

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN EL PACIENTE CON CÁNCER

1. INTRODUCCIÓN

El desafío en el manejo de los pacientes oncológicos inmunocomprometidos con fiebre tiene la dificultad de que no siempre es sencillo distinguir si la causa de ésta es una infección u otra causa, como el propio quimioterapia con arabinósidos de citosina, transfusiones sanguíneas o embolismo pulmonar. Sin embargo la fiebre es el síntoma más constante y a menudo el único indicador de infección para los pacientes neutropénicos con incapacidad de desarrollar una reacción inflamatoria hasta su recuperación.

El abanico de patógenos potenciales es amplio, y los gérmenes oportunistas deberían tenerse en cuenta además de los microorganismos convencionales. La lista de patógenos oportunistas crece constantemente. El diagnóstico microbiológico específico apenas está establecido para las infecciones pulmonares, y la interpretación de las muestras del esputo y del lavado broncoalveolar es problemática a causa de la falta de una clara distinción entre colonización y infección. La demostración histológica de la presencia de microorganismos en tejido biopsiado sigue siendo la prueba más fiable de infección oportunista invasiva, pero raramente es factible debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LAS INFECCIONES:

La progresión de la infección en este grupo de pacientes puede ser rápida. Por ese motivo es importante iniciar el tratamiento de forma precoz después del primer síntoma de fiebre o detección de un signo o síntoma compatible con un proceso infeccioso. La definición de infección oportunista no está muy clara, y la diferenciación entre patógenos convencionales u oportunistas no está bien definida. Algunos microorganismos oportunistas pueden causar enfermedades; realmente, los patógenos que provocan infecciones autolimitadas en los pacientes inmunocompe-

tentes pueden también dar lugar a diseminación, infecciones irreprimibles durante la inmunosupresión. Se debería acentuar que, en situaciones específicas favorables, algunos hongos o levaduras o algún microorganismo saprofito pueden producir una enfermedad invasiva en pacientes inmunocomprometidos. Por razones prácticas vamos a dividir las infecciones oportunistas en tres grandes grupos: hematológicas, pulmonares e infecciones del sistema nervioso central (SNC). Obviamente se solaparán entre ellas porque muchas infecciones son diseminadas y envuelven más de una parte del cuerpo.

Infecciones Hematológicas

La bacteriemia causada por gérmenes convencionales en pacientes neutropénicos sigue siendo frecuente, a pesar de los esfuerzos por proporcionar un ambiente controlado y una mejor profilaxis antibiótica. Sin embargo, en los últimos años se ha dado un cambio fundamental en la distribución de los microorganismos, y éste se ha acentuado recientemente. Los bacilos gram negativos, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, han sido reemplazados en muchos centros por bacterias gram positivas, como *Staphylococcus coagulasa-negativos* y *Streptococcus viridans*. Algunas de las razones que explican este fenómeno son: el uso cada vez más frecuente de catéteres permanentes, la mucositis oral, y la profilaxis y tratamiento empírico dirigido principalmente contra las bacterias gram negativas. Además, debe tenerse en cuenta que la incidencia de infecciones polimicrobianas está aumentando y que casi todas ellas incluyen uno o más bacilos gram negativos. La colonización del enfermo por cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (siglas en inglés, MRSA), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Corynebacterium jeikeium* y *Enterococcus faecium* con resistencia intrínseca a determinados antimicrobianos, condiciona la elección del tratamiento. Además la aparición de bacterias multirresistentes (cocos gram positivos anaerobios, enterococos, *E. coli*, *Acineto-*

bacter baumannii y *Stenotrophomonas maltophilia*) constituye un nuevo motivo de preocupación.

