso los incisos 1 y 2 de Rickinson incluyendo títulos de Ac IgG-VCA \geq 5120, Ac anti- EA \geq 640 y anti-EBNA < 2 ; un segundo criterio relacionado a evidencia histológica de compromiso orgánico mayor, entre las que se incluyen neumonía intersticial, citopenias, uveítis, linfadenitis, hepatitis persistente y esplenomegalia; y un tercer criterio que incluye cantidades elevadas de VEB en los tejidos afectados. En un análisis reciente del pronóstico de los pacientes con infección crónica activa por VEB, Ishihara y colaboradores reportaron que de 39 pacientes reclutados de 24 hospitales de Japón, 24 (61.5 %) ya habían fallecido entre seis meses y ocho años después del inicio de la enfermedad. Las causas de muerte se atribuyeron en 15 (62.5 %) de los casos a falla orgánica múltiple (hepática ocho, cardíaca cinco, renal una y pulmonar una); en cuatro (16.7%) a infección (septicemia tres casos y pneumonitis por CMV un caso); en tres (12.5 %) a síndrome hemofagocítico reactivo y en dos (8.3 %) a desarrollo de un proceso maligno (un linfoma de Burkitt y una histiocitosis maligna). Okano y colabo-

radores propusieron en 1991 criterios clínicos, hematológicos, virológicos y de compromiso o afectación de órganos para evaluar la gravedad de la infección crónica activa por VEB.² Kimura y colaboradores, en el análisis de 30 pacientes con la condición, reportaron que, aunque una tercera parte de los casos no llenaban los requisitos de un patrón serológico anormal a infección por VEB, todos mostraban cargas virales altas en sangre periférica ($> 10^{2.5}$ copias/mg DNA).¹ En el seguimiento a largo plazo (período de observación de 68 meses), diez de los pacientes habían fallecido por falla hepática, linfoma maligno u otras causas. A partir del análisis de sus resultados, los autores identificaron un nuevo factor de riesgo en cuanto al pronóstico y señalan que el pronóstico es peor cuando la infección crónica activa por VEB afecta a los linfocitos T que cuando afecta a los linfocitos NK.

Todavía es un enigma porqué algunos huéspedes inmunológicamente competentes no son capaces de desarrollar una respuesta inmune específica apropiada contra el VEB. La enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X es una inmunodeficiencia hereditaria que se caracteriza por una vulnerabilidad extrema a la infección por VEB. Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes desarrollan MI fatal y el resto anemia aplásica, linfoma maligno e hipogammaglobulinemia. Recientemente se ha identificado un gen que codifica un dominio-SH2, el gen SH2D1A/SAP/DSHP, como responsable de esta enfermedad.⁵ En un estudio reciente en Japón, se practicó análisis genético en 40 pacientes que presentaban una enfermedad grave asociada a infección por VEB (MI fulminante, linfoma maligno positivo a VEB e infección crónica activa por VEB) y se encontró mutación en dicho gen en diez de los pacientes. En cinco de estos diez casos la enfermedad era de tipo esporádico. Los pacientes con mutación en el gen fueron los que presentaron MI fulminante y linfoma maligno, mientras que en ninguno de los pacientes con infección crónica activa por VEB se identificó la mutación. Si bien este estudio aporta algunas soluciones sobre la naturaleza de la infección severa por VEB en un 25 % de los casos, de los cuales en sólo la mitad no existía sospecha de enfermedad genética hereditaria, queda un grupo importante de pacientes para los cuales no existe una explicación satisfactoria hasta la fecha.

Se conocen tres componentes de la interacción entre células presentadoras de antígeno y linfocitos T los cuales son necesarios para inducir una respuesta inmune específica. Una primera fase está determinada por una interacción entre células tanto en la circulación como en el tejido linfoide que no requiere un antígeno específico. En esta fase participan moléculas de adhesión y sus receptores, tales como LFA-1 (CD11a/CD18), LFA-3 (CD58), ICAM-1 (CD54), VCAM-1

