



Primer Curso a Distancia en Infectología Crítica

Tercera Cohorte-2007

Estrategias para el Diagnóstico y Tratamiento de las Infecciones En el Paciente Crítico

Fiebre en Pacientes

Inmunocomprometidos en UTI

Autor: Dr Leonardo Lourtau

Directores

Dra. Mariela Paz
*Miembro del CIC. Medica especialista en
Terapia Intensiva y Medicina Critica. Medica
Asociada de Terapia Intensiva del HIBA*

Dra. Monserrat Lloria
*Miembro del CIC. Médica de planta de la
Unidad de Terapia Intensiva de adultos.
Hospital Nacional Profesor Alejandro
Posadas*

Coordinación general

Dra. Rosa Reina
*Secretaria CIC. Jefa de Sala de UTI
Hospital San Martín, La Plata*

Tutores

Miriam Blanco
*Miembro del CIC. Bioquímica integrante del
Area Microbiología del LACYM del Htal
Italiano de La Plata*

Dr. Alberto Cremona
*Miembro del CIC. Médico de Staff de Servicio
de Terapia del Hospital Italiano de La Plata.
Médico Jefe de Servicio de Infectología del
Hospital Italiano de La Plata Miembro del
CIC*

Dra. Mercedes Esteban
*Miembro del CIC. Médica de planta de la
Unidad de Terapia Intensiva de adultos
Hospital Nacional Profesor Alejandro
Posadas. Miembro del CIC*

Dra. Candela Llerena
*Miembro del CIC. Medica especialista en
Terapia Intensiva y Medicina Critica Htal
Central de San Isidro, Servicio de Terapia
Intensiva/ Clinica del Parque*

Dr. Leonardo Lourtau:
Miembro del CIC. Medico Infectólogo

Dr. Juan J. Videla
*Presidente CIC. Médico de Planta División
Terapia Intensiva Hospital F. J. Muñiz.
Secretario Comité de Control de Infecciones
Hospital F. J. Muñiz*

Asesoramiento pedagógico

Lic. Lia Susana Telechea
*Diplomatura en Diseño y Gestión en
Educación a Distancia (U N S A M). Experta
en EaD*

Diseño y Gestión

Dr. Javier Desse
*Médico Especialista en Medicina Interna y
Enfermedades Infecciosas. Diplomatura en
Diseño y Gestión en Educación a Distancia
(U N S A M)*

Comité de informática

Dr. SergioGiannasi
Comité de Informatica de SATI

Dr. Néstor Raimondi
Comité de Informática de SATI

“El aprendizaje se presenta como un camino constante hacia la promoción humana en todos sus ámbitos y cuando aparece la demanda de capacitación permanente, la actualización de saberes y prácticas profesionales reconocemos una limitación fuertemente marcada por tiempos y distancias, para acercarse a centros especializados que brinden ofertas de actualización permanente, especializadas y de calidad”. Este es uno de los motivos más fuertes para iniciar este proceso

Aproximación a los pacientes con inmunocompromiso en la unidad de cuidados críticos

Objetivos

- Reconocer los pacientes con distinto grado de inmunocompromiso internados en UCI
- Reconocer las distintas patologías que pueden afectar a los sujetos con inmunocompromiso
- Diferenciar y valorar los distintos tipos y grados de compromiso inmunológico
- Conocer las infecciones asociadas a déficit específicos de la inmunidad
- Categorizar los cuadros infecciosos vinculados a inmunocompromiso a fin de poder definir el mejor sitio para el cuidado del paciente
- Conocer procesos no infecciosos que cursan con fiebre y requieren acciones diagnósticas y terapéuticas distintivas a fin de proveer el tratamiento más adecuado en cada caso
- Planificar la evaluación diagnóstica de pacientes graves, inmunocomprometidos y presumiblemente infectados, conociendo el rédito diagnóstico y los riesgos de los diferentes exámenes complementarios
- Realizar una aproximación al tratamiento de pacientes inmunocomprometidos con infección

Introducción

El número de personas con algún grado de inmunocompromiso que requieren internación y cuidados especiales se ha incrementado en los últimos años. Más allá de los estados fisiológicos, asociados a alteraciones de los mecanismos de defensa como la edad avanzada o el embarazo, existe un número creciente de personas que presentan deterioro inmunológico vinculado a patologías primarias o tratamientos de otras enfermedades. El desarrollo de la epidemia del Sida en nuestro país, ha puesto en evidencia estas cuestiones. Existe un elevado número de personas viviendo con VIH/Sida (PVVS), que progresan a enfermedad ya sea por desconocer su diagnóstico o por falta de adherencia o desarrollo de resistencia al tratamiento antiviral de alta eficacia. A su vez el conocimiento de los mecanismos asociados al rechazo de trasplante y los avances en la cirugía, posibilitaron que hoy gran cantidad de centros

en nuestro país posean programas de trasplantes de órgano sólido y de células hematológicas, en este punto el gran número de personas trasplantadas y la sobrevida lograda, hacen que una cantidad importante y creciente de sujetos con grados variables de inmunocompromiso pueda desarrollar infecciones graves que ameriten su ingreso a UCI. El uso de quimioterapias agresivas, inmunosupresores y agentes biológicos en el tratamiento de neoplasias y enfermedades que involucran en su patogenia la reacción inmune ha provocado que existan sujetos con inmunocompromiso profundo y prolongado en riesgo de desarrollar infecciones graves o formas inusuales de cuadros infecciosos y etiologías más comunes¹.

A lo anterior deben sumarse las personas con déficit inmunológico congénito que debido a la mejor comprensión y por los avances en el tratamiento presentan sobrevidas prolongadas.

Actualmente, la sobrevida de personas que presentan infecciones graves asociadas a inmunocompromiso a mejorado notablemente. Junto al mejor conocimiento de la patogenia y mejoras en el diagnóstico, la disponibilidad de nuevos y variados grupos de antimicrobianos, con mayor eficacia y menor toxicidad ha contribuido a disminuir la mortalidad en esta población.

El riesgo de desarrollo de infección responde siempre a una ecuación simple que considera la patogenicidad y el inóculo de un germen versus la oposición que puede generar el huésped a través de su sistema inmune. Más allá del posible juego que puede interrelacionar la patogenicidad y el inóculo (gérmenes con alta patogenicidad pueden producir infección o enfermedad aún con inóculos muy pequeños, por ejemplo *M tuberculosis*, mientras que otros gérmenes requieren inóculos masivos para desarrollar enfermedad); el déficit inmunológico posibilita que en sujetos con inmunocompromiso, aún gérmenes de escasa patogenicidad y sin inóculos importantes puedan producir infecciones graves y de curso potencialmente fatal.

El grupo de pacientes con inmunocompromiso es heterogéneo, ya que existen grados variables de inmunocompromiso y afectación de distintas funciones específicas del sistema inmune, incluyendo los déficits humorales (vinculados a los linfocitos B y la producción de inmunoglobulinas), los déficit celulares (tanto en la función adyuvante como citotóxica), la alteración en la función de los fagocitos, la alteración de las barreras naturales, etc, aunque siempre debemos tener en cuenta que la mayoría de las veces los pacientes presentan déficit combinados.

Otra particularidad de los pacientes con inmunocompromiso es el escaso rendimiento diagnóstico de los métodos indirectos. Las serologías en general tienen rendimientos diagnósticos muy variables en este grupo de pacientes. Por el contrario, los métodos directos como los cultivos o exámenes directos (extendidos, frotis, escarificaciones,

etc.), la detección de antígenos o material genético tienen particular aplicación en estos pacientes, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento². Incluso, su utilidad ha sido demostrada en el caso de CMV como seguimiento para la indicación de tratamiento preventivo en pacientes con trasplante de médula ósea y órganos sólidos³. Otra particularidad importante de este grupo de pacientes, está relacionada a la posibilidad de presentar concomitantemente varias enfermedades que pueden ser responsables del cuadro clínico. No solo debe tenerse en cuenta la posibilidad de coexistencia de agentes infecciosos, sino que debe considerarse la progresión de la enfermedad de base y los posibles efectos de los tratamientos recibidos, incluyendo las lesiones por lisis tumoral, insuficiencia cardíaca y lesiones por terapia radiante entre muchas otras. Debido a estas consideraciones, el diagnóstico agresivo, tanto por medio de imágenes y otros métodos no invasivos como mediante la obtención de tejidos para anatomía patológica y cultivos es de vital importancia y ha demostrado mejorar la sobrevida. Otra consideración importante, es la necesidad de terapia antimicrobiana precoz, iniciada en base a los datos preliminares disponibles (y a veces sin más datos que el examen clínico). Es de máxima importancia que los gérmenes que producen la infección se hallen cubiertos con el esquema inicial, de esta manera, los esquemas de amplio espectro son de elección, ajustándolos a medida que se dispone de resultados microbiológicos o diagnósticos alternativos⁴. En algunos casos, puede reducirse transitoriamente o tratarse el inmunocompromiso, para algunos tipos de infecciones, esta aproximación al manejo, junto con las otras estrategias puede generar mejoras en la sobrevida inmediata. Siempre, al evaluar un paciente inmunocomprometido, debemos considerar las causas comunes que pueden producir la sintomatología, las cuales (sobre todo las de origen infeccioso) son más comunes, las causas oportunistas, que son exclusivas de este grupo de pacientes y las causas no infecciosas.

En el presente capítulo, abordaremos las infecciones vinculadas a inmunocompromiso teniendo en cuenta dos elementos, el tipo de inmunocompromiso que afecta al huésped y el órgano o sistema involucrado en el proceso patológico.



Puede sostenerse la idea de unidad etiológica en este grupo de pacientes en la unidad de cuidados críticos?

Epidemiología de los pacientes con inmunocompromiso

Como se dijo anteriormente, los pacientes con inmunocompromiso constituyen un grupo heterogéneo.

Las distintas afectaciones del sistema inmune, se asocian a cuadros y patógenos específicos.

Debemos considerar los siguientes factores epidemiológicos:

- **Tipo de enfermedad de base y el tratamiento recibido**
- **Relación temporal con la enfermedad y el tratamiento**
- **Internación reciente**
- **Ambulatorio**
- **Convivientes**
- **Tratamiento antibiótico profiláctico previo, antecedentes de vacunación**
- **Comprensión del defecto inmunológico**
- **Velocidad de progresión de la enfermedad**

La posibilidad de gérmenes resistentes en los aislamientos de personas con inmunocompromiso son más frecuentes que en la población general. Esto es debido en parte al mayor uso de antimicrobianos y profilaxis, esto acrecienta la posibilidad de fallo en la selección del esquema inicial que como se discutió anteriormente se asocia a incremento de la mortalidad.

Estas consideraciones junto con los hallazgos en los estudios y la evolución de los mismos (por ejemplo cambio en los patrones de las imágenes radiológicas), nos permiten categorizar los estudios invasivos y jerarquizar la información que esperamos poder obtener de ellos.

