

# Guías de recomendaciones 2011 Prevención de Infecciones en Pacientes Receptores de Trasplante de Células Hematopoyéticas.



**GUÍAS DE CONSENSO  
SAI SAH**

*Reunión Conjunta SAH, SAI,  
4 de Junio de 2010. Auditorio SAH, CABA, Argentina*

HEMATOLOGIA, Vol. 15 N° 3: 157-206  
Noviembre-Diciembre, 2011

## **COMISIÓN DIRECTIVA DE SADI**

Presidente: Dr. Pablo Bonvehí (CABA)

Vicepresidente: Dra. Ángel Mínguez (Córdoba)

Secretario: Dr. Daniel Pryluka (CABA)

Prosecretario: Dra. Liliana Calanni (Neuquén)

Secretario de Actas: Dr. Gustavo Lopardo (CABA)

Tesorero: Dr. Daniel Stecher (CABA)

Protesorero: Dr. Gabriel Levy Hara (CABA)

1° Vocal Titular: Dra. Patricia Gambino (Sta. Fé)

2° Vocal Titular: Dra. Cristina Miglioranza (Mar Del Plata)

3° Vocal Titular: Dr. Jorge Gentile (Tandil)

4° Vocal Titular: Dra. Teresita Puentes (CABA)

1° Vocal Suplente: Dr. Lautaro De Vedia (CABA)

2° Vocal Suplente: Dr. Jorge Contarelli (La Plata)

3° Vocal Suplente: Dr. Ricardo Tejeiro (CABA)

4° Vocal Suplente: Dr. Esteban Nannini (Rosario)

Revisores de Cuentas: Dr. Carlos Adrián Morales (Neuquén)

Dr. Jorge Benetucci (CABA)

Página Web. Administración de contenidos: Dr. Javier E. Desse

Secretaria Administrativa: Srta. Alejandra Sayago

## **COMISIÓN DE INFECCIONES EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO**

Coordinación: Dra. Patricia Costantini

Secretaria: Dra. Alejandra Valledor

### Integrantes

Dr. Javier Afeltra

Dr. Aníbal Calmaggi

Dr. Jose Aníbal Cozzi

Dra. Daniela D'Alessandro

Dra. María Cecilia Dignani

Dra. Noelia Ferreira

Dra. Graciela Guerrini

Dr. Fabián Herrera

Dra. Rosana Jordán

Dr. Santiago López Papucci

Dra. Claudia Mora

Dra. Andrea Nenna

Dra. Inés Rocca Rossi

Dra. Claudia Salgueira

## AUTORES Y REVISORES DEL DOCUMENTO

### Comisión de infecciones en el paciente inmunocomprometido

Dr. Javier Afeltra	Dr. Fabián Herrera
Dr. Aníbal Calmaggi	Dra. Rosana Jordán
Dra. Patricia Costantini	Dra. Claudia Mora
Dr. Jose Anibal Cozzi	Dra. Andrea Nenna
Dra. Daniela D'Alessandro	Dra. Inés Roccia Rossi
Dra. María Cecilia Dignani	Dra. Claudia Salgueira
Dra. Noelia Ferreira	Dra. Alejandra Valledor
Dra. Graciela Guerrini	

### AUTOR COLABORADOR

Dr. Javier Altclas

## CONTENIDOS

	Página
1. Generalidades .....	159
2. Evaluación infectológica pre trasplante .....	160
Fabián Herrera	
3. Recomendaciones generales para pacientes receptores de TCH .....	167
Claudia Salgueira	
4. Profilaxis antibacteriana en neutropenia .....	171
José Cozzi	
5. Profilaxis antibacteriana en EICH .....	173
Alejandra Valledor	
6. Profilaxis de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	175
Andrea Nenna	
7. Profilaxis de virus Herpes .....	177
Patricia Costantini	
8. Profilaxis de virus respiratorios .....	180
Rosana Jordan	
9. Profilaxis de Citomegalovirus .....	184
Aníbal Calmaggi	
10. Profilaxis de virus de Hepatitis B y C .....	188
Inés Roccia Rossi	
11. Profilaxis antifúngica primaria .....	191
Javier Afeltra y Fabián Herrera	
12. Profilaxis antifúngica secundaria .....	195
María Cecilia Dignani	
13. Profilaxis de <i>Pneumocystis jirovecii</i> y <i>Toxoplasma gondii</i> .....	197
Andrea Mora	
14. Profilaxis de <i>Trypanosoma cruzi</i> .....	199
Javier Altclas y Claudia Salgueira	
15. Profilaxis de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	201
Claudia Salgueira	
16. Inmunizaciones post TCH .....	202
María Cecilia Dignani	

**ABREVIATURAS UTILIZADAS**

AI:	aspergilosis invasiva	IFI:	infección fúngica invasora
AmB-d:	anfotericina B desoxicolato	LBA:	lavado bronquio alveolar
AmB-L:	anfotericina B liposomal	LLA:	leucemia linfoblástica aguda
AmB-CL:	anfotericina B complejo lipídico	LLC:	leucemia linfática crónica
AmB-DC:	anfotericina B dispersión coloidal	LMA:	leucemia mieloide aguda
AMH:	antígeno mayor de histocompatibilidad	LMC:	leucemia mieloide crónica
ATB:	antibióticos	MD:	mielodisplasia
BLEE:	beta lactamasa de espectro extendido	NF:	neutropenia febril/ neutropénico febril
BGN:	bacilos Gram negativos	PMN:	polimorfonucleares neutrófilos
CGP:	cocos Gram positivos	MRT:	mortalidad relacionada al tratamiento
CDC:	candidiasis diseminada crónica	pCR:	proteína C reactiva
CI:	candidiasis invasora	PCR:	reacción de cadena de polimerasa
CMV:	Citomegalovirus	Rx:	radiografía
CVC:	catéter venoso central	RNM:	resonancia nuclear magnética
EBV:	virus Epstein Barr	SAMR:	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente
EICH:	enfermedad injerto contra huésped	SNC:	sistema nervioso central
EN:	enterocolitis neutropénica	TC:	tomografía computada
EVR:	Enterococo vancomicino resistente	TEI:	tratamiento empírico inicial
FQ:	fluoroquinolonas	TEA:	tratamiento empírico antifúngico
GM:	galactomanano	TCH:	trasplante de células hematopoyéticas
GAT:	gammaglobulina antilinfocitaria	TMP-SMT:	trimetoprima-sulfametoxazol
HBV:	virus de Hepatitis B	TS:	tumores sólidos
HCV:	virus de Hepatitis C	UFC:	unidades formadoras de colonias
HHV6:	Herpes virus humano 6	VR:	virus respiratorio
HSV:	Herpes simplex virus	VZV:	virus Varicela Zoster
HIC:	huésped inmuno comprometido		
IDM:	infecciones documentadas microbiológicamente		

Nota: los anglicismos “engraftment” y “mismatch” han sido reemplazados en el texto por prendimiento del injerto y disparidad en el antígeno mayor de histocompatibilidad respectivamente.

**1. GENERALIDADES**

Los pacientes receptores de TCH presentan una gran susceptibilidad a las infecciones, las cuales representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad.

El grado de susceptibilidad a las infecciones varía según el tipo de TCH (autólogo versus alogénico, relacionado versus no relacionado) y según en qué momento se encuentre el paciente posterior al TCH. Los períodos de mayor inmunosupresión post TCH son dos: 1) durante el período de neutropenia, y 2) durante la EICH.

A lo largo de los años, diferentes estrategias han demostrado impacto en la prevención de las infecciones con reducción de la morbilidad y la mortalidad. En algunas áreas, numerosos trabajos han aportado la suficiente evidencia para determinar estándares de cuidado. Sin embargo, en algunos escenarios, la evidencia no es concluyente por lo que diferentes centros alrededor del mundo adoptan diferentes estrategias

de prevención. Asimismo, la experiencia del equipo de salud en el manejo de complicaciones infecciosas en estos pacientes, en conjunto con la consideración de factores epidemiológicos locales, juegan un rol fundamental en el momento de la toma de decisiones.

La Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido organizó en Junio 2010 una reunión de consenso cuyo propósito inicial fue realizar una revisión exhaustiva de la evidencia categorizada según diferentes niveles (ver abajo) y adecuarlo a la experiencia y epidemiología local. El objetivo final fue elaborar una guía de recomendaciones actualizada, basada en ese consenso, con el fin de poder brindar una herramienta de utilidad para los médicos involucrados en la prevención de infecciones en pacientes receptores de TCH.