Las infecciones fúngicas se presentan en el 40% de las necropsias de los pacientes oncohematológicos. Aproximadamente el 65% de éstas son causadas por *Candida* spp. y el 30% por *Aspergillus* spp. Es importante señalar algunos factores de riesgo como son: el uso previo de antibióticos, catéteres venosos centrales, la nutrición parenteral y la inmunosupresión celular. Hay que destacar el papel fundamental de los neutrófilos para el control de estas infecciones. Si la infección se produce al inicio de la neutropenia suele ser secundaria a la colonización de catéteres o sinusitis. Sin embargo, las infecciones fúngicas profundas, del mismo modo que las producidas por bacterias multi-resistentes o atípicas, suelen ocurrir en períodos tardíos de neutropenias prolongadas. En la **Tabla 1** se detallan los patógenos que causan infecciones hematógenas junto a los factores de riesgo, el punto de origen de la infección y el tratamiento recomendado.

1) Candidiasis y fungemia

Las infecciones por *Cándida* pueden ser superficiales o profundas. La mucositis oral es la presentación más común de candidiasis, se manifiesta por muguet típico y suele responder bien al tratamiento tópico con nistatina. Según la extensión de las lesiones se puede añadir fluconazol oral y en casos de especial gravedad se administra Anfotericina B o caspofungina. La esofagitis en estos pacientes se manifiesta con disfagia y dolor retroesternal y en la endoscopia se observan exudados blanquecinos. La **candidiasis hematógena aguda** (CHA) es la presentación más común de infección profunda, a menudo causada por gérmenes que colonizan mucosas muy deterioradas por los tratamientos y que facilitan el acceso al torrente sanguíneo. En la mayoría de los casos el agente infeccioso es *Candida albicans*, aunque en algunos hospitales está siendo reemplazado por *Candida tropicalis*, microorganismo que coloniza a algunos pacientes neutropénicos.

Como consecuencia del uso de azoles en la profilaxis antifúngica, se ha observado una disminución de la incidencia y la mortalidad de infecciones por *Candida* spp. Sin embargo, en algunos hospitales la introducción del uso de fluconazol ha condicionado la selección de especies de *Candida* no-albicans, observándose un incremento relativo de la frecuencia de colonización e infección por *Candida krusei*

y *Candida Glabrata*. Dicha relación es controvertida y no ha sido ratificada por posteriores meta-análisis. En general, se acepta que el uso previo de azoles es un factor de riesgo para la infección por especies de *Cándida* resistentes. Las infecciones por *Candida parapsilosis* están asociadas a los pacientes pediátricos, la nutrición parenteral total y una menor mortalidad a los 30 días del su inicio.

Las pruebas de laboratorio a menudo son de escasa ayuda y los hemocultivos son positivos sólo en un tercio de los pacientes en los cuales la autopsia confirma candidiasis. Un único hemocultivo positivo en pacientes neutropénicos debe ser considerado como confirmación de la infección debido a la elevada mortalidad. El reconocimiento de las manifestaciones clínicas en este grupo de pacientes es muy importante, el cuadro clínico de CHA suele presentarse con fiebre persistente o repentina a pesar del tratamiento antibiótico de amplio espectro, hipotensión, mialgia y pequeñas lesiones cutáneas maculopapulares con o sin lesiones necróticas. La complicación más grave es la endoftalmítis que se presenta en pacientes con neutropenia prolongada, aunque también se puede dar en la fase de recuperación y suele cursar con dolor orbital, visión borrosa, escotomas, fotofobia y pérdida de visión. La aparición de lesiones tipo manchas de Roth, con extensión al humor vítreo, son indicativas de dicha complicación. El tratamiento de elección para CHA es caspofungina o como alternativa anfotericina B liposomal endovenosa. La endoftalmítis por *cándida* requiere vitrectomía y aplicación de anfotericina B.

La **Candidiasis crónica diseminada** (CCD) es otra complicación importante que se detecta al recuperar la neutropenia. Algunas manifestaciones clínicas tempranas son la recaída en la fiebre y el incremento de la fosfatasa alcalina. Por TC es posible observar absceso hepático, esplénico, renal o pulmonar. El diagnóstico se confirma por la muestra histológica de la zona afectada, aunque con frecuencia los cultivos permanecen negativos. Para tratar la CCD, la anfotericina B liposomal y fluconazol son mejor tolerados y menos tóxicos que la anfotericina convencional.