Infecciones en pacientes con inmunocompromiso e infiltrados pulmonares

La afectación pulmonar es muy frecuente en pacientes con inmunocompromiso. Cuando el foco puede identificarse, el compromiso pulmonar es la infección focalizada en este grupo de pacientes. La mortalidad es tan alta como del 50 % y puede alcanzar más del 90 % en pacientes que requieren intubación endotraqueal y ventilación mecánica^{5,6}. El espectro de gérmenes asociados a infiltrados pulmonares, es amplio, la identificación del agente causal, requiere usualmente un manejo diagnóstico agresivo, frecuentemente con estudios invasivos, a fin de una vez identificado el germen, poder reducir el espectro antimicrobiano del tratamiento, evitando la toxicidad asociada a el uso de múltiples antiinfecciosos que se requieren para poder cubrir el

espectro completo en estos casos⁷.

Existen premisas importantes en el manejo de inmunocomprometidos con afectación respiratoria:

- **Algunos pacientes pueden no evidenciar alteraciones radiológicas iniciales. Con la evolución y la recuperación de la inmunidad, particularmente aumento del número de neutrófilos, pueden aparecer los infiltrados y hacerse más florida la clínica.**
- **Por lo anterior, aún infiltrados pequeños, poco representativos en otro contexto, deben ser investigados minuciosamente.**
- **El uso de la tomografía computada (TC) ofrece mayor sensibilidad y es útil en el seguimiento de los pacientes. Todo paciente con inmunocompromiso y alteraciones respiratorias, que no tiene diagnóstico debe ser sometido a la TC de tórax.**
- **Dada la morbilidad asociada a los procedimientos diagnósticos invasivos en estos pacientes, todas las muestras deben ser valoradas, y una vez obtenidas procesadas adecuadamente a fin de obtener directos, cultivos, anatomía patológica (incluyendo tinciones especiales, inmunofluorescencia etc) y diagnóstico molecular que abarque el mayor número alcanzable de los posibles patógenos.**
- **Todo paciente debe ser evaluado en el contexto epidemiológico y sin perder la perspectiva de la enfermedad de base y el tratamiento. Algunas enfermedades o toxicidades pueden mimetizar procesos infecciosos.**
- **Siempre debe considerarse la evolutividad del proceso, en algunos casos el seguimiento radiológico, sobre todo a través de la TC, puede cambiar el pronóstico del paciente.**
- **La posibilidad de la coexistencia de distintos patógenos en forma concomitante o secuencial**

Hechas estas consideraciones, debemos una vez más comprender que los mecanismos inflamatorios, se encuentran alterados, haciendo que las manifestaciones de la enfermedad se presenten con el cuadro avanzado y con gérmenes que ya se han multiplicado e invadido los tejidos del huésped. La escasez de respuesta del huésped determina menor producción de esputo, la tos en estos paciente suele ser escasamente productiva o hemoptoica (por el compromiso hematológico concomitante), la cavitación es rara y la incidencia de derrame pleural exudativo es baja.

Los defectos de la inmunidad con mayor impacto son la granulocitopenia severa y

prolongada, junto con el uso de corticoides a dosis elevadas y la enfermedad avanzada por HIV/Sida. En los pacientes que presentan fiebre con infiltrados pulmonares, entre el 75 y el 95 % de los episodios son infecciosos. Los cuadros no infecciosos se observan con frecuencia algo mayor en los pacientes con neoplasias sólidas o trasplante. En los sujetos inmunocomprometidos ambulatorios, los patógenos más usuales en general son los mismos que producen enfermedad en inmunocompetentes, incluyendo neumococo, *Haemophilus* y los virus respiratorios comunes con influenza ocupando el primer lugar.

La infección pulmonar comienza habitualmente con la alteración de las moléculas de adhesión presentes en la vía aérea superior, particularmente la alteración de la fibronectina con su disminución o desaparición, lo que determina la adherencia de flora patógena, particularmente bacilos gram negativos a la nasofaringe. A esto le sigue la aspiración, puede o no ser microscópica, lo cual determina el acceso al alveolo de los patógenos. En algunos casos, la llegada masiva de gérmenes directamente desde el exterior puede ser suficiente para desencadenar la neumonía. En pacientes con alta prevalencia de infección bacteriémica, no podemos descartar esta vía como la de llegada de los gérmenes al pulmón; en estos casos, el compromiso es multifocal con frecuencia periférico y no sigue el patrón de la segmentación broncopulmonar, *Aspergillus* y *P aeruginosa* entre otros microorganismos pueden con frecuencia presentar este patrón hematógeno.

Como ya dijimos, la epidemiología tiene importancia vital, si la infección fue adquirida en la comunidad, debemos considerar los viajes, los contactos, la estacionalidad de algunas virosis, y los antecedentes de vacunación. Existen patógenos que pueden producir manifestaciones clínicas muchos años después de la infección, vinculado a la aparición o exacerbación del compromiso inmunológico. Tuberculosis y *Strongyloides stercoralis* son ejemplos de estos patógenos^{8,9}.

Los cuadros virales, revisten importancia particular en los pacientes con trasplantes (especialmente médula ósea). Los virus respiratorios más comunes en esta población son influenza, parainfluenza, virus sincicial respiratorio y adenovirus. El 58 % de las infecciones por estos virus se complica con neumonía aguda, causada por progresión de la infección viral o sobreinfección bacteriana. La mortalidad de estas neumonías en algunas series de pacientes con trasplante de médula ósea fue superior al 50 %.

En el contexto hospitalario, los bacilos gram negativos junto con aspergillus van a la cabeza.

El diagnóstico rápido, con el tratamiento temprano eficaz es la mejor estrategia para reducir la mortalidad en estos pacientes. Las técnicas de diagnóstico invasivo en pulmón junto con su correcta interpretación son de suma utilidad en el grupo de

pacientes del cual nos estamos ocupando. Ante la sospecha de etiología no bacteriana, rápidamente debe pensarse en métodos invasivos para el diagnóstico etiológico¹⁰.

La presencia de patrones histopatológicos específicos, puede aportar diagnóstico rápido. Además, existe la posibilidad de identificar el germen en el examen directo, cultivo o análisis moleculares.

Los patrones observados en el tejido pulmonar los podemos agrupar de la siguiente forma:

1. **Neumonía aguda no necrotizante:** Es el patrón habitual de la neumonía aguda, el compromiso es del espacio alveolar, sin destrucción de la pared del alveolo, la biopsia se requiere rara vez ya que el tratamiento con antibióticos en general es adecuado. Neumococo suele dar este patrón histológico.
2. **Neumonía necrotizante aguda:** produce inflamación alveolar y destrucción de la pared, *S aureus*, bacilos gram negativos como *P aeruginosa* y *Aspergillus*, *Candida*, *Nocardia* y *Legionella* entre otros comúnmente dan este patrón. Puede observarse tanto en infecciones que ingresan por vía aérea como en las hematógenas. Las infecciones por CMV (pueden observarse células con inclusión citomegálica) y adenovirus dan este patrón al producir compromiso endotelial severo que compromete la circulación y favorece la obstrucción vascular; la inmunofluorescencia, el cultivo viral y la PCR son los elementos diagnósticos de mayor utilidad.
3. **Daño alveolar difuso:** Este es el patrón que se observa en la injuria pulmonar y el distres respiratorio del adulto. Se caracteriza por el daño endotelial y del epitelio alveolar. Los virus, Influenza en particular generan este patrón aunque puede observarse con adenovirus, virus sincicial respiratorio y Citomegalovirus
4. **Daño alveolar difuso con exudado eosinofílico espumoso:** El patrón histológico es similar al anterior, se agrega la acumulación de líquido proteináceo alveolar. La neumonía por *P jiroveci* típicamente produce este cuadro. Los organismos pueden ser demostrados en el espacio alveolar con las tinciones adecuadas aunque el número de gérmenes es bajo en los cuadros no vinculados al sida. En los pacientes con PCP sin Sida es infrecuente observar bullas o compromiso por *P jiroveci* extrapulmonar.
5. **Neumonitis granulomatosa:** se caracteriza por la formación de granulomas con células epitelioides. Su formación depende de la reserva inmunológica del huésped. M tuberculosis, *C neoformans*, *C immitis* y *H capsulatum* pueden en huéspedes con inmunidad celular aún funcionando, producir esta lesión.
6. **Bronquiolitis Obliterante-Neumonía Organizada:** Esta es una vía final

común de muchas enfermedades pulmonares, por lo que nos ofrece poca ayuda diagnóstica. En general en este estadio histológico, el agente etiológico ya no puede ser demostrado. La extensión de la fibrosis tiene valor pronóstico.

En cuanto a los patrones radiológicos, debemos tener en cuenta distintos elementos:

1. Tiempo de aparición de los infiltrados, velocidad de progresión y resolución.
2. Distribución: Los infiltrados pueden ser
 - a. Focales
 - b. Multifocal
 - c. Difuso
3. Tipo de infiltrado pulmonar
 - a. Consolidación: se caracteriza por el reemplazo del espacio alveolar, en la radiografía se observa una opacidad definida, en general con broncograma aéreo.
 - b. Intersticial: traduce el engrosamiento septal y perivascular, generalmente se prolonga siguiendo el árbol bronquial y vascular.
 - c. Nodular, según el tamaño de los nódulos, las consideraciones etiológicas varían:
 - i. Miliar, son nódulos de menos de 3 mm
 - ii. Sublobular, nódulos de 4 a 8 mm, en general se trata de consolidaciones incipientes.
 - iii. Lobular, son nódulos más grandes, entre 10 y 15 mm, vinculables a neoplasias y hongos, particularmente aspergillus¹¹.
 - iv. Macronódulos, mayores de 15 mm, al igual que en el caso anterior, son expresión de patología fúngica, nocardia o neoplásica.
4. Aparición de otros signos:
 - a. Derrame pleural
 - b. Derrame pericárdico
 - c. Linfadenopatías
 - d. Cavitación
 - e. Presencia de halo perilesional (generalmente en infecciones por aspergillus que comprometen los vasos sanguíneos)

La relación temporal y el patrón de infiltrados pueden resultar orientativos en el diagnóstico etiológico (figura 1).

Aunque la radiografía simple de tórax continúa siendo la principal herramienta diagnóstica, el uso de tomografía computada (TC) en la evaluación de pacientes

inmunocomprometidos con posible enfermedad pulmonar, se asocia a mayor chance de sobrevida en el caso de infecciones oportunistas. La sensibilidad y la especificidad de la TC hacen que su análisis de costo efectividad sea favorable. El uso de TC o Resonancia Magnética Nuclear parece ser comparable o aunque la TC podría ser mejor en definir las imágenes con cavitación¹².