Si bien se han abordado la mayoría de los temas más trascendentes, sabemos que algunos han quedado fuera de este documento. Es nuestro objetivo futuro incluirlos en la actualización de estas guías.

### Clasificación de la evidencia en tres niveles

Tipo A: Proveniente de estudios randomizados y controlados

Tipo B: Proveniente de estudios controlados no randomizados

Tipo C: Proveniente de series de casos y opinión de expertos

## 2. EVALUACIÓN INFECTOLÓGICA PRE TRASPLANTE

Fabián Herrera

### Introducción

La realización de la consulta infectológica previa a un TCH es muy importante para la toma de decisiones respecto de la prevención y el tratamiento de infecciones desde de ese momento y también para los siguientes períodos pre y pos prendimiento del injerto.

Los objetivos de la evaluación pre TCH son: a) Establecer los riesgos de infección de acuerdo al tipo de trasplante, enfermedad de base, tipo y nivel de inmunosupresión, presencia de alteraciones orgánicas y comorbilidades, y antecedentes de infecciones previas, que nos permitan determinar conductas según cada paciente en particular; b) Diagnosticar infecciones activas, latentes y asintomáticas tanto en el donante como en el receptor. Esto permitirá detectar donantes no aptos, implementar tratamientos tempranos y diseñar estrategias adecuadas de prevención para los diferentes períodos pre y posTCH; c) Evaluar riesgos epidemiológicos y brindar adecuado asesoramiento y d) Planificar e implementar medidas de control de infecciones durante la internación.

Las herramientas para una correcta evaluación comprenden la realización de un examen clínico y exámenes complementarios tanto al donante como al receptor, y la evaluación odontológica del receptor.<sup>1</sup> (C)

### Examen clínico

#### Interrogatorio

Los siguientes son algunos de los datos y antecedentes de importancia que debemos recabar en el donante y en el receptor:<sup>1, 2, 3</sup>

a) Presencia de infecciones activas. Es muy importante interrogar sobre cualquier sintomatología presente o cercana al momento de la evaluación, en especial cuadros febriles, en cuyo caso se deberá realizar un apropiado diagnóstico y tratamiento previo a la realización del TCH. Es fundamental que todos los donantes se encuentren en buen estado de salud y asintomáticos.<sup>1</sup> (C)

b) Infecciones recientes o pasadas. Algunas de las enfermedades de trascendencia clínica por presentarse como infecciones crónicas o latentes con posibilidad de reactivación con la inmunosupresión o transmisión desde el donante son: Hepatitis B y C, Toxoplasmosis, Sífilis, Tuberculosis, Chagas, Malaria y Strongyloidiasis.<sup>4-13</sup> Asimismo, es importante el antecedente reciente dentro, del último mes, de enfermedades febriles, cuadros símil influenza o mononucleosis o antecedentes de exantema, que puedan ser origen de infecciones agudas y crónicas aún activas tales como CMV, EBV, toxoplasmosis, hepatitis y HIV, entre otras, que condicionarán posponer o suspender el TCH.<sup>1, 2</sup> (C)

c) Exposición epidemiológica presente y pasada. Nos permitirá evaluar el riesgo de adquisición de algunas infecciones asintomáticas y latentes, o que aún se encuentren en período de incubación al momento de la evaluación, o a las que por sus hábitos el paciente se exponga desde la consulta y en el futuro cuando se encuentre severamente inmunodeprimido. De hecho, muchos pacientes llegan a la consulta preTCH con inmunosupresión, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que ha recibido. De esta forma, se podrá brindar asesoramiento en prevención primaria desde esta etapa y con especial énfasis durante el período de mayor inmunosupresión. (C)

- Residencia y viajes a áreas de enfermedades endémicas tales como algunas micosis, Malaria, Chagas y Strongyloidiasis.

- Ocupación y actividades. Trabajadores rurales y veterinarios en contacto estrecho con animales por el riesgo de algunas zoonosis como es el caso de Toxoplasmosis, Salmonelosis y Brucelosis, entre otras<sup>14</sup>. Tareas de jardinería o contacto con tierra o plantas por el riesgo de *Nocardia* spp.<sup>15</sup> Es oportuno aconsejar desde la evaluación y enfocado al período de mayor inmunosupresión, evitar las actividades que expongan al receptor al riesgo de adquirir estos patógenos.<sup>2</sup> (C)

- Contacto estrecho con enfermedades altamente transmisibles: Tuberculosis, enfermedades exantemáticas, infecciones de transmisión sexual, hepatitis, infecciones respiratorias agudas. Se enfatizará evitar la exposición a cualquiera de estas infecciones desde la consulta hasta el TCH. (C)

- Hábitos alimentarios y actividades recreacionales. Ingesta de agua o sumersión en lagos, ríos y lagunas por exposición a *Cryptosporidium* spp y *E coli* O157. Ingesta de carnes, mariscos y huevos crudos o derivados, y lácteos sin pasteurizar, por el riesgo de *Campylobacter* spp, *Salmonella* spp, *Vibrios*, *Cryptosporidium* spp y *Brucella* spp<sup>2, 16</sup>. Desde este momento se aconsejará sobre la ingesta de agua y alimentos seguros.<sup>1, 2</sup> (C)

- Historia sexual, uso de drogas, realización de tatuajes, colocación de piercings y transfusiones sobre todo antes de 1992.<sup>1,2</sup> Es importante aconsejar mantener prácticas sexuales protegidas a los candidatos y donantes que no tengan parejas estables monogámicas. En el caso de los receptores, mientras se encuentren inmunodeprimidos deberían considerar el uso de preservativo aún con parejas estables, así como evitar prácticas sexuales con exposición oral a heces.<sup>1,2</sup> (C)
- Vacunaciones recientes con vacunas a virus vivos. Esto es importante dado que si el donante recibió alguna de estas vacunas, deberá posponerse el TCH hasta 4 semanas luego de la administración de las mismas<sup>1</sup>. (C)
- Mascotas. La exposición a algunos animales deberá ser tenida en cuenta desde la evaluación y para el período de mayor inmunosupresión. El riesgo de transmisión de infecciones depende del tipo de animal; reptiles: *Salmonella* spp, gatos y perros: *Campylobacter* spp, Giardias, *Salmonella* spp y *Cryptosporidium* spp; gatos, sobre todo cachorros menores a 6 meses: *Bartonella* spp y *Toxoplasma gondii*; peces: *Mycobacterium marinum*; aves: *Cryptococcus neoformans*<sup>1,14</sup> Las mascotas deberán encontrarse en buen estado de salud y con control sanitario, no aconsejándose la tenencia de mascotas exóticas<sup>1,2</sup>. (C) Deberán minimizar el contacto con mascotas en especial si están enfermas o con diarrea, se enfatizará el lavado de manos luego del contacto y se desaconsejará el manipuleo de jaulas, pecerías o recipientes de desechos fecales.<sup>1,2</sup> (C)

Los siguientes puntos deberán ser evaluados en el receptor del TCH. (C)

- a) Enfermedad de base y estado de la misma dado que condicionarán el diferente riesgo de infecciones<sup>17,18</sup>
- b) Defectos inmunitarios y tratamientos inmunosupresores recibidos: tipo, duración, dosis y secuencia temporal en relación al TCH. Esto es importante sobre todo si recibió terapias anti linfocitarias o altas dosis de esteroides que incrementan el riesgo de varias infecciones oportunistas, en especial, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp. y CMV, y condicionará la implementación de estrategias de profilaxis<sup>19,20</sup>. Asimismo, es importante evaluar si el paciente tuvo neutropenia prolongada en la quimioterapia reciente previo al TCH debido a que podría tener mayor riesgo de IFI en el período previo al prendimiento del injerto<sup>21,22</sup>. Finalmente, si se realizó esplenectomía por enfermedad oncohematológica previo al TCH podría tener mayor riesgo de sepsis por capsulados independientemente del tipo de trasplante<sup>23</sup>.
- c) Complicaciones infecciosas en quimioterapias y neutropenias previas y tratamientos recibidos, con especial énfasis en neumonías, sinusitis e IFI probable o documentadas de cualquier sitio. Esto condicionará la solicitud de estudios de diagnóstico por imágenes apropiados previo al TCH e implementará la mejor estrategia de profilaxis posible.<sup>22,24</sup> También es importante saber si el paciente tuvo infecciones por microorganismos multirresistentes, ya que esto permitirá de acuerdo al patógeno, solicitar los cultivos de vigilancia correspondientes e implementar adecuadas medidas de control de infecciones durante la internación.<sup>2</sup>
- d) Historia dental de los últimos 6 meses. Se dará especial importancia a la presencia de focos sépticos dentarios activos y enfermedad periodontal dado que pueden incrementar el riesgo de infecciones de cavidad oral durante el TCH.<sup>25</sup>
- e) Interrogar sobre historia de infecciones recurrentes, con el propósito de identificar y modificar o en lo posible tratar los factores predisponentes previos al TCH.<sup>26</sup>
- f) Evaluar presencia de comorbilidades o anomalías anatómicas como EPOC, DBT, IRC, valvulopatías y también presencia de prótesis y dispositivos intravasculares, que incrementan el riesgo de infección en diferentes sitios y por diferentes mecanismos.<sup>17</sup>