(CD106), etc. Esta fase es seguida por el reconocimiento mediado por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) reconocidas por receptores de los linfocitos T. Esta interacción se acompaña de la producción de citocinas que pueden detectarse solo a nivel de mRNA, cuya función es hacer a las células competentes para responder a señales accesorias, llamadas de coestimulación. Existen numerosas moléculas de esta familia, entre las que destacan la B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86), ligandos del receptor CD28 de las células T. Además, las moléculas de adhesión son capaces de producir señales de coestimulación, las cuales inducen secreción y acumulación de citocinas, principalmente interleucina-2 (IL-2). Cuando el proceso inmune es deficiente a cualquiera de estos niveles, se interrumpe la respuesta inmune al inhibirse la proliferación de los linfocitos T. La expresión deficiente o el bloqueo de la fase de adhesión o el reconocimiento por las moléculas del complejo MHC inhibe por completo la capacidad de las células T de responder a antígenos, produciéndose una abolición de la respuesta inmune. Al eliminar el bloqueo, las células T responden a la presentación del antígeno con una respuesta primaria, es decir, como si nunca hubieran estado expuestas al antígeno, en contraste a cuando se inhibe la coestimulación (por ejemplo, el bloqueo de la familia CD28/B7), donde no se observa proliferación de los linfocitos T ni secreción de IL-2 y que una vez liberado el bloqueo, son incapaces de responder apropiadamente a la presentación del mismo antígeno, es decir, se produce un estado de anergia, lo que induce además apoptosis en los linfocitos T.

No existe un tratamiento exitoso hasta el momento; sin embargo se han utilizado algunos enfoques similares a los utilizados en el tratamiento de la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante asociada al VEB. Existe un consenso unánime de que la medida más importante en el tratamiento de esta condición es la reducción o suspensión del tratamiento inmunosupresor. En muchas ocasiones esta medida es suficiente para controlar la enfermedad. Los pacientes que no responden adecuadamente requieren tratamiento más intensivo. Se desconoce la eficacia del uso de agentes antivirales (aciclovir o ganciclovir) y/o IgG intravenosa, porque estas medidas rara vez han sido utilizadas como monoterapia. Algunos investigadores cuestionan su empleo, ya que se ha demostrado que es ineficaz para erradicar la persistencia del VEB en forma de episoma asociada con la fase latente y porque desde el punto de vista teórico, la inhibición de la replicación viral podría resultar nociva, ya que se sabe que la replicación viral mata los linfocitos B infectados. Dos medidas que pueden influir en lograr una buena respuesta al tratamiento son un control de la proliferación de los linfocitos B y

facilitar el desarrollo de una respuesta apropiada contra el VEB por los CTL.⁶⁻⁸ Se han utilizado anticuerpos monoclonales(Ac Mo) anti-linfocitos B (CD21, CD23, CD24) para disminuir la proliferación de los linfocitos B. Desafortunadamente estos Ac Mo ya no están disponibles en el mercado. Recientemente se ha utilizado un Ac Mo anti-CD20 generado en humanos en unos cuantos pacientes. Se ha informado una tasa de respuestas entre 55 -65% en pacientes que desarrollaron la enfermedad postrasplante de órganos, con cualquiera de estos regímenes terapéuticos. Hay reportes esporádicos de la eficacia del a-interferon. Su mecanismo de acción parece ser antiviral, antiproliferativo y probablemente porque incrementa la actividad de los CTL. Otro enfoque terapéutico novedoso ha sido generar CTL específicos contra VEB *ex vivo*. Una vez que se han obtenido un número suficiente de linfocitos T específicos contra VEB se ha intentado la inmunoterapia adoptiva infundiendo los linfocitos T efectores inmunes para el tratamiento o prevención de esta enfermedad viral y sus complicaciones. Los resultados obtenidos hasta la fecha han sido muy alentadores por lo que habrá que seguir con interés dichos estudios.

Referencias

1. **Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, et al.** Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* 2001;98:280-286.
2. **Okano M.** Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases. *Acta Paediatr* 1998;87:11-18.
3. **Rickinson AB.** Chronic, symptomatic Epstein-Barr virus infections. *Immunol Today* 1986;7:13-14.
4. **Ishihara S, Okada S, Wakiguchi T, Morishima T, Kawa-Ha K.** Chronic active Epstein-Barr virus infection in children in Japan. *Acta Paediatr* 1995;84:1271-1275.
5. **Sumazaki R, Kanegane H, Osaki M et al.** SH2D1A mutations in Japanese males with severe Epstein/Barr virus-associated illnesses. *Blood* 2001;15:1268-1270.
6. **Sakai Y, Ohga S, Tonegawa Y et al.** Interferon- α therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection: potential effect on the development of T-lymphoproliferative disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:342-346.
7. **Gross TG.** Treatment of Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorders. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:7-9.
8. **Hadad e, Paczensny S, Leblond V et al.** Treatment of B-lymphoproliferative disorder with a monoclonal anti-interleukin-6 antibody in 12 patients: a multicenter phase 1-2 clinical trial. *Blood* 2001;97:1590-1597.