Existen situaciones clínicas en las que difícilmente podamos obviar la utilización de la TC¹³:

1. Pacientes con neutropenia severa, con radiografía de tórax inespecífica o normal. En estos pacientes la posibilidad de diagnosticar infección pulmonar, lo que posibilita procedimientos diagnósticos es alta con el consecuente tratamiento específico.
2. En el diagnóstico temprano de procesos pulmonares en pacientes con inmunocompromiso secundario a trasplante de órganos u otras causas medicamentosas.
3. En pacientes con HIV, en los que se sospeche patología pulmonar y Rx de tórax inespecífica o normal. Sirve para confirmar o descartar el diagnóstico.
4. Definir el tipo y localización en el caso de requerir diagnóstico invasivo. Como guía en la realización de punción guiada.
5. La información obtenida con la TC puede, al definir mejor las imágenes restringir las posibilidades diagnósticas (por ejemplo al mostrar signos con mayor especificidad que los que pueden observarse en la radiografía simple)

En personas con VIH/Sida, la presencia de fiebre e infiltrados pulmonares, en nuestro país nos obliga a descartar tuberculosis (hasta tanto podamos excluirla es necesario el aislamiento respiratorio de los enfermos). Junto con tuberculosis, particularmente en cuadros agudos, de evolución menor a una semana, las neumonías bacterianas, cuyo agente más común continúa siendo neumococo y en aquellos con evolución subaguda, sin profilaxis para P jiroveci, la neumonía por PCP se observa comúnmente asociada a hipoxemia y elevación de la LDH plasmática. El lavado broncoalveolar, confirma PCP con sensibilidad superior al 90 % y esta indicado en los pacientes con sospecha de TBC en los cuales el diagnóstico no invasivo no fue exitoso. Aún en pacientes con diagnóstico alternativo, la coexistencia de patologías es común. Estos pacientes en general presentan mejoría inicial aunque sin resolución total del cuadro y luego con empeoramiento y progresión. La patología neoplásica, ocupa un lugar importante, particularmente, linfomas, sarcoma de Kaposi, y en reportes recientes el incremento en la posibilidad de desarrollar neoplasia primaria del pulmón. Otros eventos oportunistas son menos frecuentes, algunas veces la clave diagnóstica se

halla en la afectación sistémica que permite rescatar el agente etiológico en escarificaciones o biopsias de piel, hemocultivos o exámenes directos o cultivos de otros sitios corporales (LCR, biopsia hepática etc.) hongos como criptococo, histoplasma o aspergillus pertenecen a este último grupo.



¿Si tiene que jerarquizar los exámenes o test diagnósticos, cuáles considera los más importantes al decidir realizar o no de un procedimiento diagnóstico invasivo?

Diagnóstico

Independientemente de la etiología (bacteriana, micótica, viral o no infecciosa), existe evidencia a partir de múltiples estudios, del beneficio del diagnóstico temprano en los pacientes inmunocomprometidos, febriles, con infiltrados pulmonares, que posibilita el inicio precoz de tratamiento específico.

La detección de anticuerpos tiene utilidad para conocer la exposición previa a patógenos con chance de reactivarse, como la enfermedad de Chagas-Mazza, el virus de Ebstein Barr o la toxoplasmosis. También es útil para conocer la susceptibilidad a infección y la necesidad de tratamiento profiláctico en CMV o la alta chance de afectación visceral luego de la exposición a HVZ en sujetos inmunocomprometidos sin infección previa.

Por otro la detección de antígenos es de gran importancia, existen técnicas útiles para el diagnóstico de criptococosis (látex), citomegalovirus (pp65), legionella, histoplasma (aunque su uso no está fácilmente disponible) etc. Las técnicas de biología molecular aplicadas racionalmente y en laboratorios confiables, son de gran valor. Como ejemplo, apoyan el diagnóstico de TBC (PCR) reduciendo el tiempo necesario para la confirmación a través del cultivo.

Existen numerosas técnicas para obtener especímenes respiratorios. El esputo, cuando es significativo (< 10 células epiteliales y > de 25 leucocitos por campo de poco aumento), puede ser útil para el diagnóstico de neumonía bacteriana o infecciones fúngicas, en pacientes con neutropenia la utilidad es limitada por la escasa producción de esputo en estos pacientes. En el caso de tuberculosis, si bien la sensibilidad es baja, la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes evita realizar procedimientos invasivos o más complejos. El esputo inducido en pacientes con HIV es de utilidad en el diagnóstico de PCP, debe ser realizado en condiciones de bioseguridad, el rendimiento es superior al 60 % cuando quien toma la muestra y el microbiólogo están entrenados y la muestra se procesa con tinción de Giemsa; si se

utilizan técnicas de inmunofluorescencia, la sensibilidad puede trepar hasta el 90 %. En pacientes con inmunocompromiso de otras causas, el rendimiento diagnóstico para PCP del esputo inducido no alcanza el 25 %. Cuando el esputo inducido se aplica a otras patologías, los resultados son muy dispares.

Cuando los hallazgos clínicos, radiológicos y los métodos no invasivos no nos otorgan seguridad suficiente en el diagnóstico etiológico, o sospechamos patología no infecciosa o la evolución del paciente no es la esperada, debemos realizar un procedimiento diagnóstico invasivo. La elección del procedimiento depende de varias consideraciones, entre las que se encuentran la disponibilidad y experiencia con las distintas técnicas en nuestro ámbito, la localización del proceso pulmonar, la severidad de la enfermedad y su velocidad de progresión. En pacientes con enfermedad muy severa, hipoxemia o rápida progresión, debemos utilizar el procedimiento de máxima, la biopsia pulmonar a cielo abierto, con el soporte de cuidados críticos adecuado, si la condición diagnosticada es tratable, es asombrosa la buena tolerancia que este procedimiento posee. Recientemente el uso creciente de video toracoscopia ha reemplazado a la biopsia a cielo abierto en algunos centros.

Las técnicas broncoscópicas son rutinarias y de baja tasa de complicaciones en los centros con experiencia¹⁴, aún así debemos considerar que luego del lavado broncoalveolar (BAL), la saturación de O₂ caerá al menos un 5 %, por otro parte el uso de anestésicos locales puede alterar la deglución y favorecer la aspiración particularmente en sujetos añosos. El uso de anestésicos puede alterar los resultados inhibiendo el crecimiento bacteriano o producir contaminación. En los pacientes con enfermedad pulmonar difusa, los métodos broncoscópicos son de elección^{13,15}, el BAL tiene alta sensibilidad para el diagnóstico de PCP tanto en sujetos con HIV como con inmunocompromiso de otras causas y también es alto el rédito en la hemorragia pulmonar¹⁶. En algunos casos, ante la primer fibrobroncoscopia no diagnóstica, la repetición de la misma y el BAL pueden arrojar resultados positivos¹⁷.

La biopsia pulmonar transbronquial, tiene rendimiento ante la sospecha de CMV en trasplantados pulmonares (en otras causas de inmunocompromiso el rendimiento para diagnosticar neumonitis por CMV es muy bajo); el procedimiento es particularmente útil en el diagnóstico del rechazo de trasplante, los infiltrados leucémicos, la injuria por radiación o drogas y algunas neumonitis virales difusas. La aspiración con aguja tiene rédito en las neoplasias. Si bien la posibilidad de neumotórax existe y su incidencia varía en las distintas series, si se realiza el seguimiento correcto, se diagnostica el neumotórax tempranamente y se coloca un tubo pleural (en general debe ser dejado 48-72 hs) el procedimiento es bien tolerado y con muy baja mortalidad¹⁸. Aún en este grupo de pacientes de alto riesgo, en los últimos años, con el diagnóstico temprano de

la reactivación del CMV, basado en la detección de pp65, la neumonitis por CMV se observa con mucha menor frecuencia. Los pacientes con mayor incidencia continúan siendo los trasplantados, particularmente aquellos con trasplante de médula ósea. El diagnóstico de neumonitis por CMV exige contar con anatomía patológica que demuestre células con inclusión citomegálica e inflamación. Otra infección viral frecuente en este grupo de pacientes la produce el virus sincicial respiratorio, el patrón habitualmente es de compromiso intersticial con distribución peribroncovascular, aunque pueden presentar también compromiso alveolar¹⁹.

El uso de cepillo envainado no está muy difundido en nuestro medio por su costo.

Las lesiones pequeñas, periféricas, son mejor diagnosticadas con el uso de la punción pulmonar percutánea guiada por TC. El procedimiento puede ser realizado con aguja fina, para la obtención de material para microbiología y citología o con agujas más gruesas para obtener material de biopsia para el examen histológico y cultivos. La punción con aguja fina tiene muy buen rédito para el diagnóstico de micosis, TBC, nocardiosis, abscesos y lesiones neoplásicas. Las complicaciones incluyen hemoptisis y hemorragia pulmonar localizada. Con el uso de agujas finas (22 G) y si las plaquetas son mayores de $75.000/\text{mm}^3$, el riesgo de hemoptisis es del 1 %. En el seguimiento con TC hasta el 40 % de los pacientes presentan neumotórax, a un tercio de estos es necesario colocarles un drenaje pleural (particularmente en sujetos con enfisema).

La biopsia de pulmón a cielo abierto continúa siendo el procedimiento de mayor rédito en pacientes inmunocomprometidos, febriles con neumonitis. Es la indicación en pacientes severamente enfermos, con rápida progresión, hipoxémicos o en aquellos que otros procedimientos no han sido redituables. La posibilidad de falsos negativos en la biopsia de pulmón es cercana al 5 %, relacionada a mal manejo de las muestras o a errores en la zona de biopsia. El rédito es superior al 80 %. En pacientes con linfoma de Hodgkin, trasplantados o inmunosuprimidos por otras causas, cuya enfermedad de base no condiciona un pronóstico ominoso en el corto plazo la biopsia de pulmón provee información que en general produce cambios en la terapéutica y mejora la sobrevida de los pacientes. El procedimiento raramente está indicado en sujetos con Sida o leucemia previa a la terapia y está contraindicado en pacientes con diátesis hemorrágica no corregible o con deterioro grave de la función pulmonar que determine que el procedimiento no sea tolerado.

En cuanto a la epidemiología, los pacientes con infiltrados pulmonares que no han estado internados recientemente, tienen posibilidades de desarrollar infecciones por gérmenes comunes como neumococo. En particular este grupo de pacientes, tiene alta prevalencia de infección progresiva por virus respiratorios, incluyendo citomegalovirus.

En pacientes internados o con antecedentes de internaciones recientes, es común la afectación pulmonar secundaria a la diseminación hematógena. El desarrollo de infecciones fúngicas y bacterianas por bacilos gram negativos, es común en pacientes con neutropenia y se encuentran vinculadas a procedimientos invasivos como catéteres o presencia de mucositis vinculada a la quimioterapia.