### Examen físico

En el examen físico del receptor deberá prestarse especial atención a la observación de la piel y faneras: eczemas, xerosis, foliculitis, dermatomicosis y onicomicosis con o sin perionixis. Cualquiera de estas afecciones deberá diagnosticarse apropiadamente y tratarse previo al TCH. (C) Asimismo, cabe recordar que un pequeño porcentaje de las onicomicosis del hallux, aún en el huésped normal, están causadas por *Fusarium* spp., y en pacientes neutropénicos pueden ser el sitio de entrada de infecciones sistémicas<sup>27,28</sup>. Por este motivo siempre debe realizarse un examen micológico de la uña afectada para descartar este patógeno.

Otros sitios importantes para el examen físico son el área anal y perianal, evaluando hemorroides, fisuras o úlceras; examen del tórax en búsqueda de rales sobre todo si hay síntomas respiratorios; lesiones en cavidad oral y sitio de inserción de catéteres. En pacientes que hayan padecido coriorretinitis por toxoplasma y pacientes con infección por HIV, especialmente con < 50 CD4/mm<sup>3</sup>, debería considerarse la realización de un examen de fondo de ojo.<sup>29,30</sup> (C)

El examen físico del donante debe enfocarse en la detección de estigmas asociados con enfermedades transmisibles por transfusiones o actividades de alto riesgo.<sup>2</sup> (C)

El examen clínico inicial del donante debe realizarse dentro de los 6 meses precedentes a la donación y deberá repetirse o actualizarse previo al TCH, idealmente dentro de los 7 días de la recolección, con motivo de identificar cambios en factores de riesgo o estado de salud.<sup>1,2</sup> (C) En el caso de donantes  $\leq$  a 1 mes de edad, incluyendo sangre de cordón umbilical, deberá evaluarse a la madre.<sup>2</sup>

### Evaluación odontológica

Todos los receptores de TCH deben tener una evaluación odontológica y el tratamiento que corresponda previo al inicio del régimen de acondicionamiento.<sup>2</sup> (C). Se prestará especial atención a la presencia de lesiones mucosas, caries dentales y enfermedad endodóntica, enfermedad periodontal, dentaduras postizas mal ajustadas que produzcan traumas, viabilidad de dispositivos endodónticos, presencia de disfunción temporomandibular y anomalías salivales.<sup>31</sup> Se deberán extraer los dientes comprometidos por enfermedad periodontal moderada a severa y los dientes con caries no pasibles de arreglo.<sup>2</sup> Los procedimientos invasivos de la cavidad oral deberán realizarse entre 10 y 14 días previos al inicio de la terapia de acondicionamiento con el fin de asegurar la apropiada cicatrización y el monitoreo de potenciales complicaciones posquirúrgicas.<sup>2</sup> (C)

### Exámenes complementarios

Además del examen clínico y la evaluación odontológica, es muy importante la realización de estudios complementarios rutinarios, en especial pruebas de laboratorio, con el fin de diagnosticar/ descartar infecciones asintomáticas y latentes, y establecer el riesgo de reactivación o adquisición en el período postTCH. (C) Asimismo, en pacientes en los que se identifiquen problemas activos, factores de riesgo específicos o con alteraciones de pruebas diagnósticas de rutina, deberán solicitarse los estudios adicionales que sean necesarios. (C)

El momento recomendado para la toma de las muestras del donante en relación al TCH varía según las autoridades regulatorias internacionales. En EE.UU., para donación de linfocitos y sangre de cordón umbilical, la muestra debe obtenerse dentro de los 7 días de la donación, y para progenitores periféricos y médula ósea hasta 30 días antes.<sup>2</sup> En la Unión Europea, la muestra debe obtenerse en el momento de la donación o dentro de los 7 días posteriores. Si el producto puede criopreservarse, la muestra puede obtenerse hasta 30 días antes. No se requiere re testeo previo al TCH si en las muestras

obtenidas se realizó test de ácidos nucleicos (NAT) para HIV, HBV y HCV.<sup>2</sup>

### Estudios serológicos y moleculares

En EE.UU., los tipos de test utilizados para el tamizaje pueden variar de acuerdo con la disponibilidad de laboratorio y limitaciones geográficas; no obstante, los test requeridos como estándar mínimo en donantes de TCH reguladas por la FDA son: anti HIV 1/2, HIV NAT, serología para sífilis, antiHTLV-I/II, anti CMV, anti EBV, anti HbC, HBSAg, anti HCV, HCV NAT.<sup>32, 33</sup> (B)

En nuestro país, el organismo regulatorio de las prácticas de trasplante, Incucai, en las resoluciones 319/04 y 069/09, sobre trasplante con precursores hematopoyéticos de sangre de vena umbilical, hace mención a que deberán realizarse en el momento de la donación, al neonato y a la madre los siguientes test diagnósticos: HIV p24, anti HIV, antiHTLV, HBsAg, antiHBc, anti HCV, anti CMV, pruebas serológicas para sífilis, brucelosis, chagas y cualquier otro ensayo requerido por las normativas vigentes para el estudio de infecciones transmisibles por transfusiones en donantes de sangre.<sup>34,35</sup> No obstante, no hay recomendación sobre el momento de la toma de muestras para donantes de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica y de médula ósea.

En una encuesta realizada a 7 centros de TCH de nuestro país, todos solicitan de rutina a los donantes: anti HIV, anti HCV, anti CMV, HBsAg, anti HBVc, VDRL y serología para Chagas. Solicitan anti HTLV I-II 6 centros, Huddleson 5 centros, anti Toxoplasma y anti EBV 6 centros. En tanto que solicitan HIV p24, 2 centros y PCR HCV y HIV, un centro.<sup>36</sup> El tiempo de validez de realización de los estudios de la rutina preTCH es entre 30 y 60 días.

Es importante recordar para la toma de decisiones que puede haber riesgo de transmisión de algunas infecciones en donantes seronegativos, por encontrarse en período ventana.<sup>32</sup> Asimismo, en el caso de algunos receptores, pueden tener una infección asintomática o latente y ser seronegativos por encontrarse inmunodeprimidos. Esto es importante sobre todo para infecciones por HIV y HCV. En este último, la ventana de los test serológicos disponibles de 3ra. generación que detectan anticuerpos totales es de un promedio de 8 semanas en tanto que la detección de RNA por PCR se obtiene entre 7 a 14 días de la infección.<sup>37</sup>

### Estudios microbiológicos

**Examen parasitológico seriado de materia fecal.** Varios parásitos pueden encontrarse en el intestino

en forma asintomática por lo que es recomendable su búsqueda en candidatos a TCH. (C) No obstante, el más trascendente es *Strongyloides stercoralis*, dado que puede persistir por décadas en el intestino y ocasionar un cuadro de hiperinfección y enfermedad diseminada durante la subsecuente inmunosupresión.<sup>38</sup> Lamentablemente, la sensibilidad del examen parasitológico de materia fecal es de 60% a 70% pudiendo llegar al 80% con técnicas de enriquecimiento<sup>2</sup>. Las técnicas de cultivo en placa tienen una sensibilidad de hasta 96% pero son mucho más laboriosas, caras, no disponibles en todos los laboratorios y requieren 2 a 3 días.<sup>39</sup> Por este motivo, los receptores que residen o viajaron a áreas endémicas y que tienen eosinofilia inexplicada, aún con examen parasitológico negativo, deben recibir tratamiento empírico con ivermectina<sup>2</sup> (C). En aquellos en los que se encontró *Strongyloides stercoralis*, deberá chequearse la eliminación del parásito en al menos tres exámenes de materia fecal antes de proceder con el TCH.<sup>2</sup> (C)