Malassezia furfur (saprofito lipofílico cutáneo) que causa fungemia en pacientes críticos con NPT. En este caso en el paciente neutropénico es muy importante la retirada del catéter, discontinuar la nutrición e iniciar tratamiento (tabla 1). Se han dado casos mortales con afectación pulmonar.

Trichosporonosis, por *Trichosporon beigeli*, es muy parecida a la candidiasis, pero las manifestaciones cutáneas son en forma de úlceras necróticas. La implicación renal es frecuente provocando fallo renal. El test para el antígeno de *Cryptococcus* es positivo a concentraciones bajas (<1/32), facilitando el diagnóstico. En neutropénicos la evolución clínica suele ser fatal. *Trichosporon beigeli* es resistente a anfotericina B en la mayoría de los casos y la

respuesta a azoles solos o combinados no han dado resultados concluyentes.

La incidencia de infecciones oportunistas raras han aumentado en los últimos años, algunas especies son: *Geotrichum candidum*, *Hansenula anomala* y *Rhodotorula* spp. Se han documentado pocos casos, no muy bien definidos, algunos de ellos se han resuelto al retirar el catéter e iniciar tratamiento con anfotericina B.

Tabla 1. Patógenos que causan infecciones hematógenas, factores de riesgo y el tratamiento recomendado:

Patógeno	Factor de riesgo	Factor de riesgo	Tratamiento de elección
<i>Salmonella</i> spp.	Alteración de IC corticoides y antiácidos.	Gastrointestinal (TGI).	Fluorquinolonas (Ciprofloxacino).
<i>Corynebacterium jeikeium</i> .	Neutropenia, neoplasia hematológica, catéter permanente, hospitalización prolongada.	Piel (rectal, inguinal o axilas).	Vancomicina, retirada de catéter.
<i>Rothia dentocariosa</i> .	Mucositis, neutropenia.	Flora bucal.	Penicilina G.
<i>Capnocytophaga</i> spp.	Mucositis, neutropenia.	Flora bucal.	Penicilina G.
<i>Eikenella corrodens</i> .	Mucositis, neutropenia.	Flora bucal.	Ampicilina.
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i> .	Mucositis.	Flora bucal.	1ª opción: Penicilina G, o vancomicina para cepas resistentes.
<i>Leuconostoc</i> spp.	Tratamiento antibiótico previo, catéter permanente, procedimientos invasivos.	Gastrointestinal.	1ª: Penicilina G a altas dosis o clindamicina, retirada de catéter.
<i>Bacillus</i> spp.	Neutropenia, NPT catéter permanente.	Piel.	Penicilina G o vancomicina para cepas resistentes.
<i>Candida</i> spp.	Neutropenia, catéter permanente, mucositis.	Flora bucal, piel, TGI.	1ª: Caspofungina, Anfotericina B o fluconazol (no para <i>C.krusei</i>), retirada de catéter.
<i>Torulopsis glabrata</i> .	Neutropenia, NPT catéter permanente, mucositis.	Flora bucal, piel, TGI.	Anfotericina B, retirada de catéter.
<i>Trichosporon</i> spp.	Neutropenia.	Piel, TGI.	No se recomienda la terapia estándar (frecuentemente resistente a anfotericina B), terapia combinada Anfotericina B y Fluconazol.
<i>Malassezia furfur</i> .	NPT.	Piel.	Anfotericina B, discontinuar NPT, retirada de catéter.

2) Bacteriemias Oportunistas:

Las infecciones por **Salmonella** son más severas en los pacientes con la inmunidad celular alterada que aquellos con cualquier otro factor de riesgo para la infección. La mayor parte de las infecciones se dan en pacientes oncohematológicos, y el 75% de los casos son causadas por los serotipos: *Salmonella typhimurium*, *Salmonella dublin* y *Salmonella enteritidis*. Algunos factores que predisponen a los pacientes a esta infección son la quimioterapia, los antiácidos y la corticoterapia. La presentación clínica de más a menos frecuente es: bacteriemia, seguido de bacteriemia con infección focal y bacteriemia con enteritis. La mortalidad está alrededor del 15% y las recaídas están relacionadas con pacientes con linfoma con tratamientos de duración menor a 10 días.