¿Jerarquiza la serología en este grupo de pacientes?, ¿Cree que los test de diagnóstico molecular podrían ser adecuados como aproximación diagnóstica?

Tratamiento

En cuanto al tratamiento de estas condiciones, debe estar dirigido a los gérmenes específicos. Más allá de la aproximación inicial y antibioticoterapia empírica ante la sospecha de neumonía bacteriana. En pacientes con progresión del cuadro y signos sugestivos en la tomografía a los circunstancialmente no se les puede realizar un método diagnóstico invasivo o a espera de los resultados, se debe comenzar tratamiento antifúngico con cobertura para aspergillus^{5,13,20}, en estos pacientes puede ser orientativo la utilización de otras metodologías diagnósticas que incluyan la detección de galactomananos del hongo o PCR.

Manifestaciones cutáneas en sujetos con inmunocompromiso

La piel, al ser un órgano visible y accesible constituye una aproximación ineludible al paciente con fiebre e inmunocompromiso. Los mecanismos de defensa e inmunidad con asiento en el tegumento con frecuencia presentan compromiso asociado a otros factores de inmunodepresión en estos pacientes.

Casi la tercera parte de las infecciones en este grupo afectan la piel. Factores que vulneran la barrera tegumentaria como la colocación de catéteres, la humedad en sitios de curaciones, las heridas quirúrgicas o las quemaduras, junto con la alteración de la flora cutánea que surge del uso extenso de antimicrobianos favorecen las infecciones tegumentarias.

Las infecciones cutáneas, de acuerdo a su etiología se pueden clasificar en los siguientes grupos:

- a) Infecciones por gérmenes que comúnmente afectan la piel en personas con inmunidad normal. En este grupo de pacientes las manifestaciones de la infección pueden ser más graves.
- b) Infecciones por gérmenes que comúnmente producen infecciones localizadas, pero con el inmunocompromiso se generalizan o aparecen como inusualmente

- diseminadas, pueden ser invasivas o progresar poniendo en riesgo la vida.
- c) Infecciones producidas por verdaderos patógenos oportunistas, que en casos sin inmunocompromiso no constituyen riesgo.
 - d) Manifestaciones cutáneas de infecciones profundas. En general la afectación es por contigüidad o por vía hematógena

Las infecciones producidas por gérmenes comunes de la piel, como las celulitis, responden habitualmente al tratamiento con antibióticos. En caso que la respuesta no sea adecuada, debe considerarse la posible presencia de gérmenes asociados al inmunocompromiso o resistencia. En todos los casos, se debe insistir con la toma de muestra para cultivos, junto con la realización de biopsia para anatomía patológica y cultivos. En los pacientes con neutropenia crítica, el único signo que evidencia el compromiso cutáneo puede ser el dolor local, faltando los signos clásicos de inflamación.

Las infecciones que se comportan como oportunistas, produciendo diseminación cutánea inusual, incluyen cuadros virales, fundamentalmente por herpesvirus (sobre todo Herpes Simplex I-II y Herpes Varicela Zoster), poxvirus y papiloma virus humano. Los hongos, que comúnmente presentan infecciones localizadas como los dermatofitos, en pacientes con inmunocompromiso pueden generar lesiones que requieren tratamiento sistémico con azólicos o terbinafina. En algunos casos, asociado a inmunodeficiencia profunda y combinada, es posible que cuadros producidos por dermatofitos evolucionen con compromiso sistémico.

Entre las infecciones oportunistas, podemos encontrar aquellas de etiología bacteriana, como las producidas por *P. aeruginosa*, que incluyen el ectima gangrenoso, caracterizado por úlceras dolorosas, en general en sitios con humedad como la axila o la región perianal, micobacterias no tuberculosis, en general con presencia ambiental y de baja patogenicidad aunque en estos pacientes pueden causar cuadros progresivos y mortales, difíciles de tratar y curar. Las infecciones fúngicas por aspergillus, fusarium y hongos del grupo de los zigomicetos (*Rhizopus*), pueden comenzar en lesiones cutáneas, luego invadir los vasos sanguíneos y progresar localmente o producir infecciones sistémicas.

Las manifestaciones cutáneas, pueden constituir el primer signo de una enfermedad sistémica, apareciendo aún previo al desarrollo del cuadro febril. Entre las etiologías podemos considerar, *P. aeruginosa* en este caso, se caracteriza por lesiones nodulares y ulceradas, en general en enfermos con neutopenia profunda secundaria al tratamiento de neoplasias sanguíneas.

Las micosis profundas, sobre todo las formas subagudas que se observan en

pacientes con inmunosupresión afectan con frecuencia la piel.

Es común en pacientes con infección por VIH/Sida, observar lesiones secundarias a la afectación diseminada por Histoplasma o Criptococo. Esas lesiones habitadas por microorganismos (habitualmente ulceradas en histoplasma y moluscoides en criptococosis), proveen fácilmente el diagnóstico de la enfermedad del paciente haciendo posible la visualización del hongo en el examen con tinción Giemsa de la escarificación de la lesión. La nocardiosis, la angiomasosis bacilar y las reagudizaciones de la Enfermedad de Chagas-Mazza (particularmente en pacientes trasplantados) tienen, manifestaciones cutáneas. La sífilis, puede adquirir en estos pacientes lesiones aún más variadas que las que la caracterizan, los cuadros de evolución maligna se presentan con lesiones en piel progresivas, fiebre y severo compromiso del estado general. El fondo oscuro y las pruebas serológicas nos posibilitan el diagnóstico.

El Paciente Neutropenico Febril.

Desde un punto de vista práctico, podemos definir la **neutropenia como el recuento inferior a 500 células/mm³**. Si bien el recuento de neutrófilos es normalmente más elevado, el riesgo de infección se incrementa significativamente cuando los valores se encuentran por debajo de ese número. **Neutropenia crítica**, se define como un recuento de neutrófilos inferior a 100/mm³, y es este grupo de enfermos el que mayor riesgo tiene de infección. Debemos tener en cuenta que más allá del recuento absoluto de neutrófilos, la duración de la neutropenia tiene especial relevancia en el riesgo de desarrollar infección y en la epidemiología de los gérmenes causantes de la misma.

Para considerar que un paciente neutropénico se encuentra febril definimos arbitrariamente que temperaturas superiores a 38.3°C en registro únicos o de 38°C sostenidas por al menos una hora son relevantes.

Epidemiología y Susceptibilidad a Infecciones

El uso de quimioterapia combinada, afecta la función de los neutrófilos y su número, pero a su vez produce caída en la cantidad linfocitos, afectación de la barrera mucosa y alteraciones en piel.

Los pacientes con recuentos de neutrófilos menores a 100 y con neutropenias prolongadas (más allá de los 10 días de duración), los que recibieron quimioterapia por neoplasias de origen hematológico y aquellos con trasplante de médula ósea son los que mayor riesgo de infección presentan.

Otros factores importantes son la velocidad de caída de los neutrófilos. El desarrollo de mucositis en las vías superiores se asocia a riesgo de infección por cocos positivos

(estreptococos) y las neutropenias más prolongadas se asocian a infecciones fúngicas.

Entre otros factores de pronóstico se encuentran el control o no de la enfermedad de base, la edad y el estado clínico previo. En pacientes con neoplasia hematológica, la incidencia de neutropenia febril es mayor que en aquellos con tratamiento quimioterápico por tumores sólidos. En estudios recientes, en pacientes con fiebre y neutropenia, la infección es responsable de más del 60 % de los episodios, el 23 % corresponden a cuadros no infecciosos (mayoritariamente fiebre por neoplasia y post procedimientos invasivos) y hasta el 10 % no alcanzan diagnóstico. Entre los episodios infecciosos, la infección respiratoria es la más prevalente²¹.

Inicialmente, la documentación microbiológica de las infecciones en neutropénicos mostraba un predominio de bacilos gram negativos, en la década del 80, esa prevalencia varió ubicando a los gram positivos con frecuencia creciente en las infecciones con documentación en los cultivos. En los últimos años, sin embargo, la frecuencia de aislamientos de bacilos gram negativos ha ido en aumento en la mayoría de las series^{22,23}.

El uso de profilaxis antibiótica puede modificar la epidemiología. Según los esquemas que se utilicen, la prevalencia de gram positivos aumenta al igual que la resistencia de los bacilos negativos y a antifúngicos. La profilaxis, disminuye el riesgo de infección y la hospitalización pero no hay datos consistentes que se asocien a disminución de la mortalidad, de todas maneras en la actualidad, el uso de profilaxis antibiótica en pacientes con neutropenias prolongadas se utiliza en muchos centros y tiene impacto epidemiológico y en la selección del antimicrobiano ante la aparición de fiebre.

Características de los pacientes con fiebre y neutropenia

El uso de quimioterapias agresivas, los avances en el manejo de la terapia intravascular, la comprensión de las enfermedades oncológicas, las medidas de sostén y el desarrollo de los trasplantes de médula ósea en pacientes con enfermedades oncohematológicas ha mejorado la sobrevida de pacientes con neoplasias. En este contexto asistimos a un número creciente de personas con neutropenia inducida por drogas, cuya duración se incrementa. El manejo de los eventos infecciosos y la toxicidad por drogas en esta población tiene un importante impacto en mantener ese beneficio logrado en la sobrevida.

En estos pacientes, el uso de factores estimulantes de colonias de los granulocitos (filgrastim), en forma profiláctica (es decir antes de la caída de los neutrófilos), se asocia a descenso del desarrollo de episodios infecciosos. El desarrollo de menos episodios febriles, redundando en un cumplimiento mayor de los esquemas de

quimioterapia y un tratamiento más adecuado de la enfermedad oncológica de base²⁴, algunos trabajos proponen el uso de factores estimulantes de colonias profilácticos en pacientes con riesgo estadístico mayor al 20 % de desarrollar fiebre en el episodio de neutropenia²⁵.

Evaluación clínica del paciente

La evaluación clínica de los pacientes neutropénicos debe ser llevada a cabo en forma diaria. Es importante limitar la invasividad de las maniobras a fin de no contribuir a la aparición de bacteriemias. El examen físico, debe incluir la cavidad bucal y las fosas nasales, buscando la presencia de dolor localizado y prestando atención a lesiones de mucositis que a veces pueden ser extensas y provocar cuadros infecciosos invasivos; interrogar sobre síntomas de disfagia o dolor al tragar, examinando el abdomen y visualizando la región perineal con especial atención la presencia de abscesos o colecciones perianales.