**Coprocultivo.** El rendimiento diagnóstico del coprocultivo para la detección de *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *E. coli* ET y *Campylobacter* spp en diferentes estudios, en pacientes con diarrea mostró ser muy bajo (entre 1,5% y 5,8%), y la mayoría de los pacientes con cultivos positivos tenía características clínicas de diarrea inflamatoria, con sangre en materia fecal.<sup>40</sup> Por este motivo, el coprocultivo no está indicado en la rutina de evaluación preTCH en candidatos asintomáticos. (B)

**Hemocultivos transcatéter.** Algunos de los pacientes candidatos a TCH, tienen catéteres semimplantables por los que recibieron quimioterapia, y lo conservarán para el procedimiento del TCH. Los hemocultivos transcatéter tienen un alto valor predictivo negativo; sin embargo, en pacientes con catéteres que están en uso, tienen mayor tasa de resultados falsos positivos comparados con hemocultivos percutáneos. Por este motivo, los hemocultivos transcatéter deben realizarse solo ante la sospecha clínica de infección y no en forma rutinaria.<sup>41</sup> (B)

**Cultivos para búsqueda de portación de organismos multiresistentes (OMR).** No hay evidencia suficiente acerca de la utilidad y el impacto de los cultivos de vigilancia de OMR (SAMR, EVR, BGNMR) en pacientes candidatos o receptores de TCH, por lo que no se recomiendan en forma rutinaria (C). No obstante, estos OMR deben ser tenidos en cuenta en pacientes con infección o colonización documentada previamente y que hayan sido tratados en centros con alta tasa de endemidad.<sup>22</sup>

**SAMR.** En la última década las infecciones por SAMR han cobrado una gran dimensión, sobre todo

a expensas de la cepa adquirida en la comunidad y es esperable que esto tenga un impacto significativo también en pacientes con TCH. Algunos estudios han mostrado que el antecedente de internación prolongada y el uso de antibióticos en los 3 meses previos, junto con la presencia de infección de piel y partes blandas, constituyen factores de riesgo para colonización por SAMR en el momento de la admisión hospitalaria, en tanto que otros han demostrado que la colonización puede ser muy prolongada.<sup>42,43</sup> Asimismo, en el contexto de infección recurrente de piel y partes blandas, particularmente abscesos y forunculosis, debemos pensar firmemente en SAMR la comunidad.<sup>44</sup> En estos escenarios podría tener mayor justificación el hisopado nasal y la eventual descolonización. (C) Finalmente, aquellos centros de TCH que mantengan altas tasas de SAMR a pesar de la implementación de medidas de control de infecciones apropiadas, deberían considerar la realización de cultivos de vigilancia desde la admisión.<sup>2,45</sup> (B)

**EVR.** Usualmente los pacientes que reciben un TCH tienen múltiples factores de riesgo para colonización e infección por EVR. Algunos estudios mostraron que en pacientes neutropénicos y con TCH la bacteriemia por EVR constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad y la presencia de colonización es un importante factor de riesgo para desarrollar enfermedad invasiva.<sup>46,47</sup> La efectividad de los hisopados de vigilancia para prevenir la transmisión no está firmemente establecida; no obstante, la búsqueda de EVR de hisopado rectal o de materia fecal debe considerarse en unidades de TCH con evidencia de transmisión de este OMR.<sup>2</sup>(C)

**BGNMR.** La utilidad de cultivos de vigilancia de BGNMR, en especial enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas KPC, ha mostrado resultados discordantes en la bibliografía<sup>48,49</sup>. Sin embargo, el CDC y el Comité Asesor para Prácticas de Control de Infecciones recomienda vigilancia activa en áreas de alto riesgo, como unidades con pacientes expuestos a ATB de amplio espectro si se han documentado enterobacterias productoras de KPC.<sup>50</sup> (C)

### Otros estudios

**PPD.** La prueba tuberculínica PPD tiene por finalidad identificar personas que se hayan infectado luego de la exposición a TBC (contactos) y la detección de personas con infección latente con mayor riesgo de enfermar (como los pacientes inmunodeprimidos)<sup>51</sup>. Sin embargo, la utilidad e interpretación se ven afectadas por múltiples factores y la sensibilidad cae notablemente en pacientes inmunodeprimidos. En este escenario, los test de liberación de interferón gamma

(TLIG) han mostrado mayor sensibilidad diagnóstica.<sup>52</sup> Si bien la infección por TBC en TCH es mucho más frecuente que en la población general, sigue siendo una afección inusual, y la mayoría de los casos se han reportado en pacientes con TCH alogénico.<sup>2</sup> No hay acuerdo entre los expertos en TCH acerca de la conveniencia o el beneficio de la indicación rutinaria de la PPD o el TLIG a todos los candidatos a TCH.<sup>2</sup> (C) No obstante, tanto las guías de la ATS como el Consenso Argentino de Tuberculosis consignan a los pacientes con inmunocompromiso como una de las indicaciones para realizar PPD.<sup>53,54</sup>

**Laboratorio general y perfil inmunológico.** Previo a un TCH es importante contar con análisis de rutina como hemograma, hepatograma, glucemia, creatinina y un examen de orina.<sup>3</sup> (C). Estos pueden aportar información útil tanto para los aspectos clínicos como para los infectológicos. Algunos ejemplos son: a) Alteraciones en la fórmula leucocitaria no explicadas por la enfermedad de base o tratamientos y la presencia de eosinofilia en pacientes que estuvieron en área endémica de *Strongyloides stercoralis*; b) Aumento de transaminasas, que obligará a profundizar el diagnóstico de los virus de hepatitis A, B y C, y condicionará posponer el TCH; c) Leucocituria como expresión de bacteriuria asintomática o prostatitis crónica.

Algunos expertos sugieren realización de un perfil inmunológico con dosaje de inmunoglobulinas y recuento de subpoblaciones linfocitarias, aunque no hay evidencia que lo justifique en forma rutinaria para todos los TCH.<sup>3</sup> (C) En cambio, el recuento de CD4 está recomendado como parte de la rutina de evaluación y seguimiento de todos los pacientes infectados por HIV independientemente que reciban o no un TCH.<sup>55,56,57</sup> (A)

**Detección de antígenos y PCR para virus respiratorios.** Los virus respiratorios en pacientes con TCH pueden ocasionar importante morbilidad y mortalidad, en especial el virus sincicial respiratorio. Algunos estudios mostraron peor evolución y mayor mortalidad en pacientes que se trasplantaron

con la infección en curso<sup>58</sup>. Por este motivo, aquellos candidatos a TCH que presenten clínica de infección respiratoria aguda deberán realizarse si fuera posible, una toma de hisopado nasofaríngeo para detección directa de antígenos de virus sincicial respiratorio, virus parainfluenza, virus influenza y adenovirus, y PCR para influenza A estacional y H1N1, en caso de haber circulación de estos últimos virus. (C) Idealmente deberá posponerse el TCH hasta la resolución del cuadro.<sup>2</sup> (C). La detección de antígenos y PCR no están indicados en candidatos asintomáticos.<sup>2</sup> (C)

**Imágenes.** En pacientes asintomáticos, el rol de las radiografías de tórax y de senos es incierto. No obstante, la mayoría de los centros las solicita como parte de la rutina de evaluación pre TCH y esto también es sugerido por expertos.<sup>3,36</sup> (C). La TAC de tórax y senos son métodos más sensibles para detección de complicaciones infecciosas, especialmente IFI, en pacientes inmunocomprometidos.<sup>59,60,61</sup> Estas deben solicitarse en pacientes con manifestaciones clínicas, radiografías patológicas o antecedentes de IFI en quimioterapias previas. (C)

### Comentarios finales

En base a la bibliografía disponible, las recomendaciones de expertos en TCH intersociedades de EE.UU, Canadá y Europa, las regulaciones de nuestro país y la experiencia de los grupos locales de trasplante, los estudios de la rutina preTCH sugeridos tanto al donante como al receptor, se encuentran en la tabla I. Estos deberán realizarse dentro de los 30 días previos al TCH.

De acuerdo con los datos clínicos de la evaluación y los resultados obtenidos de la rutina y de eventuales estudios adicionales que pudieran solicitarse se definirá la conducta con cada caso en particular. Si surgiera algún problema infectológico activo o potencial, de decidirá en conjunto con los hematólogos, si el TCH puede llevarse a cabo sin inconvenientes, o por el contrario deberá posponerse o suspenderse.