Corynebacterium jeikeium es una bacteria saprófita de la piel que coloniza principalmente el recto, ingles y axilas. Su colonización está relacionada la enfermedad subyacente, principalmente hematológica, la duración de la hospitalización y el tratamiento con antibióticos de amplio espectro. La bacteriemia puede darse en pacientes neutropénicos con catéter permanente, pero principalmente se producen infecciones perianales, celulitis post-biopsia médula ósea y en las zonas de inserción de catéter. Las manifestaciones clínicas secundarias son en forma de lesiones cutáneas o rash y lesiones necróticas o abscesos en tejidos blandos. Se trata de un patógeno muy resistente a penicilinas y cefalosporinas, y el manejo óptimo supone la retirada del catéter e iniciar el tratamiento de elección. Otros microorganismos que causan infecciones oportunistas relacionadas con el catéter son *Bacillus spp.* y *Mycobacterium fortuitum*.

Algunas bacterias de la flora oral normal se han identificado como bacteriemias, definidas como “emergentes”, en pacientes neutropénicos con mucositis o aftas bucales, son: *Rothia dentocariosa*, *Capnocytophaga sp.*, *Leptotrichia buccalis*, *Eikenella corrodens*, y *Stomatococcus mucilaginosus*.

Infecciones pulmonares:

Las infecciones pulmonares son la mayor causa de morbimortalidad en pacientes oncológicos y sobretodo en los inmunocomprometidos. El deterioro de los mecanismos de defensa locales y sistémicos hacen del pulmón un órgano vulnerable a la inhalación de microorganismos. Es muy importante realizar el diagnóstico diferencial respecto a: la neumonitis rádica, neumonitis farmacológica (bleomicina),

metástasis pulmonares, tromboembolismo pulmonar, embolia pulmonar, insuficiencia cardiaca o leucocitosis. Merecen especial atención los pacientes con cáncer de pulmón los cuales con frecuencia desarrollan una neumonía post-obstructiva o absceso pulmonar causado por anaerobios y que se caracteriza por esputo fétido. El tratamiento más adecuado en estos casos son cefalosporinas de 2ª o 3ª generación y clindamicina. La etiología de las neumonías con infiltrado localizado en los pacientes no inmunodeprimidos es parecida a las adquiridas en la comunidad por población sana. El tratamiento consistirá en los antibióticos habituales, amoxicilina-clavulánico, quinolonas, cefalosporinas de 1ª generación: si evoluciona correctamente las primeras 24-48h se mantendrá durante 14 días, en caso contrario se deberá reevaluar para alcanzar el diagnóstico específico.

Los pacientes neutropénicos carecen de capacidad de respuesta frente al patógeno, por ese motivo, más de un tercio de los pacientes no presentarán signos de consolidación. A pesar de las mejoras en los métodos diagnósticos, la etiología específica a menudo permanece oculta. La definición de la inmunodeficiencia subyacente, y el reconocimiento de las características epidemiológicas, clínicas y radiológicas, permiten hacer un diagnóstico y seleccionar el tratamiento empírico.

La **aspergilosis invasiva (AI)**, principalmente debida a *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus*, es la infección mortal más común en estos pacientes. Después de colonizar los pulmones, *Aspergillus* invade el parénquima y los vasos pulmonares, provocando hemorragias, embolia pulmonar, y muerte en gran proporción. La localización de la infección se da principalmente en pulmón y senos paranasales. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre persistente y recurrente, a pesar del tratamiento antibiótico de amplio espectro, dolor pleurítico y tos seca. La aparición de disnea e hipoxia suele ser tardía e indica invasión extensa y diagnóstico precario; descarga nasal, epistaxis, hinchazón facial y dolor indica afectación de los senos. Los hallazgos radiológicos incluyen lesiones nodulares únicas o múltiples e infiltrados periféricos triangulares, con tendencia a la cavitación e infiltración pulmonar difusa. Entre el 10-15% de los casos sufren diseminación a SNC. La prevención de la aspergilosis se realiza proporcionando a los pacientes un ambiente protegido adecuado y la quimioprofilaxis. La mortalidad es elevada en los pacientes transplantados de médula ósea (>80%). La proporción de especies resistentes a anfotericina B deoxicolato, está aumentando.