II. Neutropenia febril. Manejo antimicrobiano según grupos de riesgo

Manuel López-Hernández*

Hace casi veinte años aparece una revisión, ahora clásica, a propósito de las complicaciones infecciosas de los pacientes leucémicos.¹ En esta publicación quedan definidos los factores predisponentes, la flora predominantemente asociada, la elevada morbilidad, la necesidad de iniciar la administración de antibióticos sobre bases empíricas y los factores pronósticos. El empleo de antibióticos de amplio espectro en pacientes neutropénicos ($< 1 \times 10^9/L$) con fiebre - aun sin otros datos de infección – inicia una nueva etapa en el manejo de la neutropenia febril.

Los factores predisponentes incluyen la leucopenia, la disminución de la capacidad funcional de los neutrófilos y linfocitos, la caída en la actividad del complemento, la reducción en la producción de anticuerpos y las lesiones anatómicas asociadas (cateteres endovenosos y mucositis).²

En aquella época, las bacterias gram negativas, particularmente *Pseudomonas sp*, predominaban en

este tipo de pacientes. La *P. aeruginosa*, con su reconocida agresividad, determinó el diseño de muchos programas de antibioticoterapia empírica.

Las combinaciones de un aminoglucósido, con una cefalosporina o carbenicilina, fueron clásicos por varios años y contribuyeron a disminuir la mortalidad, en la neutropenia febril, aproximadamente a 20%.³

Por lo menos un factor de riesgo fue claramente identificado: si durante la antibioticoterapia la cuenta de neutrófilos asciende, la frecuencia de curaciones es significativamente superior que si desciende.^{3,4}

Estado actual

En el curso de los quince años siguientes se incrementaron los riesgos de infección y neutropenia. Están determinados por el uso de esquemas más agresivos de quimioterapia, por la creciente práctica de las

* Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

distintas modalidades de trasplante de médula ósea y por el uso casi constante de accesos venosos, de larga duración, y de respiradores y humidificadores.⁵

Los gérmenes causales han cambiado también. En el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre" los gram negativos fueron los predominantes hasta 1988. A partir de entonces la flora viró a los gram positivos.⁶ En varias publicaciones se informa de éste fenómeno.^{5,7} Cambios similares se han advertido en enfermos sometidos a trasplante de la médula ósea.⁸ Esta modificación de la flora bacteriana tiene relación con el uso de nuevos antibióticos (ceftazidime, cefepime, imipenem, fluorquinolonas, aztreonam)⁹. Su actividad es excelente contra los gram negativos y de menor efecto contra los gram positivos, particularmente *S coagulasa positivo* resistente a la meticilina.⁵

Recientemente se han manifestado otras bacterias, de comportamiento agresivo y sensibilidad particular a los antimicrobianos: *S. maltophilia* y *Acinetobacter sp.* La primera ha mostrado resistencia al imipenem y sensibilidad al trimetropim-sulfametoazol, ticarcillina-ácido clavulánico, gatifloxacina, y trovafloxacina; el *Acinobacter* retiene sensibilidad a los carbapenem.^{10,11}

A partir de la disponibilidad de las quinolonas, el propósito de prevenir infecciones graves, asociadas a la neutropenia adquirió auge. Su acción contra gram negativos, incluyendola *P. aeruginosa*, las hizo muy atractivas. Hay numerosos informes a favor de su empleo como profilácticos, con base en la disminución de las graves infecciones por gram negativos.^{12,13} En un estudio multicéntrico, con mas de 600 pacientes, se encontró mayor eficacia en la ciprofloxacina.¹⁴ Aunque las quinolonas se usan frecuentemente en la profilaxis, existen varias opiniones en contra; se ha informado de colonización por gram negativos resistentes e incremento en la frecuencia de infecciones por gram positivos.^{15,16}

El propósito de prevenir la aparición de las infecciones con el uso de factores estimulantes de colonias G ó GM (FEC G/GM), no ha tenido el éxito supuesto; la mayoría de los estudios indica que su aplicación no cumple este objetivo¹⁷. Sin embargo, cuando se usan en el curso de la neutropenia febril existen experiencias favorables. En estudios aleatorizados, proporcionando el mismo esquema de antimicrobianos, se ha observado menor duración de la neutropenia, menor cantidad de días con antibióticos y menor tiempo de hospitalización en el grupo de enfermos que recibió FEC.^{18,19} Sin embargo, no se ha demostrado, consistentemente, que se aumente el número de curaciones.