TABLA I. Exámenes de rutina de evaluación infectológica Pre TCH

Estudio	Receptor	Donante	Observaciones
Rx Tórax	+	-	Solicitar en donante con manifestaciones clínicas
Rx. Senos	+	-	
TC tórax y senos	+	-	Solicitar si Rx anormal, o manifestaciones clínicas o antecedentes de IFI
CMV IgG	+	+	
EBV VCA IgG	+	+	
VZV IgG	+	-	

continúa

Estudio	Receptor	Donante	Observaciones
HSV IgG I-II	+	-	
HIV 1 y 2	+	+	
HTLV-I-II	+	+	
HBs Ag	+	+	
Anti HBs Ag	+	+	
Anti HBc	+	+	
HCV Ac	+	+	
HAV IgM	-	-	Solicitar solo en presencia de hepatitis
Toxoplasma IgG	+	+	
VDRL	+	+	Si reactiva, confirmar con FTA-ABS
Huddleson	+	+	Si reactiva, confirmar con ELISA
Chagas HAI y ELISA o IFI	+	+	
PCR HIV	-	+	
PCR HCV	-	+	Solicitar a receptor si anti HCV fuera reactivo o tuviera factores de riesgo: transfusiones antes de 1992, tatuajes, drogadicción o aumento de transaminasas
PCR HBV	-	-	Solicitar si HBsAg y/o antiHBc fueran reactivos
SAMR hisopado nasal	+/-	-	Opcional
EVR hisopado perianal	+/-	-	Opcional
BGN MR hisopado perianal	+/-	-	Opcional
Parasitológico seriado de materia fecal	+	-	
Micológico uñas/ piel	+	-	Solicitar si presentara lesiones
Detección directa de antígenos para virus respiratorios. PCR	+	-	Solicitar si tuviera clínica de infección respiratoria aguda
Influenza A estacional y H1N1			
PPD	+	-	
Hemograma, química	+	+	
Examen de orina	+	-	

## BIBLIOGRAFÍA

1. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *MMWR* 2000; 49 ( RR-10): 1-95.
2. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, y col. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143-1238
3. Anaissie E and Marr K. Evaluation for Infection Before Hematopoietic Cell Transplantation. *UpToDate*, 2011. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
4. Peffault de latour R, Ribaud P, Robin M, y col. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant in HCV-Infected Patients. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 1008-1017
5. Liang R. How I Treat and Monitor Viral Hepatitis B Infection in Patients Receiving Intensive Immunosuppressive Therapies or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2009; 113: 3147-3153.
6. Ceneli O, Nur Ozkurt Z, Acar K, y col. Hepatitis B-Related Events in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *World J Gastroenterology* 2010; 16: 1765-1771.
7. Mele A, Paterson P, Prentice H, Leoni P and Kibbler C. Toxoplasmosis in Bone Marrow Transplantation: a Report of Two Cases and Systematic Review of the Literature. *Bone marrow Transplant* 2002; 29: 691-698.
8. Derouin F and Pelloux H. Prevention of Toxoplasmosis in Transplant Patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 1089-1101.
9. Meers S, Lagrou K, Theunissen K, y col. Myeloablative Conditioning Predisposes Patients for *Toxoplasma gondii* reactivation after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1127-1134.
10. De la Cámara R, Martino R, Granados E, y col. Tuberculosis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Characteristics and Outcome. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 291-298.
11. Machado C, Chaves Martins T, Colturato I y col. Epidemiology of Neglected Tropical Diseases in Transplant Recipients. Review of the Literature and Experience of a Brazilian HSCT Center. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 2009; 51:309-324.
12. Safdar A., Malathum K., Rodriguez S, Husni R, Rolston K. Strongyloidiasis in patients at a Comprehensive Cancer Center in the United States. A Retrospective Study Covering the Years 1971–2003. *Cancer* 2004; 100: 1531-6
13. Wirk B and Wingard JR. *Strongyloides stercoralis* Hyperinfection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 143-148.
14. Kotton C. Zoonoses in Solid-Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 857-66.

15. Lederman E. and Crum NF. A Case Series and Focused Review of Nocardiosis Clinical and Microbiologic Aspects. *Medicine* 2004; 83:300-13.
16. Ertem M, Kurekci AE, Ayser D, Unal E, Ikinciogullari A: Brucellosis Transmitted by Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:225-226.
17. Anaissie E and Nucci M. Risks and Epidemiology of Infections after Autologous Stem Cell Transplantation. En: Bowden R, Ljungman P and Paya C. *Transplant Infections*. Lippincott Williams & Wilkins, 2nd. Edition; 4: 39-50.
18. Brown J. The Influence of the Conditions of Hematopoietic Cell Transplantation on Infectious Complications. *Curr Op Infect Dis* 2005; 18: 346-51.
19. Samonis G and Kontoyiannis DP. Infectious Complications of Purine Analog Therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:409-13.
20. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, Gribben JG and Baden LR. Infectious Complications Associated with Alemtuzumab Use for Lymphoproliferative Disorders. *Clin Infect Dis* 2006; 43:16-24.
21. Segal BH, Bow EJ, Menichetti F. Fungal Infections in Nontransplant Patients with Hematologic Malignancies. *Infect Dis Clin North Am.* 2002; 16:935-6
22. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz K y col. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56-e93
23. Ram S, Lewis LA and Rice PA. Infections of People with Complement Deficiencies and Patients Who Have Undergone Splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 740-780.
24. Grigg A and Slavin M. Minimizing the Risk of Recurrent or Progressive Invasive Mold Infections During Stem Cell Transplantation or Further Intensive Chemotherapy. *Transpl Infect Dis* 2008; 10: 3-12.
25. Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Raber J y col. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer* 2002; 10:466-473.
26. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF y col. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1373-406.
27. Nucci M and Anaissie E. Cutaneous Infection by *Fusarium* Species in Healthy and Immunocompromised Hosts: Implications for Diagnosis and Management. *Clin Infect Dis* 2002; 35:909-20
28. Nucci M and Anaissie E. *Fusarium* Infections in Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 695-704
29. Peacock JJE, Greven CM, Cruz JM, Hurd DD. Reactivation Toxoplasmic Retinochoroiditis in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation: Is There a Role for Chemoprophylaxis?. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 15:983-987.
30. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR* 2009; 58, RR-4: 55-61
31. National Cancer Institute. Complicaciones Orales de la Quimioterapia y la Radioterapia de la Cabeza y Cuello. Versión Profesional de Salud. U.S Nacional Institutes of Health 2006. [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov).
32. Morris M, Fischer S and Ison M. Infections Transmitted by Transplantation. *Inf Dis Clin of N Am* 2010; 24: 497-514.
33. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry. Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) 2007. <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.
34. Incucai. Resolución 319/04. Normas para la Habilitación de Bancos de Células Progenitoras Hematopoyéticas (B-CPH) Provenientes de la Sangre de la Vena Umbilical y de la Placenta con Fines de Trasplante. [www.incucai.gov.ar](http://www.incucai.gov.ar).
35. Incucai. Resolución 069/09. Normas para la Actividad de Captación, Colecta, Procesamiento, Almacenamiento y Distribución de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH) Provenientes de la Sangre de Cordón Umbilical y de la Placenta para Uso Autólogo Eventual. [www.incucai.gov.ar](http://www.incucai.gov.ar)
36. Sociedad Argentina de Infectología. Sociedad Argentina de Hematología. Jornada de Prevención de Infecciones en el Paciente Trasplantado de Células Hematopoyéticas. Junio de 2010. [www.sah.org.ar](http://www.sah.org.ar)
37. Strader DB, Wright T, Thomas DL and Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39 (4): 1147-71.
38. Keiser PB and Nutran TB. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 208-217
39. Siddiqui AA and Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* Infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1040-7.
40. Guerrant R, Van Gilder T, Steiner TS y col. Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 331-50.
41. Mermel LA, Allon M, Bouza E y col. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
42. Hidron HI, Kourbatova EV, Halvosa JS y col. Risk Factors for Colonization with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Patients Admitted to an Urban Hospital: Emergence of Community-Associated MRSA Nasal Carriage. *Clin Infect Dis* 2005; 41:159-66.
43. Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andremont A and Lucet JC. Duration of Colonization by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* after Hospital Discharge and Risk Factors for Prolonged Carriage. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1393-8
44. Patel M. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Recognition and Management. *Drugs* 2009; 69: 693-716.
45. Huang SS, Yokoe DS, Hinrichsen VL y col. Impact of Routine Intensive Care Unit Surveillance Cultures and Resultant Barrier Precautions on Hospital-wide Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:971-978.
46. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C y col. Colonization, Blood-Stream Infection, and Mortality Caused by Vancomycin-Resistant Enterococcus Early After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 615-21
47. Diaz Granados CA and Jernigan JA. Impact of Vancomycin Resistance on Mortality among Patients with Neutropenia and Enterococcal Blood-Stream Infection. *JID* 2005; 191: 588-95.
48. Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E. Success of an Infection Control Program to Reduce the Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:447-452
49. Gardam MA, Burrows LL, Kus JV y col. Is Surveillance for Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae an Effective Infection Control Strategy in the Absence of an Outbreak? *J Infect Dis* 2002; 186:1754-60.
50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Acute Care Facilities. *MMWR.* 2009; 58:256-260.
51. CDC. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *MMWR* 2000; 49, RR-6: 1-51

52. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. *Ann Intern Med.* 2007; 146:340-354.
53. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395
54. Abbate E, Ballester D, Barrera L y col. Consenso Argentino de Tuberculosis. *Rev Arg Med Resp* 2009; 9: 61-99.
55. Spitzer TR, Ambinder RF, Lee JY, Kaplan LD, Wachsmann W. Dose-Reduced Busulfan, Cyclophosphamide, and Autologous Stem Cell Transplantation for Human Immunodeficiency Virus-Associated Lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 020. *Biol Blood and Marrow Transplant* 2008; 14:59-66.
56. Serrano D, Carrión R, Balsalobre P y col. HIV-Associated Lymphoma Successfully Treated with Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Experimental Hematology* 2005; 33: 487-494.
57. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H y col. Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus: 2009 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:651-81
58. Peck AJ, Corey L and Boeckh M. Pretransplantation Respiratory Syncytial Virus Infection: Impact of a Strategy to Delay Transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39:673-80.
59. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H. Diagnosis and Antimicrobial Therapy of Lung Infiltrates in Febrile Neutropenic Patients: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Haematology and Oncology. *European Journal Of Cancer* 2009; 45: 2462-72.
60. Escuissato DL, Gasparetto EL, E Marchiori y col. Pulmonary Infections After Bone Marrow Transplantation: High-Resolution CT Findings in 111 Patients. *AJR* 2005; 185:608-615.
61. Epstein VA, Kern RE. Invasive Fungal Sinusitis and Complications of Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 2008; 41: 497-524.

### 3. RECOMENDACIONES GENERALES PARA PACIENTES RECEPTORES DE TCH

**Claudia Salgueira**

Los diferentes trastornos del sistema inmune determinan el tipo de infección que tiene más probabilidades de adquirir un paciente. En general, en el huésped inmunocomprometido se debe minimizar la exposición a pacientes con enfermedades transmisibles y otros agentes exógenos<sup>1</sup>.

En receptores de TCH las precauciones para enfermedades específicas son adicionadas a las precauciones estándares, tal como la implementación del medio ambiente protegido<sup>1,2</sup>.

Los receptores de TCH deben internarse en habitaciones individuales (B), y cuando esté indicado deben adicionarse precauciones específicas (ej.: respiratorias; contacto respiratorio, contacto)<sup>1-3</sup>.

Este documento enumera una serie de estrategias destinadas a prevenir infecciones oportunistas en el receptor de TCH. En relación a tópicos sobre los

cuales hay controversia, ya que no hay aún evidencia suficiente que los sustente para elaborar una recomendación, es aceptable la aplicación de una política institucional sobre el tema en cuestión.

#### 1. Medio ambiente protegido. (MAP)

Ha sido diseñado para TCH alogénico a fin de minimizar el conteo de esporas en el aire y reducir el riesgo de infecciones fúngicas invasivas (B). No hay estudios que sustenten el beneficio de colocar un paciente con trasplante de órgano sólido u otro tipo de inmunocompromiso en una habitación con medio ambiente protegido<sup>1,2</sup>.

#### Componentes de medio ambiente protegido

##### 1.1 Pacientes: Receptor Alogénico de TCH.

- Mantener al paciente en el MAP excepto que requiera procedimientos que no puedan realizarse en la habitación (ej.: TC) (B).
- Se recomienda el uso de barbijo de alta eficiencia (ej.: N95) por parte del paciente cuando salga de la habitación durante las tareas de construcción o mantenimiento.

Las remodelaciones hospitalarias u otras obras que generen polvillo ambiental, se han asociado con incremento de las infecciones fúngicas invasivas (IFI); el uso de barbijo de alta eficiencia en estas circunstancias reduce la incidencia de las mismas. El uso de barbijo de alta eficiencia en ausencia de construcción no ha sido evaluado, pero la mayoría de los expertos recomiendan que los pacientes utilicen barbijo de alta eficiencia al salir de la habitación. La planificación previa debe incluir estrategias para intensificar las medidas de control frente a *Aspergillus* spp(A), así como difusión de las recomendaciones<sup>1-4</sup>.

##### 1.2 Precauciones estándares y expandidas<sup>1</sup>

- Utilizar precauciones estándares con todos los pacientes (A)
- Realizar el lavado de manos antes y después del contacto con el paciente.
- No se requiere el uso de gorros, guantes o barbijo en trabajadores de la salud o visitantes para el acceso rutinario a la habitación.
- El uso de gorro, barbijo, y guantes está permitido para trabajadores de la salud o visitantes según precauciones estándares. Recordar que el barbijo debe ser individual y que el de tipo quirúrgico debe descartarse luego de su uso<sup>(1, 2,5)</sup>.
- Implementar precauciones respiratorias cuando el tipo de infección así lo requiera (ej.: varicela) (A)<sup>(1,5)</sup>.

### 1.3 Ingeniería<sup>1, 2, 4</sup>

- La Ventilación de la habitación debe contar con más de 12 cambios por hora (B).
- Utilizar Filtro HEPA (99,7% de eficiencia), el cual permite remover partículas mayores a 0,3 µm de diámetro del aire que ingresa a la habitación (B). La necesidad de uso de filtro en TCH autólogo no ha sido establecida, sin embargo debe considerarse cuando el receptor tenga neutropenia prolongada (C). El uso de habitaciones con flujo laminar es controvertido.
- El flujo de aire de la habitación debe ser dirigido. La habitación debe tener flujo de aire dirigido desde un sitio de la habitación que pase por la cama del paciente y sea extraído al otro lado de la habitación (B).
- Presión positiva con relación al pasillo; la presión de la habitación debe ser mayor que la del baño, antesala y pasillos. Presión diferencial > 12.5Pa (B).
- Habitación: deben hallarse selladas las ventanas, techos y salidas eléctricas para prevenir la salida del aire. No deben existir superficies que presenten roturas o fisuras; las mismas deben estar libres de humedad (B).
- Se recomienda que las puertas de la habitación tengan cierre automático (B).
- La unidad de trasplante de tener un equipo de reserva de ventilación para situaciones de emergencia.

Los centros de trasplantes deben prevenir que las aves puedan acceder a los conductos de aire de la institución (A). Se recomienda que no se hallen expuestos a áreas en construcción o renovación no sólo los pacientes sino también las visitas, los trabajadores de la salud que participen en su atención y los equipos. En caso que la habitación presente alguna filtración o grieta, la misma debe ser reparada lo más pronto posible.

### 1.4 Superficies<sup>1, 2</sup>

La limpieza y desinfección de superficies no críticas son parte de las precauciones estándares. Un incremento en la frecuencia de limpieza puede ser necesario para minimizar la acumulación de polvo ambiental<sup>1</sup>.