El cuadro abdominal potencialmente grave más frecuente es la colitis neutropénica, se observa en pacientes con quimioterapia que induce extensa mucositis. Clínicamente es frecuente la presencia de dolor abdominal focalizado predominantemente en el flanco y fosa iliaca derecha, distensión abdominal, diarrea sanguinolenta, acompañada de náuseas y vómitos. La tomografía computada descarta otros procesos y muestra edema de la pared intestinal eventualmente con escasa cantidad de líquido libre. El manejo conservador no quirúrgico es de elección en los pacientes que no presentan complicaciones perforativas, sangrado persistente luego de corregir las plaquetas obstrucción o deterioro clínico progresivo²⁶. El cuadro aún con manejo adecuado puede tener una alta mortalidad, ascendiendo al 45 %²⁷.

En pacientes neutropénicos, en los que se comienza a observar la recuperación de fagocitos, la aparición de dolor abdominal, localizado en hipocondrio derecho, sugiere el desarrollo de candidiasis hepatoesplénica, los hallazgos de la TC y la resonancia nuclear magnética (RNM), apoyan fuertemente el diagnóstico al informar múltiples lesiones pequeñas hipodensas o hipointensas en hígado y bazo.

Cuando el foco es urinario, la expresión en el sedimento suele ser mínima, sin presencia de leucocitos en la orina.

Así, puede estar ausente la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo en los casos de meningitis, en pacientes que tienen puerta de entrada como los que recibieron quimioterapia intratecal, el cultivo es lo único que define el cuadro.

La misma escasez de síntomas y poca representatividad inflamatoria se ve en el foco respiratorio, donde aún en neumonía puede no observarse infiltrado radiológico y la presencia de leucocitos en el esputo se ve en un pequeño porcentaje de los pacientes.



Es importante en la evaluación clínica investigar cualquier signo o síntoma, particularmente dolor. Puede constituir el único hallazgo vinculado a la alteración profunda de los mecanismos de la inflamación por la escasez de fagocitos.

Tratamiento

No todos los pacientes con neutropenia y fiebre poseen el mismo riesgo, al igual que en otros pacientes debemos categorizarlo por los hallazgos clínicos y de laboratorio, y en este caso es particularmente importante la historia previa, que incluye la enfermedad de base, el tratamiento recibido, los episodios previos de infección en neutropenias anteriores, la duración estimada de la granulocitopenia. Existen predictores de bajo riesgo de complicaciones y mortalidad en pacientes neutropénicos, aquí nos ocuparemos de los que presentan enfermedad más severa

En la figura 2, se muestran los esquemas antibióticos iniciales para pacientes con neutropenia de bajo y alto riesgo^{21,28,29}. La elección de monoterapia o tratamiento combinado para la cobertura de bacilos gram negativos sigue teniendo cierta controversia a pesar que la literatura es coincidente en la igualdad de la monoterapia con betalactámicos. En cuanto a la elección del betalactámico, recientemente una revisión sistemática mostró un exceso de mortalidad por cualquier causa en los pacientes tratados con cefepime, comparados con aquellos tratados con otros betalactámicos³⁰; hasta el momento ese es el único reporte y la causa de este supuesto exceso de mortalidad no está claro. Hasta que las guías sean revisadas con la evidencia acumulada, cefepime continúa siendo una opción en el tratamiento de estos enfermos. Fuera de estas consideraciones, el uso de cefalosporinas activas contra *P aeruginosa*, piperacilina/tazobactam o carbapenems combinados o no con aminoglucósidos han demostrado eficacia similar³¹ y su selección debe estar profundamente influenciada por la epidemiología local (basada en los aislamientos, tipo de drogas utilizadas en quimioterapia, características de los pacientes, enfermedad de base, etc).

La cobertura con glicopéptidos, no debe ser rutinaria, no disminuye la mortalidad ni acorta el tiempo e fiebre en pacientes neutropénicos y debe reservarse para aquellos pacientes que no responden a un esquema inicial o para aquellos donde un catéter pueda potencialmente ser el sitio de infección, colonización por cocos positivos resistentes a la penicilina o estafilococo meticilinoresistente, o a la espera de la identificación y antibiograma en casos de aislamiento en cultivo de cocos positivos^{21,32}. La duración del tratamiento antimicrobiano en los pacientes con neutropenia es otro

punto de controversia, la mayoría de los expertos considera prudente continuar el tratamiento hasta la resolución de la neutropenia en los pacientes de alto riesgo. Los pacientes de bajo riesgo, pueden suspender los antibióticos aún neutropénicos si persisten afebriles por más de 5 días. En los pacientes que resolvieron la neutropenia, el tratamiento puede suspenderse si los neutrófilos son ≥ 500 células/mm³ y está afebril en las últimas 48 horas. En pacientes que persisten con fiebre y neutropenia, el tratamiento debe ser seguido por 2 semanas. Estos pacientes deben ser evaluados concienzudamente a diario.

En aquellos pacientes que requieren antifúngicos (ver figura 2)³³, la indicación más común es el uso de anfotericina B convencional. El uso de anfotericina liposomal provee eficacia similar con menor toxicidad aunque con costo mucho mayor. Si se puede excluir aspergillus, fluconazol es una alternativa equivalente a la anfotericina. Voriconazol no ha alcanzado a cumplir criterios de no inferioridad con respecto a anfotericina B liposomal. Las equinocandinas (Caspofungina), han demostrado en un estudio no inferioridad y mayor eficacia que anfotericina B liposomal para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas. Hasta el momento, las alternativas han demostrado tener menor toxicidad que la anfotericina convencional sin demostrar claramente mayor eficacia y generalmente a costos muy superiores^{34,35}. El uso de combinaciones de antifúngicos, particularmente en el tratamiento de infecciones por aspergillus, aún no ha sido explorado en profundidad. Algunos datos experimentales, muestran resultados prometedores para el futuro con la combinación de azólicos y equinocandinas³⁶.

La presencia en la guardia de un paciente neutropenico febril es una emergencia.



Mientras tomamos cultivos debemos interrogar sobre la fecha de la última quimioterapia, recordando en tanto que el examen físico debe ser poco invasivo pero exhaustivo. Nuestro accionar precoz y efectivo ayudará a mejorar la sobrevida de estos pacientes³⁷.

Los pacientes con signos de sepsis deben ser tratados agresivamente. La terapia temprana dirigida por objetivos, destinada a lograr tensión arterial media ≥ 65 mmHg, con restitución de volumen (PVC 8-12 mmHg, algo mayor en pacientes en ARM o con aumento de la presión abdominal) o inotrópicos, diuresis $\geq 0,5$ ml/kg/h, elevar la SO₂ venosa mixta o centra a ≥ 70 %, inició de antibióticos dentro de la primera hora, control del foco infeccioso de estar identificado y ser posible. Debemos tener en cuenta que muchos pacientes con inmunocompromiso recibieron terapia con alta dosis de esteroides. Ante shock que no responde a fluidos, debemos iniciar tratamiento de reemplazo adrenal con celeridad.

Si bien la fiebre es una de las indicaciones de antibióticos empíricos en pacientes con granulocitopenia, no es la única, la presencia inexplicable de hipotensión, requerimiento de volumen, escalofríos, taquipnea o acidosis constituye un posible signo de infección y una indicación de antibióticos en esta población.

Complicaciones abdominales en pacientes con inmunocompromiso

Más allá de lo discutido en los pacientes con neutropenia, en los pacientes con inmunocompromiso pueden observarse cuadros habituales y semejantes a los que conocemos en personas sin inmunocompromiso. Vamos a discutir algunos de los cuadros específicos asociados a inmunodeficiencia.

En los trasplantes de órganos abdominales (hígado, páncreas, intestino), a la patología oportunista se suman las infecciones de sitio quirúrgico, las superficiales (infección de herida) son producidas en la mayoría de los casos por *S aureus*, aunque si se produce apertura del tubo digestivo distal pueden hallarse bacilos gram negativos. En el caso de las infecciones profundas (peritonitis), los gérmenes dependen del tipo de procedimiento y de la selección antibiótica previa. A mayor presión de selección y mayor complejidad de la cirugía, con apertura o anastomosis intestinales, aumenta el riesgo de bacilos gram negativos, no fermentadores, anaerobios, enterococo y *Candida spp*. El tratamiento multidisciplinario, asistido por el diagnóstico por imágenes, fundamentalmente TC y ecografía para diagnóstico y guía en procedimientos invasivos, junto con cirugía es necesario para lograr resultados óptimos en el tratamiento de estos pacientes.

Las parasitosis intestinales pueden presentar características especiales en los sujetos con inmunodeficiencia. Infestaciones que en general son autolimitadas en sujetos con inmunidad conservada, son progresivas, inhabilitantes y potencialmente mortales en estos enfermos. Las infecciones por microsporidium, criptosporidium e isospora, se encuentran asociadas a la enfermedad avanzada por HIV. *Strongyloides stercoralis* puede dar dos cuadros de extrema gravedad y potencialmente mortales. La hipeinfestación, se produce cuando larvas de *S stercoralis* se encuentran en número superior al habitual pero en sitios normales de migración parasitaria, se caracteriza por síntomas abdominales, respiratorios, con eventual sepsis por bacilos gram negativos (*E coli*) que son arrastrados en la migración larvaria. Se encuentran larvas en materia fecal, puede observarse rash transitorio por migración larvaria cutánea (en la zona perianal) conocido como larva currens y se observan parásitos en las secreciones respiratorias. Dosis bajas sostenidas de esteroides son suficientes para el desarrollo de este cuadro⁸. Debe sospecharse en pacientes con antecedentes epidemiológicos (en Argentina la zona mesopotámica) y síntomas abdominales o sepsis por bacilos

gram negativos sin causa aparente. La estrongiloidiasis diseminada reviste mayor gravedad y se observa en sujetos con inmunocompromiso más severo. En este caso al número excesivo de larvas se agrega la aparición en sitios que no son parte de la migración larvaria normal como en el sistema nervioso central. El tratamiento de elección de esta afección hoy es la ivermectina, son también útiles el tiabendazol y en mucha menor medida el albendazol. En estos pacientes con déficit inmunológico profundo, puede observarse sepsis por *Salmonella spp* (no tifoidea), en general el cuadro tiende a ser recurrente en ausencia de recuperación inmunológica, con hemocultivos positivos pudiendo cursar con sepsis. La respuesta a antibióticos en general es buena.

En las peritonitis adquiridas en la comunidad, el tratamiento antibiótico debe ser de amplio espectro. La cobertura contra bacilos gram (-) y gérmenes anaerobios debe estar garantizada. Si en el examen directo del líquido peritoneal, tanto en las peritonitis secundarias como las terciarias, se observan cocos positivos debemos cubrir enterococo y si se observan levaduras, en esta población especial debemos iniciar antimicóticos (fluconazol o anfotericina B).

Infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) en pacientes Inmunocomprometidos

El riesgo de infección del SNC en pacientes inmunocomprometidos, no escapa a la regla general. La susceptibilidad depende de la enfermedad de base, su tratamiento, la duración del inmunocompromiso y el tipo de anomalía inmunológica. El compromiso neurológico puede ser primario o formar parte de un cuadro diseminado, en este último caso, el grado de compromiso neurológico en general el que determina el pronóstico.