Actualmente, a pesar del incremento en las dosis de quimioterapia, el uso de accesos venosos en forma rutinaria y la práctica de trasplantes de médula ósea, la mortalidad en la neutropenia febril se ha reducido a la mitad.^{9,18-20}

Grupos de riesgo

En una muestra de 188 pacientes, con alteraciones hematológicas, y con edades de 1 a 87 años, atendidos en el CMN "20 de Noviembre" con antibióticos usados por vía endovenosa y mantenidos en hospitalización, se obtuvieron curaciones en el 86% de los casos. La duración de la fiebre fue de 1 a 30 días. En algunos la temperatura se normalizó en 5 o menos días (99 enfermos); otros cursaron con fiebre por más tiempo (89 enfermos). La frecuencia de curaciones fue de 93% y 69% respectivamente. En el grupo con más de 5 días de fiebre, predominaron las leucemias agudas en fase de inducción o intensificación. Observaciones de este tipo fueron hechas, desde la década pasada, por varios autores,²¹ quienes exploraron la administración de antibióticos fuera del hospital en enfermos de aparente buen pronóstico. Pronto quedó clara la existencia de una población con neutropenia febril de bajo riesgo, distinta de la restante la cual debe seguirse tratando, dentro del hospital, según las reglas clásicas. En 1996 fueron publicados los siguientes criterios de evaluación para grupos de riesgo en la neutropenia febril. (Cuadro I)²²

Cuadro I.	
Grupo	Condición
1	Hospitalizados. Con neoplasias hematológicas o trasplante de médula ósea. Morbilidad 35%. Mortalidad 13%.
2	Externos. Con patología agregada: hipotensión, disfunción orgánica, alteraciones mentales, hemorragias. Morbilidad 40%. Mortalidad 12%.
3	Externos. Sin patología agregada. Con neoplasia progresiva y descontrolada. Morbilidad 25%. Mortalidad 18%.
4	Externos. Sin patología agregada. Con neoplasia controlada. Morbilidad <3%. Sin mortalidad.

Obviamente, el grupo 4 representa a los pacientes que pueden ser tratados, fuera del hospital, con poco o ningún riesgo adicional. En otros sitios se llegó a conclusiones parecidas.²³⁻²⁵ Los resultados en estos grupos de bajo riesgo han sido superiores al 90% de curaciones. Se han utilizado antibióticos por vía parenteral, donde las cefalosporinas suelen ser las mas frecuentes;^{21,25} la comodidad de su empleo por la vía oral, en otros estudios, ha favorecido a las quinolonas.^{23,26} En estudios aleatorizados,^{27,28} los resultados obtenidos con quinolonas orales han sido similares a los logrados con cefalosporinas y aminoglucósidos parenterales.

Un factor pronóstico favorable es el ascenso de los neutrófilos, en el curso de la neutropenia febril de cualquier riesgo; en los grupos de bajo riesgo, por este hecho, no es una práctica rara el empleo de FEC G/GM.^{26,29}

En un estudio multicéntrico se trataron pacientes con bajo riesgo de manera aleatoria; los enfermos que redujeron 1 o más grados C la fiebre, después de recibir un aminoglucósido y ceftriaxona por dos a cinco días, se dividieron en dos grupos: unos continuaron el tratamiento en el hospital y otros en su domicilio. El por ciento de éxitos fue comparable (95/89), y la hospitalización se redujo dos días en el segundo grupo.³⁰ En otro estudio, que incluyó a 30 enfermos de riesgo bajo, 53% respondió a una combinación de antibióticos endovenosos (aminoglucósido + mezlocilina o ceftazidima), iniciada en el hospital, por dos días, y continuada en su domicilio.³¹ Las bondades de la estrategia de egreso temprano, de pacientes con bajo riesgo, fue sometida a un metaanálisis; se reunieron 5208 episodios de neutropenia febril donde se tuvieron 538 fracasos, con 8 muertes.³²