- Se debe realizar una limpieza diaria de las superficies horizontales utilizando paños húmedos. Evitar los métodos de limpieza que generen polvo ambiental (B) <sup>(1, 5, 6)</sup>
- No utilizar alfombrados en las habitaciones o pasillos. (B) <sup>(1, 2, 6, 7)</sup>
- No utilizar tapizados en el mobiliario. <sup>(1, 2, 6, 7)</sup>

- No colocar plantas, flores frescas o secas en la habitación del paciente o áreas cercanas a la misma. (B) <sup>(1, 2, 6, 9)</sup>

### 2. Juguetes, áreas de juego, diarios y revistas<sup>1, 2, 11</sup>

- Las áreas de juego deben limpiarse y desinfectarse diariamente y cada vez que sea necesario. (B)
- Solo están permitidos los juegos, video, y juguetes que puedan ser sometidos a limpieza y desinfección (C). Se permiten los juguetes nuevos.
- Los juguetes que no puedan ser lavados, desinfectados y secados luego de su uso, no deben ser utilizados.
- Los juguetes de peluche solo están permitidos si previamente fueron lavados y secados utilizando lavarropas y secarropas respectivamente, y para ser utilizados por ése paciente.
- En el caso de correspondencia, se permite el ingreso de la misma pero previamente debe removerse el sobre externo (C).
- Diarios: se recomienda evitarlos, ya que no hay una forma de esterilizar material contaminado con polvo ambiental y esporos fúngicos (C).

### 3. Visitas<sup>1-3</sup>

No deben ingresar a la unidad o tener contacto directo con un receptor de TCH desde el inicio del tratamiento de acondicionamiento aquellas visitas que presenten enfermedades infecciosas o síntomas tales como exantema, fiebre, síndrome gripal, exantema que aparezca dentro de las 6 semanas post vacunación frente a varicela e historia de inmunización con vacuna polio oral dentro de las 4 semanas previas (en su reemplazo deben recibir vacuna Salk). (A)

Las personas que tengan contacto estrecho con estos pacientes deberán tener completo su esquema de vacunación y al día. Si por alguna razón recibió vacuna Sabin deberá evitar el contacto con el paciente por 4 semanas.

Se recomienda que las instituciones cuenten con una política escrita en respecto al acceso rutinario de niños, por potenciales patologías infecciosas (B). Si bien no hay un mínimo de edad requerida para el ingreso, los visitantes deben ser capaces de cumplir con las precauciones de aislamiento requeridas y con el lavado de manos<sup>1, 2, 3</sup>.

### 4. Utensilios para alimentos<sup>2</sup>

- La combinación de agua caliente y detergente es suficiente para decontaminar los platos y utensilios de comer.

- Puede utilizarse vajilla y utensilios reusables (vasos, platos, tazas, etc.).

### 5. Limpieza dentaria <sup>2, 11</sup>

Se recomienda la revisión odontológica previa al trasplante y mantener una buena higiene oral después del trasplante, especialmente antes del prendimiento del injerto. (B)

El cepillado dentario debe realizarse al menos dos veces al día con cepillo suave (B). El uso de pasta dentaria es opcional dependiendo de la tolerancia (C). El cepillado debe mantenerse aun en períodos de neutropenia y/o mucositis, solo se suspenderá en caso de dolor o sangrado.

Los receptores de TCH que no toleren el cepillado deben mantener una buena higiene oral mediante buches 4-6 veces / día con agua estéril, solución salina o solución de bicarbonato de sodio.

### 6. Comida segura <sup>1,2, 12, 13</sup>

Los alimentos deben ser bajos en carga microbiana, la dieta no es estéril pero minimiza los riesgos de exposición frente a bacterias, hongos, virus y parásitos.

La dieta debe iniciarse desde la terapia condicional. Se recomienda en los pacientes receptores de TCH autólogo continuar por 30 días post trasplante, mientras en los de TCH alogénico por 100 días post trasplante. En ambos casos quedará a criterio del clínico modificar el período.

Quién prepare los alimentos deberá observar una práctica segura: lavarse las manos antes y después de manipular alimentos, preparar los alimentos sobre superficies limpias, utilizar elementos de cocina limpios y no dejar fuera de la heladera alimentos preparados por más de 2 hs.

Algunos alimentos de consumo más frecuente se muestran en la Tabla 1:

TABLA 1. Alimentos de consumo frecuente

	PERMITIDOS	EXCLUIDOS
Lácteos y derivados	Deben ser pasteurizados Leche descremada/ chocolatada Crema artificial Quesos pasteurizados	Leche cruda Productos lácteos no pasteurizados Quesos tipo brie o azul Helados tipo blando
Vegetales y Frutas	Vegetales frescos o congelados cocidos Jugos de fruta o de vegetales pasteurizados	Vegetales crudos o no cocidos; fritos o revueltos Ensaladas Frutas frescas: todas Jugos de fruta no pasteurizados. Pasas de uva, frutas secas
Panificados Cereales Almidones	Panes, muffins, galletitas tipo biscuits, crackers, tostadas Waffles. Cereales cocidos Arroz. Pastas secas	Panificados rellenos con crema, flan, crema pastelera, natillas
Carnes y Derivados	Vacuna, pollo, pescado, pavo y jamón, muy bien cocidos Huevos frescos cocidos	Mariscos. Pescado crudo Carnes crudas Carnes poco cocidas
Otros	Margarinas/ Manteca Flanes. Gelatinas Sales especiadas, hierbas, pimientas incorporadas sólo durante la cocción. Azúcar, chocolate, cacao Café, café descafeinado, te Bebidas carbonatadas y reconstituidas con agua estéril	Cremas heladas no comerciales Pimienta, sales especiadas, hiervas adicionadas luego de la cocción Bebidas reconstituidas con agua no estéril

Se recomienda no ingerir alimentos provistos por venta ambulante. En relación a la comida de un restaurante, está contraindicado el consumo de ensaladas y condimentos en envases no individuales.

Si bien un estudio randomizado, publicado recientemente, sobre el impacto de la dieta cocida versus cruda no muestra una mayor incidencia de infecciones severas en aquellos pacientes que

consumen alimentos crudos, por el momento no hay datos suficientes para establecerlo como una recomendación<sup>13</sup>.

### 7. Agua <sup>(2, 12)</sup>

El agua para consumo debe ser segura: el agua corriente debe haber sido testeada para descartar contaminación bacteriana según los controles sanitarios correspondientes. Si no puede garantizarse dicha condición, utilizar agua previamente hervida.

Puede utilizarse para beber o cepillado, agua previamente hervida por un minuto. Agua estéril puede ser utilizada para beber y cocinar una preparación, o preparar hielo.

En el caso de utilizar filtros, los mismos deben ser capaces de remover partículas = 1 µm de diámetro o utilizar filtro por osmosis reversa. Estos filtros no son apropiados para aguas no cloradas. Debe realizarse mantenimiento y recambio periódico según instrucciones del fabricante.

Puede consumirse agua envasada si la misma ha sido procesada para remover *Cryptosporidium* spp por uno de los 3 procesos: osmosis reversa; destilación o filtración de partículas = 1 µm.

Los receptores de TCH deben evitar caminar, nadar, sumergirse, o jugar con agua de estanques, lagos, ríos, etc ya que puedan estar contaminadas con *Cryptosporidium* spp y *E. coli* O157 entre otros.

### 8. Mascotas <sup>2, 11</sup>

Se debe minimizar el contacto directo con animales, especialmente si están enfermos. Se recomienda delegar el cuidado y limpieza de sus elementos a otra persona, así como evitar el contacto con el sector donde se preparan los alimentos. Se recomienda el uso de productos comerciales para su alimentación.(C)

No pueden tener contacto con heces de animales a fin de reducir el riesgo de adquirir una infección por *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* spp, *Salmonella* spp y *Campylobacter* spp.

### 9. Viajes <sup>1, 2, 11</sup>

Se recomienda la consulta previa con el infectólogo antes de planificar un viaje tanto dentro de los límites del país como al exterior. Algunas enfermedades requieren profilaxis o vacunación previa.