Otros hongos oportunistas están emergiendo como patógenos importantes, especialmente en pacientes oncohematológicos con neutropenia profunda y prolongada, y en receptores de progenitores hematopoyéticos (TPH). Incluyen

Fusarium sp., *Scedosporium* sp., *Acremonium* sp., *Trichosporon beigelii* y *Scopulariopsis* sp., entre otros. Dado que estos hongos son resistentes a la mayoría de antifúngicos, tienden a presentarse como infecciones fúngicas “de brecha”.

Tabla 2. Resumen de las infecciones pulmonares oportunistas, factores de riesgo y tratamiento recomendado.

Patógeno	Factor de riesgo	Clínica	Tratamiento recomendado
<i>P.carinii.</i>	Alteración de la IC.	Inicio subclínico, disnea, hipoxia, infiltrados pulmonares intersticiales.	TMP–SMX y/o pentamidina o TMP–dapsona.
<i>Aspergillus spp.</i>	Neutropenia.	Inicia agudo, dolor pleurítico en el tórax úlceras cutáneas (raro),Absceso en SNC, Rayos–X reflejan lesiones nodulares con halo o cavitación.	1ª elección voriconazol; alternativa: Caspofungina o Anfotericina B.
<i>Mucorales.</i>	Neutropenia.	Inicio agudo y curso fulminante, úlcera necrótica en paladar, hallazgos radiológicos similares a aspergilosis.	Anfotericina B.
<i>Coccidioides spp.</i>	Alteración de la IC.	Viaje a zona endémica, progresión aguda de la neumonía con diseminación miliar.	Anfotericina B.
<i>Histoplasma capsulatum.</i>	Alteración de la IC.	Hepatoesplenomegalia, infiltrados irregulares, diseminación miliar, radiografía de tórax puede ser normal.	Anfotericina B, ketoconazol o itraconazol puede darse en enfermedad moderada.
<i>Fusarium</i> y <i>P.boydii.</i>	Neutropenia.	Parecido a aspergilosis con úlceras cutáneas frecuentes, en ambos casos se puede aislar en sangre.	Ambos resistentes a anfotericina B, no se recomienda la terapia estándar para <i>Fusarium</i> , miconazol para <i>P.boydii.</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis.</i>	Alteración de la IC.	Historial previa de contacto o enfermedad, Curso crónico, cavitación en lóbulos superiores, raramente en forma miliar.	Isoniazida y rifampicina durante 6 meses, con pirazinamida los 2 primeros meses.
<i>Legionella spp.</i>	Alteración de la IC.	Aparición aguda, hipoxia, manifestaciones extrapulmonares como diarrea y confusión, consolidación uni o multilobular.	Combinación eritromicina y rifampicina, o una fluorquinolona y rifampicina.
<i>Nocardia spp.</i>	Alteración de la IC.	Aparición crónica, lesiones nodulares subcutáneas, absceso cerebral, cavitaciones únicas o múltiples, infiltrados reticulonodulares y empiema, normalmente implicación de los lóbulos superiores.	TMP–SMX o una sulfonamida.
<i>Rhodococcus equi.</i>	Alteración de la IC.	Contacto con animales, cavitación en lóbulos superiores.	Combinación de eritromicina y rifampicina.
<i>Strongyloides stercoralis.</i>	Alteración de la IC.	Urticaria y prurito, síntomas gastrointestinales, infiltrados difusos alveolares, eosinofilia puede estar ausente en un 50% en pacientes inmunocomprometidos.	Tiabendazol.
<i>Cytomegalovirus.</i>	Alteración de la IC.	Aparición subclínica (subaguda), hipoxia, neumonía intersticial, muy frecuente en pacientes receptores TPH.	Ganciclovir.
<i>Herpes simplex and herpes zoster-varicella viruses.</i>	Alteración de la IC.	Aparición subaguda, lesiones mucosas y cutáneas puede preceder la neumonía (intersticial, focal o multifocal).	Aciclovir.
<i>Adenovirus</i> (en niños básicamente).	Alteración de la IC.	Conjunctivitis subaguda, hematuria, neumonía intersticial difusa, derrame pleural.	No tratar.
<i>Respiratory syncytial virus.</i>	Alteración de la IC.	Inicio Subagudo, síntomas en tracto respiratorio superior, infiltrados bilaterales difusos.	Ribavirina.