Estas experiencias demuestran la existencia de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo y elevada posibilidad de responder satisfactoriamente, con la misma frecuencia de curaciones que si permanecieran hospitalizados. El problema es la correcta identificación de un paciente de bajo riesgo. En estudios prospectivos los criterios de selección no contemplan sólo las normas antes señaladas; más bien incluyen otras condiciones: con domicilio a menos de 2 horas del hospital, con acompañante permanente y catéter endovenoso disponible.^{28,33,34} La mayoría de estos estudios, casi la totalidad, incluyen sólo pacientes con tumores sólidos y con neutropenia de corta duración (<7 días); aquellos con leucemias agudas, linfomas (en inducción) o quienes han recibido un trasplante de médula ósea son excluidos. Estos hechos indican que, en el universo de pacientes con neutropenia febril, muchos son de bajo riesgo pero en el de pacientes con neoplasias hematológicas, linfomas y leucemias agudas, el número es menor.

Entre las ventajas que ofrece el tratamiento domiciliario se encuentran la disminución de superinfecciones, mejor calidad de vida y, en un destacado lugar, el abatimiento de los costos de la atención.³⁵ Este no es un aspecto despreciable; sólo la hospitalización equivale al 62% de todo el presupuesto de un episodio de neutropenia febril.³⁶ También hay desventajas: falta de acatamiento de las instrucciones médicas, inadecuado monitoreo de la respuesta al tratamiento y el riesgo potencial de complicaciones serias (choque séptico).³⁵ En una publicación reciente se estudiaron 22 enfermos que acudieron al hospital con neutropenia febril y choque séptico; fallecieron 18 (82%).³⁷

Por supuesto, el manejo de la neutropenia febril fuera del hospital (por egreso precoz o para llevar todo el tratamiento antimicrobiano), es posible y está fuera de discusión. La correcta selección del tipo de paciente, y el buen criterio para ubicarlo como de bajo riesgo, sí puede motivar intensas discusiones.

Referencias

1. **Bodey GP, Bolivar R, Fainstein V.** Infectious complications in leukemic patients. Seminars in Hemat 1982; XIX (3):193-226.
2. **Bodey GP, Buckley M, Sathe YS.** Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966;64:328-334.
3. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. J Infect Dis 1978; 137:14-32.
4. **Bodey GP, Middleman E, Umsawasdi T.** Infections in cancer patients – results with gentamicin sulfate therapy. Cancer 1972; 29:1697-1701
5. **Freifeld AC, Walsh TJ, Pizzo PA.** Clinical approaches to infections in the compromised host. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors Hematology, basic principles and practice 3rd ed. New York: 2000. p. 1443-1500.
6. **Lopez-Hernandez MA, Cuellar AI, De Diego FJ.** Infección y neutropenia: pefloxacina versus amikacina-ceftazidima como terapia antimicrobiana empírica inicial. Med Inter Mex 1998;14: 208-212.
7. **Greene JN, Linch DC, Miller CB.** Current treatments for infection in neutropenic patients with hematologic malignancy. Oncology (Huntingt) 2000 Aug;14(8 Suppl 6):31-34.
8. **Celebi H, Akan H, Akcaglayan E, Ustun C, Arat M.** Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. Bone Marrow Transplant 2000 Jul;26(2):211-216.
9. **Klastersky J.** Empirical treatment of sepsis in neutropenic patients. Int J Antimicrob Agents 2000 Oct;16(2):131-133.
10. **Schaumann R, Stein K, Eckhardt C, Ackermann G, Rodloff AC.** Infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* a prospective study. Infection 2001 Aug;29(4):205-209.
11. **Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef.** Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). Clin Infect Dis 2001 May 15;32 (Suppl 2):S104-S110.
12. **Maschmeyer G.** Use of the quinolones for the prophylaxis and therapy of infections in immuno-compromised hosts. Drugs 1993;4 (Suppl 3):73-80.
13. **Meisenberg B, Gollard R, Brehm T, McMillan R, Miller W.** Prophylactic antibiotics eliminate bacteremia and allow safe outpatient management following high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue. Support Care Cancer 1996 Sep;4(5):364-369.