Las manifestaciones de las infecciones del SNC en pacientes inmunocomprometidos pueden ser variadas. Sumada a las diferencias que pueden surgir según las etiologías, las variaciones en las respuestas que pueden montar los huéspedes aumentan aún más el espectro. En este contexto, los cuadros pueden ser por completo asintomáticos, sobre todo en estadíos iniciales, esto secundario a las alteraciones de los mecanismos de inflamación. Los cuadros meníngeos, pueden presentarse solo con cefalea y fiebre, estando ausentes otros signos como la rigidez de nuca. El compromiso parenquimatoso puede manifestarse como alteraciones del comportamiento, foco neurológico, síndrome de hipertensión endocraneana o franco compromiso del sensorio.

La metodología de estudio del SNC, más allá del examen físico requiere según el compromiso el uso de métodos de diagnóstico por imágenes y el análisis del líquido

cefalorraquídeo. En particular, es deseable en este grupo de pacientes, ante la sospecha de meningitis aguda realizar una imagen (TC o RNM) previo a la punción lumbar. En la evaluación de lesiones focales o pacientes con deterioro del sensorio, sobre todo en pacientes con Sida es deseable la realización de RNM.

En la enfermedad por HIV, los síntomas neurológicos son sumamente comunes. 5 a 10 % de los pacientes con infección aguda presentan compromiso meníngeo, una meningitis aséptica que se autolimita. En fases más avanzadas de la enfermedad podemos observar distintas entidades, que requieren en el plan de estudios el enfoque sindromático.

Los cuadros encefalíticos en pacientes inmunodeprimidos pueden estar producidos por virus del grupo herpes. En estos pacientes los miembros de la familia herpesviridae que pueden producir patología del SNC incluye tanto a herpesvirus 1 y 2 (HSV 1 y HSV 2), CMV, herpesvirus 6 (HSV 6) y herpes varicela-zoster (HVZ). El cuadro clínico incluye trastornos del comportamiento, alteración del nivel de conciencia, fiebre y signos neurológicos focales. Un tercio de los pacientes presenta convulsiones, en algunos casos generalizadas. Más allá de la afectación típica del lóbulo temporal, en estos pacientes podemos encontrar afectación más difusa, que puede llegar a involucrar el tronco cerebral. Existen también formas más benignas o de evolución más lenta que se observan como encefalitis localizadas en pacientes con Sida. El diagnóstico incluye la sospecha clínica, las imágenes, la muestra de LCR y la realización de biopsia de cerebro. El LCR no tiene características distintivas, en general hay pleocitosis alrededor de las 100 células/ml con glucorraquia normal. La presencia de eritrocitos es sugestiva de encefalitis herpética. Actualmente con la alta sensibilidad de la PCR en LCR que supera para HSV 1 el 90 %, la biopsia en general no es necesaria salvo para el diagnóstico diferencial rápido de cuadros de vasculitis del SNC. El CMV produce afectación periependimaria, lo que se demuestra por refuerzo periventricular en la RMN. En el LCR estos pacientes pueden presentar signos de inflamación con pleocitosis, muchas veces polimorfonuclear. La PCR tiene también alta sensibilidad. Las lesiones por HVZ pueden ser variadas, la presencia de vasculitis esta asociada con frecuencia, produciendo en algunos casos imágenes típicas de isquemia. Estas manifestaciones pueden ser concomitantes con la varicela agudas, ser simultaneas o aparecer tiempo después, algunas veces meses, de episodios de zoster metamérico o sin relación con alguno de los anteriores. La PCR también es de utilidad en el diagnóstico.

El tratamiento con antivirales cambió el pronóstico de las infecciones herpéticas del SNC. El Aciclovir es el fármaco de elección para las infecciones por HSV y por HVZ, la vía de administración es IV y la dosis es de 10 mg/kg cada 8 hs (30 mg/kg/día).

Ganciclovir, foscarnet o cidofovir, se han utilizado en cuadros por CMV. Foscarnet es también activo contra HSV y es de utilidad en infecciones por HSV resistente a aciclovir.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad producida por un poliomavirus, el virus JC (debe su nombre al paciente del cual fue aislado en primer término). La enfermedad que afecta primariamente sujetos con disfunción de la inmunidad celular, como aquellos con infección por HIV (afecta hasta el 4 % de los pacientes con Sida), enfermedades linfoproliferativas, pacientes que recibieron quimioterapia para leucemias, trasplantados, enfermedades autoinmunes etc. Clínicamente se presenta como alteraciones de la personalidad con deterioro intelectual progresivo. Son comunes la ataxia, la disimetría y los trastornos visuales. El diagnóstico diferencial son los cuadros encefalíticos posinfecciosos y posvacunación, en sujetos con HIV la demencia primaria por HIV es la principal alternativa diagnóstica. El diagnóstico se basa en la RMN que muestra compromiso de la sustancia blanca, particularmente en el centro semioval, el cerebelo y la región periventricular^{38,39}. Las lesiones no refuerzan con contraste y no producen efecto de masa en pacientes con inmunocompromiso (las imágenes pueden variar en sujetos con HIV que experimentan reconstitución inmune). La PCR para virus JC en el LCR si bien tiene valor diagnóstico presenta baja sensibilidad. La enfermedad no tiene tratamiento específico. En pacientes con Sida, el inicio de tratamiento antirretroviral puede estabilizar o incluso mejorar el cuadro.

En los pacientes con VIH/Sida, cualquier agravamiento en lesiones previas, en pacientes que han iniciado tratamiento antirretroviral y muestran respuesta al mismo (con reducción de la carga viral), puede estar vinculado a aumento de la respuesta inmune y debe ser valorado en este contexto. Algunos de estos pacientes podrían beneficiarse de tratamiento inmunodepresor con esteroides^{40,41}.

La encefalitis producida por virus de la familia del Herpes debe ser sospechada e identificada precozmente. Con tratamiento específico, el pronóstico varía sustancialmente en cuanto a la mortalidad y secuelas

Las infecciones bacterianas, son causa de meningoencefalitis en esta población. Sumado a los agentes comunes, neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae*, debemos agregar listeria. La cobertura debe ampliarse con ampicilina en todos los casos. Como cuadros de evolución subaguda, aunque existen presentaciones atípicas debemos agregar criptococo y tuberculosis. Previo al inicio de vacunación contra *Haemophilus B*, la enfermedad tenía dos picos de incidencia, uno en la infancia y otro en la edad adulta. Actualmente la incidencia en niños ha disminuido drásticamente por la vacunación. En adultos, el aislamiento en LCR de *H influenzae* debe hacernos

sospechar inmunocompromiso (diabetes, hipogamaglobulinemia, asplenia, o alcoholismo) o infección extensiva por focos cercanos, sinusitis, epiglotitis con bacteriemia, otitis media o fístulas meníngeas. En el caso de *Neisseria meningitidis*, la infección es más común en sujetos con déficit de complemento que como consecuencia presentan alteración en el complejo de ataque a las membranas. El riesgo de infección por meningococo aumenta en estos pacientes 8000 veces. *S pneumoniae*, suele tener cuando afecta las meninges focos extrameningeos, neumonía, otitis, sinusitis, mastoiditis y endocarditis, a su vez la infección se asocia a algunos factores predisponentes, como esplenectomía, alcoholismo, mieloma, alteraciones en la síntesis de anticuerpos, o trauma craneoencefálico con ruptura de la barrera meníngea.

Listeria monocytogenes, se asocia a alteraciones de la inmunidad celular, aunque en alrededor del 30 % de los pacientes no se logre identificar la causa predisponente. El consumo de alimentos contaminados con la bacteria, es la forma en la que la misma ingresa al organismo a través del tubo digestivo. Los bacilos gram negativos, son causa de meningitis en pacientes con trauma, pacientes añosos con inmunocompromiso, aquellos con sepsis por gram negativos y pacientes con hiperinfestación o enfermedad diseminada por *S stercoraris*.

Los signos de compromiso meníngeo al examen físico pueden estar ausentes en estos pacientes, la alteración del estado de conciencia, en algunos casos puede ser el único síntoma. El compromiso extrameningeo puede orientar en la etiología, la presencia de petequias y equimosis en pacientes con meningococcemia, otros focos supurados, como sinusitis u otitis en cuadros por neumococo o haemophilus etc. La meningitis por listeria suele presentar compromiso del parénquima temprano con ataxia, nistagmus y alteraciones de los pares craneanos como signo de romboencefalitis.

El examen del LCR suele mostrar presión aumentada, con pleocitosis en general neutrofílica, aunque en estadios iniciales, el predominio puede ser linfocitario. En pacientes con severo deterioro inmunológico la respuesta celular en el LCR es pobre y el pronóstico es malo. Las proteínas se encuentran uniformemente elevadas, con ácido láctico elevado (≥ 35 mg/dl). El examen directo con técnica de Gram esta entre el 60 y 90 %. El cultivo es positivo hasta en el 85-90 % de los casos. En los casos en los que la tinción de gram no muestra gérmenes, la aglutinación en látex, aún limitada por los gérmenes que puede detectar, es de utilidad. En los pacientes que no presentan buena evolución, el LCR debe reevaluarse.

En la elección de los antibióticos debe primar la epidemiología según edad al igual que en sujetos sin inmunocompromiso evidente. El tratamiento de la meningitis en sujetos inmunocomprometidos debe incluir cobertura para listeria. En áreas de alta

prevalencia de neumococo resistente se debe agregar vancomicina.

Entre los cuadros bacterianos del sistema nervioso central, se encuentran los abscesos de cerebro. Constituyen una entidad heterogénea en su patogenia y su sintomatología la cual depende de la ubicación. En general al sintomatología depende del efecto de masa y la hipertensión endocraneana que generan. En la patogenia intervienen focos a distancia como la endocarditis y focos contiguos como otitis, mastoiditis, sinusitis y trauma penetrante. La etiología depende de esta patogenia, siendo *S aureus* responsable en general de los abscesos vinculados a endocarditis, neumococo, haemophilus, pseudomonas son comunes vinculados a otitis y trauma.

La disponibilidad de imágenes de alta calidad del encéfalo, TC y fundamentalmente la RMN. La punción guiada por TC, sirve para diagnóstico etiológico y para drenaje. En algunos casos la cirugía con craneotomía y escisión es necesaria, según el tamaño, la localización y la experiencia.

El tratamiento antibiótico debe extenderse por 6 a 8 semanas por vía endovenosa y a dosis adecuadas para el SNC. Algunos expertos, recomiendan continuar con antimicrobianos orales hasta completar alrededor de 4 a 6 meses de tratamiento. En los casos en los que el drenaje quirúrgico se considera exitoso, 4 semanas de tratamiento serían adecuadas.