La **neumonía por *Pneumocystis carinii*** es una infección oportunista en aumento entre los pacientes oncológicos con alteración de la IC. La presentación clínica suele ser subaguda con una duración media de los síntomas de 4-5 días, cursando con fiebre, tos seca, taquipnea e hipoxemia. La radiografía de tórax muestra el clásico infiltrado pulmonar difuso, aunque también se dan casos de infiltrado localizado y neumatocele. Es importante llegar a un diagnóstico de certeza, para lo cual la prueba de adecuada es la broncoscopia con BAL; a veces puede ser necesaria una biopsia pulmonar. Si la situación clínica o hematológica impide realizar una broncoscopia y la sospecha clínica es alta, está indicado iniciar tratamiento empírico, trimetoprim-sufametoxazol (TMP-SMX) y si no mejora se debe asociar pentamidina. La pentamidina inhalada no es tóxica a nivel sistémico pero su uso está disminuyendo por el alto índice de recaídas y la elevada frecuencia de neumocistosis extrapulmonar. En pacientes sometidos a TPH alogénico se realiza profilaxis primaria durante los primeros 6 meses post-transplante con TMP-SMX. En los pacientes oncológicos las recaídas son frecuentes, y la profilaxis secundaria podría estar indicada en caso de inmunosupresión severa.

La **neumonía por CMV** se desarrolla en el 15% de los pacientes transplantados de medula ósea. El riesgo persiste hasta sobre el día + 120 post-TPH y es máximo en el día +60. Los pacientes receptores sero-negativos con donantes seropositivos tienen un riesgo muy elevado de neumonía. Las manifestaciones más comunes son tos, fiebre e infiltrado pulmonar difuso. La presencia de CMV en la muestra del BAL y la positividad en la placa leucoplaquetaria se asocian con neumonía. La presentación de pancitopenia, hepatitis y úlceras gastrointestinales constituyen el síndrome clínico que puede asociarse a neumonía intersticial por CMV. Con el uso de ganciclovir la mortalidad ha disminuido del 90% hasta el 25% en la actualidad. Los nuevos métodos como la detección del Ag por PCR han disminuido significativamente la demora en el diagnóstico, y en estudios recientes se recomienda el uso de ganciclovir ante la detección de CMV en cualquier muestra. La administración de Ig-CMV es controvertida tanto en tratamiento como en profilaxis.

La **neumonía por Adenovirus** se produce en el 5% de los pacientes transplantados de medula ósea y en el 20% de los casos se presenta con afectación bilateral e intersticial con derrame pleural. Se han descrito casos en pacientes oncológicos con infección diseminada con necrosis hepática mortal. La conjuntivitis a menudo suele ser la clave para el diagnóstico.

Desde la introducción del aciclovir la neumonía por el *virus herpes simplex (VHS)* y varicela zoster es poco frecuente. La neumonía focal o multifocal es secundaria a la extensión de la infección por la intubación endotraqueal. El VHS diseminado produce neumonía intersticial difusa. La neumonía por Varicela Zoster se desarrolla entre 1-6 días después del inicio del exantema. Los pacientes inmunocomprometidos pueden desarrollar neumonía severa o fatal por el *virus respiratorio sincitial (VRS)*, con una mortalidad registrada del 66% en pacientes con TPH.