14. **Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Mandelli F.** Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1991;115:7-11.
15. **Dekker AW, Rozenberg-Arsk M, Verhoef J.** Infection prophylaxis in acute leukemia: a comparison of ciprofloxacin with trimethopim-sulfamethoxazole and colistin. *Ann Intern Med* 1987;106: 7-12.
16. **Trucksis M, Hopper DC, Wolfson JS.** Emerging resistance to fluorquinolones in staphylococci: an alert. *Ann Intern Med* 1991;114:424-426.
17. **Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Chene G, Boiron JM, Reiffers J, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP.** Impact of colony-stimulating factor therapy on clinical outcome and frequency rate of nosocomial infections in intensive care unit neutropenic patients. *Crit Care Med* 2000 Sep;28(9):315.
18. **García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, López-Brea M, Rueda A, Guillen V, Arcediano A, Yubero A, Ribera F, Gómez C, Tres A, Pérez-Gracia JL, Lumbreas C, Hornedo J, Cortés-Funes H, Paz-Ares L.** Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 Jan 3;93(1):31-35.
19. **López-Hernández MA, Jiménez-Alvarado R, Borbolla-Escoboza R, De Diego FJ, Alvarado-Ibarra M, González-Avante M, Trueba CE, Anaya CI.** Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de la neutropenia febril. *Gac Med Mex* 2000;136 (2):99-105.
20. **De Pauw BE, Raemaekers JM, Schattenberg T, Donnelly JP.** Empirical and subsequent use of antibacterial agents in the febrile neutropenic patient. *J Intern Med Suppl* 1997;740:69-74.
21. **Kaplinsky C, Drucker M, Goshen J, Tamary H, Cohen IJ, Zaizov R.** Ambulatory treatment with ceftriaxone in febrile neutropenic children. *J Med Sci* 1994 Aug;30(8):649-654.
22. **Rolston KV, Rubenstein EB, Freifeld A.** Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10(2):224-229.
23. **Malik IA.** Out-patient management of febrile neutropenia in indigent paediatric patients. *Ann Acad Med Singapore* 1997 Nov;26(6):742-749.
24. **Karthaus M, Meran JG, Geissler RG, Bohme A, Ganser A.** Possibilities and limits of ambulatory supportive measures in oncology exemplified by antibiotic therapy of febrile neutropenia. *Wien Med Wochenschr* 1998;148(18):427-432.
25. **Karthaus M, Egerer G.** Ceftriaxone in the outpatient treatment of cancer patients with fever and neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998 Jul;17(7):501-505.
26. **Papadimitris C, Dimopoulos MA, Kostis E, Papadimitriou C, Anagnostopoulos A, Alexopoulos G, Papamichael C, Gika D, Mitsibounas D, Stamatelopoulos S.** Outpatient treatment of neutropenic fever with oral antibiotics and granulocyte colony-stimulating factor. *Oncology* 1999;57(2):127-133.
27. **Sundararajan V, Rubenstein EB, Rolston KV, Elting LS.** Controversies in new antibiotic therapy for ambulatory patients. *Support Care Cancer* 1997 Sep;5(5):358-364.
28. **Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreas C, Trigo JM, Colomer R, Perea S, Gómez C, Ruiz A, García-Carbonero R, Cortes-Funes H.** Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999 Jan 1;85(1):213-219.
29. **Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, Loewy J, Escalante C, Manzullo E, Hughes P, Moreland B, Fender A, Kennedy K, et al.** Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993 Jun 1;71(11): 3640-3646.
30. **Rapaport BL, Sussmann O, Herrera MV, Schlaeffer F, Otero JC, Pavlovsky S, Iglesias L, Stein G, Charnas R, Heitlinger E, Handschin J.** Ceftriaxone plus once daily aminoglycoside with filgrastim for treatment of febrile neutropenia: early hospital discharge vs. standard in-patient care. *Chemotherapy* 1999: Nov-Dec;45(6):466-476.
31. **Talcott JA, Whalen A, Clark J.** Home antibiotic therapy for low risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994;12:107-14.
32. **Castagnola E, Paola D, Giacchino R, Viscoli C.** Clinical and laboratory features predicting a favorable outcome and allowing early discharge in cancer patients with low-risk febrile neutropenia: a literature review. *J Hematother Stem Cell Res* 2000 Oct;9(5):645-649.
33. **Talcott JA.** Out-patient management of febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(2):169-71.
34. **Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, Ryting M, Zipf T, Chan KW, Culbert SJ, Danielson M, Jeha SS.** Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999 Jul 1;86(1):126-34.
35. **Rolston KV.** New trends in patients management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Inf Dis* 1999;29:515-521.
36. **Leese B.** The costs of treating febrile neutropenia in six U.K. hospitals. *Eur J Cancer* 1993;29A Suppl 7:S15-8.
37. **Malik I, Hussain M, Yousuf H.** Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *J Infect* 2001; Feb;42(2):120-5.