La meningitis tuberculosa, la debemos sospechar en los pacientes que presentan trastornos neurológicos crónicos asociados a inmunocompromiso celular (particularmente enfermedad avanzada por VIH/Sida). Luego de la primoinfección respiratoria, la diseminación hematogena es la responsable de la aparición de focos en el SNC, la aparición de enfermedad clínica se ve favorecida por el inmunocompromiso. Aunque en algunos casos, el curso de la meningitis tuberculosa puede ser rápido, en general se caracteriza por presentarse de forma progresiva, en algunas semanas o pocos meses, con cambios en la personalidad, fiebre de bajo grado, cefalea y signos de hipertensión endocraneana. La aparición de convulsiones y afectación de pares craneanos o foco neurológico es relativamente común. Signos de enfermedad diseminada se encuentran en el 30 al 50 % de los pacientes, fundamentalmente enfermedad miliar. El LCR muestra pleocitosis que raramente supera las 1000 células, el predominio inicialmente es neutrofilico, evolucionando a predominio linfocitario que es característico. Luego de iniciar tratamiento tuberculostático, el predominio puede variar y hacerse nuevamente neutrofilico. Las proteínas están elevadas (pudiendo estar muy por encima de los valores normales y ocasionar bloqueos de la circulación del LCR) y la glucosa puede estar un poco disminuida. El rendimiento del examen directo con Ziehl-Neelsen es bajo, solo con altos volúmenes de LCR (30 ml) obtenidos en varias punciones (de aproximadamente 10 ml c/u), se puede llegar a un

rendimiento superior al 50 %. El cultivo tiene un rédito similar. El tratamiento incluye en nuestro medio 4 drogas, en los sujetos inmunocompetentes se agrega esteroides para disminuir la secuela de aracnoiditis basal.

La incidencia de meningitis fungicas varía con la zona geográfica, el tipo y grado de inmunocompromiso. El agente fúngico más frecuente como causa de meningitis es el *Criptococcus neoformans*. Este hongo es capsulado, si bien puede afectar sujetos inmunocompetentes (variedad gati), la prevalencia es más alta en sujetos con inmunocompromiso, particularmente HIV. Hasta el 10 % de los sujetos con sida sin tratamiento desarrollaran meningitis por criptococo. El diagnóstico se basa en el examen del LCR con tinta china, lo que resalta la cápsula del hongo, la sensibilidad en ojos expertos alcanza el 80 %. Existe un test de látex con alta sensibilidad y especificidad. Puede utilizarse tanto en suero como en LCR, los títulos mayores a 1000 en LCR son predictores de mala evolución. El cultivo es el método de referencia, dependiendo del inóculo puede demorar más de dos semanas en positivizarse, es el único método de certeza para diagnosticar con precisión las recaídas. El tratamiento es anfotericina B. En sujetos que persisten inmunodeprimidos, luego de un curso inicial de anfotericina B, se continúa con fluconazol por vía oral y luego hasta la recuperación inmunológica se continúa con profilaxis secundaria con el azólico.

Histoplasma, es un agente más raro de meningitis, aunque en los sujetos con inmunocompromiso y enfermedad diseminada, entre el 10 y 20 % de los pacientes pueden presentar compromiso neurológico. El cultivo del LCR es positivo en poco más de la mitad de los casos. Existe una prueba de búsqueda de antígenos aunque no está disponible en nuestro medio. La serología es de ayuda en el diagnóstico aunque la utilidad en sujetos con inmunocompromiso es muy limitada. El tratamiento al igual que en la criptococosis incluye anfotericina B más mantenimiento con triazólicos.

En sujetos que han habitado zonas áridas precordilleranas de nuestro país, es posible encontrar infección por *Coccidioides immitis*. Este hongo puede afectar el SNC hasta en el 50 % de los pacientes con enfermedad diseminada. El diagnóstico Si bien está basado en serología por fijación de complemento se encuentra muy limitado en sujetos inmunodeprimidos. La dificultad en el tratamiento de la meningitis por C immitis y la alta incidencia de recaídas, hace que el tratamiento de elección sea fluconazol de por vida.

En sujetos con neutropenias, sobre todo prolongadas, la infección fúngica del sistema nervioso puede deberse a aspergillus u otros hongos filamentosos que alcanzan el encéfalo por vía hematógica⁴², el tratamiento depende inicialmente del aislamiento y caracterización del hongo, pudiendo en algunos casos realizarse solo tratamiento médico aunque a veces es necesario el control quirúrgico de las lesiones⁴³. El tratamiento antifúngico, se ha realizado con éxito con anfotericina B y con los nuevos

azólicos como voriconazol^{44,45}.

Toxoplasmosis, ya fue discutido en pacientes con HIV, debemos de todas maneras considerar que cualquier causa de inmunodepresión celular profunda puede originar reactivación de toxoplasmosis con encefalitis o enfermedad diseminada. De igual manera, Chagas puede reactivas en este grupo de pacientes, sin embargo, la enfermedad neurológica es mucho más común en sujetos con Sida. En trasplantados, la reactivación suele ser diseminada, con parasitemia, miocarditis y lesiones subcutáneas, el diagnóstico precoz, el tratamiento específico con benznidazol y la disminución de la inmunodepresión son necesarios para aspirar al éxito terapéutico.

S. stercoraris, en la estrombiloidiasis diseminada, puede producir lesiones neurológicas, la presencia de larvas en el LCR es diagnóstica, a su vez la migración larvaria se asocia a bacteriemia y meningitis por bacilos gram negativos, debiendo sospecharse estrombiloidiasis en pacientes adultos con meningitis por esos gérmenes.



La sospecha de compromiso del sistema nervioso es particularmente preocupante para los médicos que asistimos a personas con inmunocompromiso. Sumado a la necesidad de diagnóstico y tratamiento adecuado precoz, existe la dificultad diagnóstica y la morbilidad de los procedimientos invasivos. Es clave el orden sistemático de estudio y la elección de los procedimientos adecuados en base a la patología y posibilidades diagnósticas en cada caso.

Bibliografía

1. Young SD, Feld R. Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: a review of current therapeutic approaches. *Curr Opin Infect Dis* 1998;**11**(4):401-9.
2. Yoo JH, Choi JH, Choi SM, et al. Application of nucleic acid sequence-based amplification for diagnosis of and monitoring the clinical course of invasive aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis* 2005;**40**(3):392-8.
3. Neuburger S, Maschmeyer G. Update on management of infections in cancer and stem cell transplant patients. *Ann Hematol* 2006;**85**(6):345-56.
4. Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. *J Pediatr* 1981;**98**(3):341-54.
5. Maimon N, Almog Y. Pulmonary infiltrates in the immunocompromised host. *Isr Med Assoc J* 2003;**5**(2):112-5.
6. Rano A, Agusti C, Benito N, et al. Prognostic factors of non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 2002;**122**(1):253-61.
7. Shorr AF, Kollef MH. The quick and the dead: the importance of rapid evaluation of infiltrates in the immunocompromised patient. *Chest* 2002;**122**(1):9-12.
8. Lam CS, Tong MK, Chan KM, Siu YP. Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;**25**(1):14-8.
9. Mayayo E, Gomez-Aracil V, Azua-Blanco J, Azua-Romeo J, Capilla J, Mayayo R. Strongyloides stercoralis infection mimicking a malignant tumour in a non-immunocompromised patient. Diagnosis by bronchoalveolar cytology. *J Clin Pathol* 2005;**58**(4):420-2.
10. Cunha BA. Pneumonias in the compromised host. *Infect Dis Clin North Am* 2001;**15**(2):591-612.
11. Grandiere-Perez L, Penn P, Gardembas M, Boasson M. [Non-aggressive diagnostic approach to invasive pulmonary aspergillosis in a hematology unit. Retrospective analysis of a series of 16 cases]. *Rev Med Interne* 2002;**23**(3):259-66.

12. Eibel R, Herzog P, Dietrich O, et al. Pulmonary abnormalities in immunocompromised patients: comparative detection with parallel acquisition MR imaging and thin-section helical CT. *Radiology* 2006;**241**(3):880-91.
13. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest* 2004;**125**(1):260-71.
14. Hussain SF, Malik I, Khan JA. Role of fiberoptic bronchoscopy in the management of immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *J Pak Med Assoc* 1998;**48**(10):311-2.
15. Feller-Kopman D, Ernst A. The role of bronchoalveolar lavage in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect* 2003;**18**(2):87-94.
16. Rano A, Agusti C, Jimenez P, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 2001;**56**(5):379-87.
17. Balamugesh T, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK. Profile of repeat fiberoptic bronchoscopy. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2005;**47**(3):181-5.
18. Feldman NT, Penningtonp JE, Ehrie MG. Transbronchial lung biopsy in the compromised host. *Jama* 1977;**238**(13):1377-9.
19. Ebbert JO, Limper AH. Respiratory syncytial virus pneumonitis in immunocompromised adults: clinical features and outcome. *Respiration* 2005;**72**(3):263-9.
20. Kristan SS, Kern I, Music E. Invasive pulmonary aspergillosis. *Respiration* 2002;**69**(6):521-5.
21. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;**34**(6):730-51.
22. Wang FD, Lin ML, Liu CY. Bacteremia in patients with hematological malignancies. *Chemotherapy* 2005;**51**(2-3):147-53.

23. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;**39 Suppl 1**:S25-31.
24. Viret F, Goncalves A, Tarpin C, Chabannon C, Viens P. [G-CSF in oncology]. *Bull Cancer* 2006;**93**(5):463-71.
25. Pascoe J, Cullen M. The prevention of febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 2006;**18**(4):325-9.
26. Davila ML. Neutropenic enterocolitis: current issues in diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep* 2007;**9**(2):116-20.
27. Bremer CT, Monahan BP. Necrotizing enterocolitis in neutropenia and chemotherapy: a clinical update and old lessons relearned. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;**8**(4):333-41.
28. Tamura K. Initial empirical antimicrobial therapy: duration and subsequent modifications. *Clin Infect Dis* 2004;**39 Suppl 1**:S59-64.
29. Barber FD. Management of Fever in neutropenic patients with cancer. *Nurs Clin North Am* 2001;**36**(4):631-44, v.
30. Dafna Yahav MP, Abigail Fraser, Nadav Sarid, Leonard Leibovici. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;**7**:338–348.
31. Serefhanoglu K, Ersoy Y, Serefhanoglu S, Aydogdu I, Kuku I, Kaya E. Clinical Experience with Three Combination Regimens for the Treatment of High-risk Febrile Neutropenia. *Ann Acad Med Singapore* 2006;**35**(1):11-6.
32. Wade JC, Glasmacher A. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. *Cancer Treat Rev* 2004;**30**(1):119-26.
33. Maschmeyer G, Hiddemann W, Link H, et al. Management of infections during intensive treatment of hematologic malignancies. *Ann Hematol* 1997;**75**(1-2):9-16.
34. Martino R, Viscoli C. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *Br J Haematol* 2006;**132**(2):138-54.