En los pacientes con cáncer la **tuberculosis** suele ser causada por la reactivación de la enfermedad latente, no de una contaminación reciente. La incidencia es muy elevada en pacientes con linfoma de Hodgkin y con cáncer de pulmón, aunque también los pacientes con leucemia, carcinoma de cabeza-cuello y el cáncer de estómago tienen un riesgo elevado de infección. La tasa de mortalidad por estas infecciones es variable según los estudios, por eso es muy importante realizar un diagnóstico precoz e iniciar tratamiento específico. En caso de sospecha se realiza un cultivo de esputo y un BAL, si es necesario, aunque la mayor parte de los casos se detectan por hallazgo radiológico de infiltrados apicales con tendencia a la cavitación. La presencia de granulomas diseminados es extraña y se confunden con metástasis. Las infecciones pulmonares por micobacterias atípicas (*M.kansasii* o *M.avium-intracellulare*) pueden darse asociadas a enfermedades pulmonares crónicas como enfisema, bronquitis crónica, etc. tienen peor pronóstico y tratamiento más largo.

Las infecciones por ***Legionella spp*** suponen un 5,9% de las neumonías nosocomiales y 3,5% de las neumonías adquiridas en la comunidad, siendo la especie más habitual *L. pneumophila* serotipo I. El paciente inmunodeprimido es extremadamente vulnerable a contraer neumonía por legionella. Los principales síntomas son fiebre elevada con bradicardia y manifestaciones extrapulmonares como diarrea, cefalea y alteraciones mentales. Los hallazgos radiológicos son variables, e incluyen consolidaciones unilobulares o multilobulares, abscesos pulmonares y empiema. Algunas especies como *L.micdadei*, *L.bozemanii*, *L.dumoffii* tienen mayor tendencia de producir infiltrados pulmonares con cavitación. Las pruebas de laboratorio reflejan hiponatremia, hipofosfatemia, alteración de los parámetros hepáticos, proteinuria y hematuria. El diagnóstico definitivo se obtiene por cultivo de esputo o del BAL o por técnicas de inmunofluorescencia o la detección del Ag en orina. La

mortalidad oscila entre el 25-80% en pacientes no tratados. Se recomienda iniciar tratamiento empírico ante la mínima sospecha por riesgo de evolución fatal.

Infecciones del SNC:

La enfermedad subyacente y los defectos inmunes asociados al individuo permiten predecir con mucha precisión los organismos responsables de las infecciones en SNC. En pacientes con inmunosupresión celular los gérmenes oportunistas capaces de producir meningitis, meningoencefalitis y abscesos cerebrales son: *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *N. asteroides* y *polyomaviruse*. En pacientes neutropénicos se debería añadir a la lista *Candida*, *Aspergillus* y Mucorales, aunque en estos casos suele presentarse como una complicación secundaria a una infección hematogena diseminada o el acceso directo desde los senos paranasales, como en aspergilosis y mucormicosis. Los patógenos más importantes junto con los factores de riesgo y el origen infeccioso y tratamiento recomendado se recogen en la **Tabla 3**.

La encefalitis por toxoplasma es extraña en pacientes oncológicos, la mayoría de casos se dan en pacientes oncohematológicos como resultado de la reactivación de una infección latente durante la inmunosupresión. En líquido cefalorraquídeo (LCR) sólo se observa una elevación moderada de proteínas con ausencia de las pleocitosis monocítica. El parásito se puede observar en LCR por tinción de Giemsa. Un incremento de cuatro veces los niveles de IgG y la localización de IgG en LCR indica enfermedad activa. El TC craneal normalmente muestra lesiones nodulares en forma de anillo. MR puede detectar lesiones no visibles por TC, aunque puede ser necesaria la biopsia. La mortalidad está alrededor del 70%.

Cryptococcus neoformans es la segunda infección oportunista del SNC más frecuente en pacientes oncológicos, principalmente asociada a linfoma. Se diagnostica por la demostración de esporas en LCR por la tinción con tinta India, aislamiento por cultivo y detección del antígeno de *criptococcus*.