35. Rotstein C. Empiric antifungal therapy in neutropenic cancer patients. *Curr Infect Dis Rep* 2006;**8**(1):7-13.
36. Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi AA, et al. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis* 2003;**187**(12):1834-43.
37. Perrone J, Hollander JE, Datner EM. Emergency Department evaluation of patients with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Emerg Med* 2004;**27**(2):115-9.
38. Murayama S, Saito Y. [Neuropathology of progressive multifocal leukoencephalopathy]. *Brain Nerve* 2007;**59**(2):119-24.
39. Kishida S. [Progressive multifocal leukoencephalopathy--epidemiology, clinical pictures, diagnosis and therapy]. *No To Shinkei* 2007;**59**(2):125-37.
40. Corti M, Palmero D, Trione N, et al. Cerebral abscess associated with multidrug-resistant tuberculosis and immune reconstitution. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;**10**(12):1417.
41. Patel AK, Patel KK, Shah SD, Desai J. Immune reconstitution syndrome presenting with cerebral varicella zoster vasculitis in HIV-1-infected patient: a case report. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2006;**5**(4):157-60.
42. Bhupalam L, Bhupalam R, Roy TM, Powers J. Invasive aspergillosis of the central nervous system. *J Ky Med Assoc* 1993;**91**(10):454-9.
43. Ehrmann S, Bastides F, Gissot V, et al. Cerebral aspergillosis in the critically ill: two cases of successful medical treatment. *Intensive Care Med* 2005;**31**(5):738-42.
44. Tattevin P, Bruneel F, Lellouche F, et al. Successful treatment of brain aspergillosis with voriconazole. *Clin Microbiol Infect* 2004;**10**(10):928-31.
45. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;**30**(4):696-709.

Figura 1: Relación temporal con el tipo de infiltrado en la radiografía o TC en pacientes con fiebre e infiltrado pulmonar

	Infiltrado Alveolar	Infiltrado Perivascular	Infiltrado Nodular
Evolución Aguda	Neumonía Bacteriana TEP Hemorragia Pulmonar	Edema de Pulmón Leucoaglutinación Neumonía Bacteriana	Neumonía Bacteriana Edema Pulmonar Infección Fúngica
Evolución Subaguda	PCP Nocardia Infección Fúngica	Infección Viral PCP TBC	Infección Fúngica PCP Nocardia TBC
Evolución Crónica	Tumor TBC Infección Fúngica Nocardia Injuria por Radiación/drogas	TBC Tumor Infección Fungica Injuria por Radiación/drogas	Infección Fúngica Tumor TBC Nocardia PCP

Figura 2: Tratamiento antimicrobiano en el paciente neutropénico febril

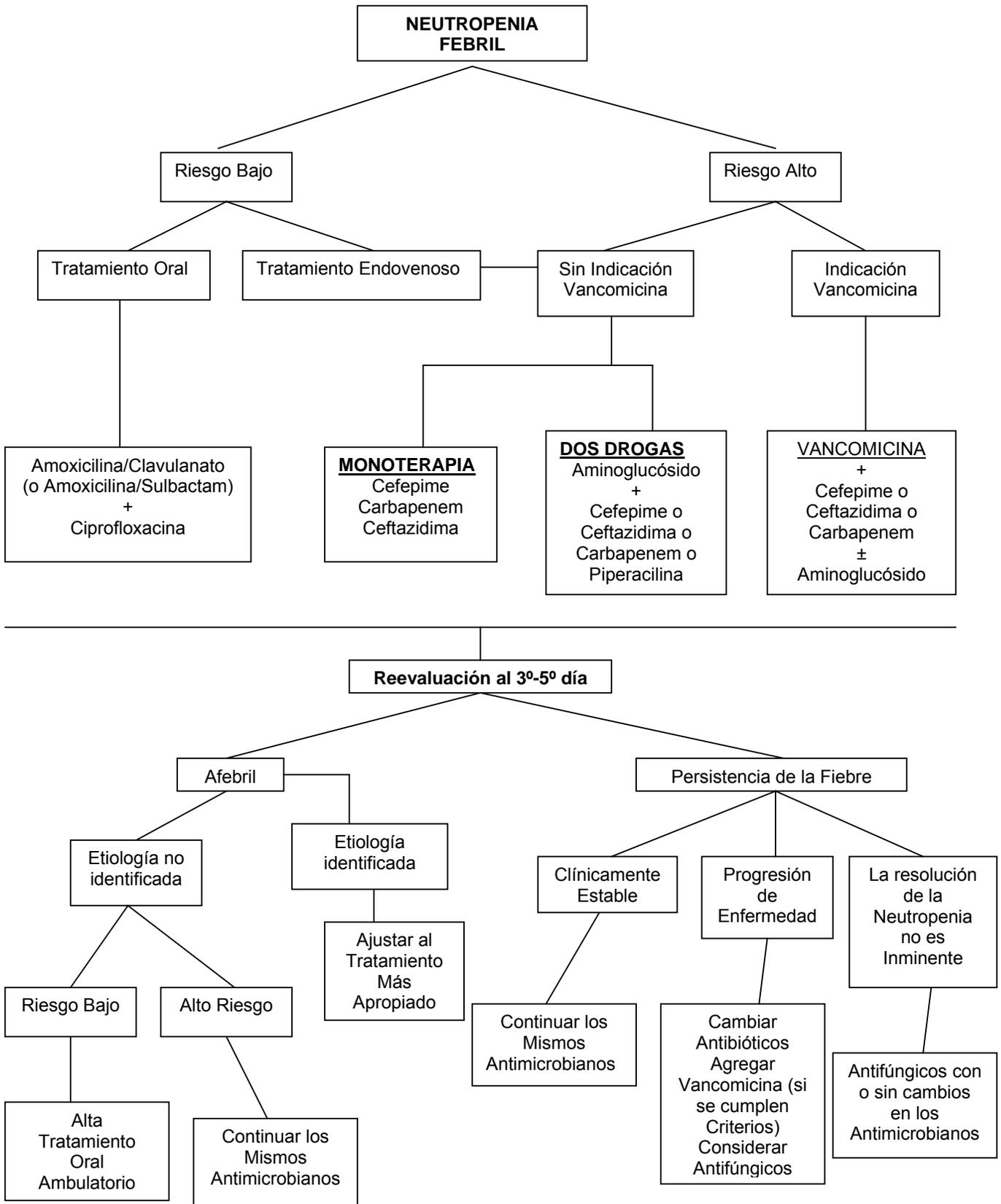
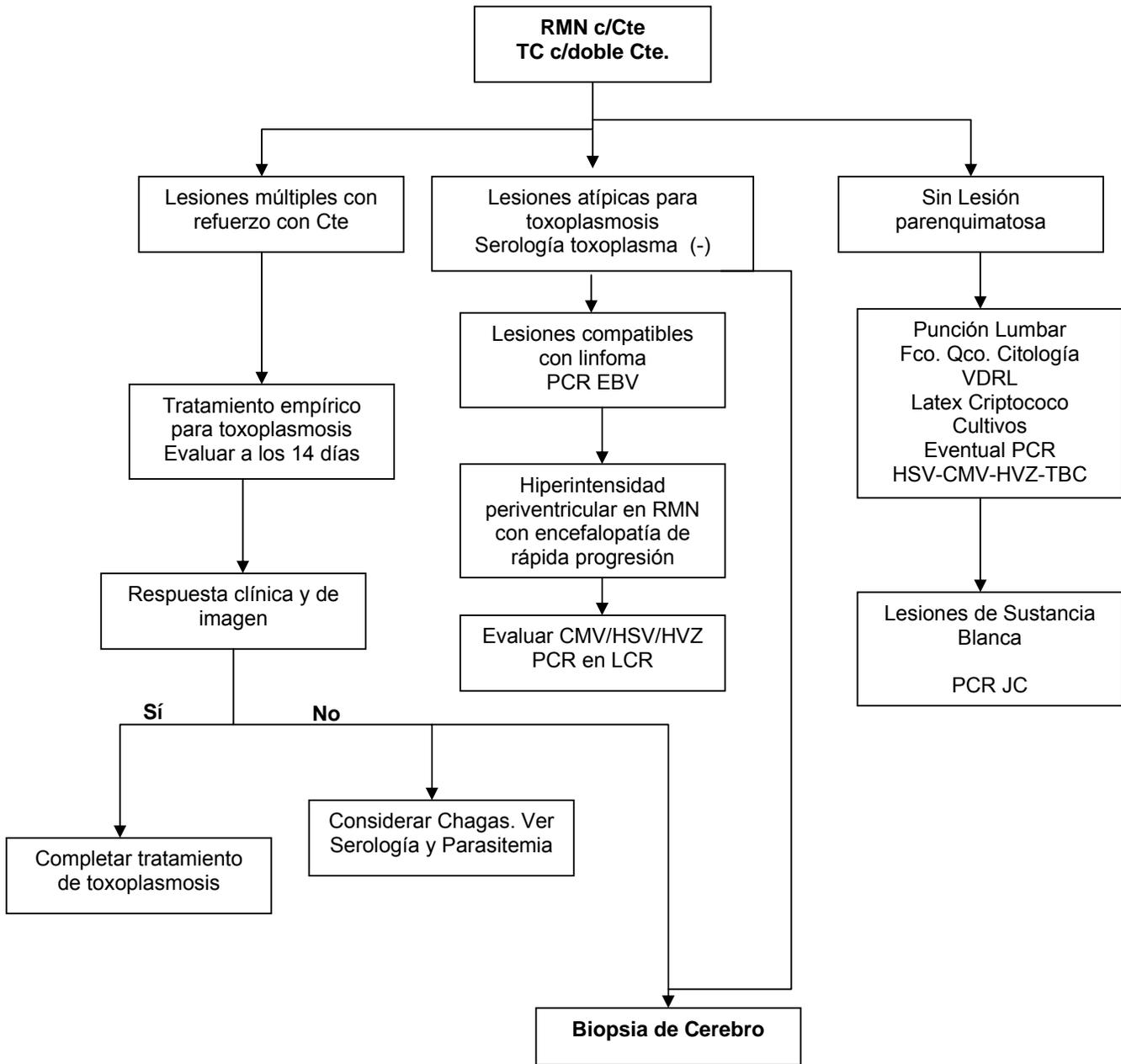


Figura 3: **Patología del sistema nervioso en pacientes con enfermedad avanzada por HIV**



Sobre la material de Biopsia: Estudios histológicos con técnicas comunes y especiales, inmunofluorescencia, cultivo del material tisular (TBC, Hongos, Virus), PCR e hibridización in situ. Eventualmente fijar material para microscopía electrónica (glutaraldehído)