Tabla 3. Patógenos que provocan infecciones en SNC.

Patógeno	Factor de riesgo	Origen	Tratamiento recomendado
<i>Listeria monocytogenes</i> .	Alteración de IC.	Meningitis, meningoencefalitis.	1ª: Ampicilina sola o con gentamicina, o TMP-SMX.
<i>Toxoplasma gondii</i> .	Alteración de IC.	Meningoencefalitis, Absceso cerebral.	1ª: Combinación de pirimetamina y sulfadiazina, o clindamicina-pirimetamina o dapsona-pirimetamina.
<i>Cryptococcus neoformans</i> .	Alteración de IC.	Meningitis, meningoencefalitis, absceso cerebral.	1ª: Combinación anfotericina B y 5-fluorocitosina (6 semanas), o fluconazol o itraconazol.
<i>Poliomavirus JC</i> .	Alteración de IC.	Leucoencefalopatía multifocal progresiva.	No tratar.

Listeria monocytogenes es el patógeno más común en pacientes con afectación del SNC. Se trata de una infección de origen alimentario que se localiza en productos como leche y sus derivados, carne, huevos y algunos vegetales. Se han dado casos de meningitis, meningoencefalitis y con menos frecuencia abscesos cerebrales. La bacteriemia suele estar presente en la mayoría de infecciones del SNC y en este se encuentra en proporciones muy bajas, así el gram es negativo normalmente. La mortalidad variable entre el 30% y el 62%.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante causada por papilomavirus humano JC. En los pacientes con cáncer se ha asociado principalmente a enfermedad de Hodgkins y LLC. La tríada clásica de hemianopsia, hemiparesia y demencia se asocia con hipodensidad subcortical y la presencia de anticuerpos IgG para el virus en pacientes con inmunosupresión celular, debería alertar a los especialistas ante la posibilidad de LMP. La biopsia cerebral es el método diagnóstico más fiable y exacto, pero el pronóstico es pobre y no existen fármacos antivíricos disponibles.

Bibliografía:

- Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004 Jan 15;100(2):228-37.
- Díaz-Mediavilla J, Lizasoain M. Epidemiología de las infecciones en el paciente neutropénico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(Supl. 5):7-13
- Díaz-Pedroche C et al. Evaluación individualizada del riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico *Rev Esp Quimioterap*, Junio 2006; Vol. 19 (Nº 2): 117-129.
- Fish DN, Goodwin SD. Infections in immunocompromised patients infections. En DiPiro, JT. et al. *Pharmacotherapy*. 10th edition 2015 McGraw-Hill Medical.
- Fortún. J. Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2004; 27 (Supl. 3): 17-31.
- Klastersky J, Aoun M. Opportunistic infections in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2004;15 Suppl 4:iv329-
- Rubio I et al. Infecciones en el paciente oncológico. Neutropenia. *Gac Med Bilbao* 2004; 101: 53-58.
- Manterola A et al. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27 Suppl 3:33-43.
- Mateos MC et al. Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2005; 28 (1): 59-81.
- Padrón Pérez Noel. and Gra Menéndez Silvia. Infections in neutropenic patient with cancer *Rev Panam Infectol* 2006;8(3):24-34.
- Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004 ;39 :S25-31.
- Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2005 Mar 15;103(6):1103-13.
- Vázquez L, García JE. Valoración inicial del paciente neutropénico con fiebre: cuantificación del riesgo *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Dec;23 Suppl 5:19-23
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S240-5.
- 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;35:451–460.
- Mensa J. Guía Terapéutica antimicrobiana. Ediciones Escofet Zamora. Molins del Rei, Barcelona, 2018.

Edita: **DICAF, SL**
C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA

ISSN: 1575-3611 -- NIF: B61640439
Depósito legal: GI-557/1999

Comité de redacción de The Pharmaceutical Letter: <http://www.dicaf.es/comite.php>
Información y suscripciones:

DICAF, SL - C/Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA
Tel. 932.113.093 - e-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>