### 10. Trabajadores de la salud <sup>1, 2, 3, 11</sup>

El centro debe contar con una política escrita en relación a inmunización y vacunación del per-

sonal. (B). Todos los trabajadores con enfermedades transmisibles por aire, contacto directo o gota gruesa, no podrán tener contacto con el paciente trasplantado hasta que su cuadro infeccioso este resuelto. (A)

Los mismos deben hallarse inmunizados frente a sarampión, paperas, rubeola, varicela y anualmente frente a Influenza. (B)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, y col. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission Infectious Agents in Healthcare settings. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>
2. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H y col. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44: 453-455
3. CDC. Guidelines for Environmental Infection Control in Health-care Facilities. Recommendation of CDC and the Healthcare Infections Control Practice Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 2003; 52 ( RR 10): 1-42.
4. Raad I, Hanna H, Osting C y col. Masking of neutropenic patients on transport from hospital rooms is associated with a decrease in nosocomial aspergillosis during construction. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 41-43.
5. CDC. Guidelines for Preventing Health-Care Pneumonia, 2003. Recommendations of CDC and the Healthcare Infections Control Practice Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53 (RR-3):1-40
6. Noskin GA, Bednarz P, Suriano T, Reiner S, Peterson LR. Persistent contamination of fabric-covered furniture by vancomycin-resistant enterococci: implications for upholstery selection in hospitals. *Am J Infect Control* 2000; 28 :311-3.
7. Gerson SL, Parker P, Jacobs MR, Creger R, Lazarus HM. Aspergillosis due to carpet contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:221-3.
8. Taplin D, Mertz PM. Flower vases in hospitals as reservoirs of pathogens. *Lancet* 1973; 2:1279-81.
9. Walsh TJ, Dixon DM. Nosocomial aspergillosis: environmental microbiology, hospital epidemiology, diagnosis and treatment. *Eur J Epidemiol* 1989; 5:131-42.
10. Lass-Flörl C, Rath P, Niederwieser D, y col. Aspergillus terreus infections in haematological malignancies: molecular epidemiology suggests association with in-hospital plants. *J Hosp Infect* 2000; 46:31-5.
11. Dykewicz CA. Hospital Infection Control in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Emerg Infect Dis* 2001; 2:263-7.
12. United States Department of Agriculture Food safety and Inspection Service. Food safety for transplant recipients; Sept 2006- 1-20. [www.fsis.usda.gov](http://www.fsis.usda.gov)
13. Gardner A; Mattiuzzi G, Faderl S, y col. Randomized Comparison of Cooked and Noncooked Diets in Patients Undergoing Remission Induction Therapy for Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26:5684-5688.

#### 4. PROFILAXIS ANTIBACTERIANA EN NEUTROPENIA

José A. Cozzi

La duración y la profundidad de la neutropenia secundaria a la quimioterapia son los factores de riesgo más importantes para desarrollar complicaciones infecciosas en pacientes con cáncer<sup>1</sup>. Numerosas estrategias y regímenes profilácticos han sido estudiados en pacientes neutropénicos severos post-quimioterapia para disminuir el riesgo de infección, como la decontaminación selectiva del tracto digestivo<sup>2</sup>. Los ATB orales no absorbibles (aminoglucósidos, polimixinas, neomicina y vancomicina) han sido abandonados por la mala tolerancia, bajo cumplimiento por parte del paciente y ausencia de eficacia clínica. Distintos estudios randomizados y controlados que utilizaron ATB orales absorbibles como profilaxis: TMP-SMT y fluoroquinolonas (FQ), demostraron reducción en la frecuencia de infecciones por BGN, pero sin reducción en la mortalidad. Asimismo, documentaron la emergencia de BGN resistentes. Por estos motivos, el uso de profilaxis ATB ha sido controversial<sup>3</sup>.

Numerosos meta-análisis se han realizado para evaluar la eficacia de las FQ en la prevención de infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos<sup>4,5,6</sup>. Los datos obtenidos demostraron que las FQ reducen significativamente la incidencia de bacteriemias por BGN, las infecciones documentadas microbiológicamente (IDM), las infecciones totales y los eventos febriles, pero sin reducción signi-

ficativa de la mortalidad. Todas estas revisiones citadas incluyeron hasta 20 ensayos, mientras que Gafter-Gvili A et al<sup>7,8</sup>, incluyeron en un meta-análisis recientemente publicado, 100 ensayos randomizados y controlados con 10.274 pacientes. Esta muestra cuenta con mayor poder para determinar un efecto estadísticamente significativo, demostrando que la profilaxis ATB reduce significativamente la mortalidad total relacionada al tratamiento (MRT) y la mortalidad relacionada a las infecciones (MRI). Cuando se analizó separadamente las FQ comparadas contra placebo, también se encontró reducción significativa de: MRT, MRI, eventos febriles, infecciones clínicamente documentadas (ICD), IDM, bacteriemias, bacteriemias por BGN, y sin diferencia estadísticamente significativa respecto de infecciones fúngicas entre ambas ramas (ver tabla I).

Las FQ comparadas con TMP-SMT, redujeron las IDM, infecciones por BGN, bacteriemias por BGN, con menores efectos adversos y menor desarrollo de resistencia bacteriana. Las FQ asociadas a profilaxis ATB para cocos gram positivos (CGP), (rifampicina, vancomicina, penicilina, amoxicilina, roxitromicina) demostraron reducción significativa de bacteriemias por CGP, pero sin beneficio claro en disminuir la mortalidad.

En los últimos años, la eficacia clínica de la profilaxis con FQ, sin incremento significativo de la resistencia, ha sido demostrada en varios estudios. van de Wetering y colaboradores<sup>9</sup> publicaron un meta-análisis donde demuestran eficacia clínica de la profilaxis con FQ en quimioterapia convencional (ma-

TABLA I: Profilaxis ATB: FQ en pacientes neutropénicos severos afebriles

	FQ	Placebo/No tratamiento	RR (95%CI)	p
<b>Eventos febriles</b>				
Gafter-Gvili et al (2005)	369/798 (46%)	505/701 (72%)	0,67 (0,56-0,81)	<0,001
Bucanave et al (2005)	243/375 (65%)	308/363 (85%)	0,76 (0,70-0,83)	0,001
<b>Infecciones Bacterianas</b>				
Gafter-Gvili et al (2005)	171/706 (24%)	318/701 (45%)	0,50 (0,35-0,70)	<0,001
Bucanave et al (2005)	74/339 (22%)	131/336 (39%)	0,55 (0,43-0,71)	<0,001
<b>Infecciones por BGN</b>				
Gafter-Gvili et al (2005)	48/588 (8%)	192/588 (33%)	0,39 (0,32-0,46)	0,0001
Bucanave et al (2005)	21/339 (6%)	47/336 (14%)	0,44 (0,27-0,72)	0,001
<b>Infecciones por CGP</b>				
Gafter-Gvili et al (2005)	49/588 (8%)	179/588 (30%)	0,42 (0,35-0,50)	0,0001
Bucanave et al (2005)	42/339 (12%)	61/336 (18%)	0,68 (0,47-0,98)	0,04
<b>MRT</b>				
Gafter-Gvili et al (2005)	33/652 (5,06%)	59/592 (9,9%)	0,52 (0,35-0,77)	0,001
Bucanave et al (2005)	10/373 (2,6%)	18/363 (4,9%)	0,54 (0,25-1,164)	ns
Leibovici et al (2006)	41/798 (5%)	56/732 (8%)	0,67 (0,46-0,98)	0,05
<b>MRI</b>				
Gafter-Gvili et al (2005)	14/542 (2,5%)	33/480 (6,8%)	0,38 (0,21-0,69)	0,001

yoría de LMA) y TCH, en estudios realizados en la década del '80 y del '90. Bucanave et al.<sup>10</sup> y Cullen M et al.<sup>11</sup> demuestran reducción significativa de eventos febriles e infecciones bacterianas utilizando profilaxis ATB con Levofloxacina en pacientes portadores de LMA y y TCH autólogo en Tumores sólidos ( TS) y linfomas (ver tabla I), y en quimioterapia convencional en pacientes con TS y linfomas respectivamente<sup>15</sup>.

Leibovici L. y colaboradores<sup>12</sup> publican una actualización del meta-análisis publicado previamente<sup>7,8</sup> incluyendo estos 2 últimos estudios (n = 12.599 pacientes) que nos permite responder las siguientes preguntas:

### Profilaxis ATB con FQ en pacientes neutropénicos severos afebriles

¿A quiénes?

- Reducción significativa de la MRT (respecto de ensayos posteriores al año 2000 como rama control) en: Leucemia Aguda / TCH: RR 0,67 (95% CI 0,46-0,98) p 0,04, NNT (n° necesario de pacientes a tratar) 55 para prevenir una muerte. RC (rama control) 5,5% de mortalidad<sup>16, 17, 18, 19, 20, 21, 22</sup>; TS / Linfomas durante el 1° ciclo de quimioterapia convencional considerar en pacientes con alto riesgo de neutropenia.
- Reducción significativa de Eventos febriles en LMA/TCH y TS /Linfomas receptores de quimioterapia convencional.
- TS/Linfomas con quimioterapia convencional, fuera del primer ciclo: no recomendado, a pesar de que reduce el número de eventos febriles, estos tienen baja frecuencia (15% en la rama control Cullen M et al<sup>11</sup>), y estos pacientes presentan neutropenias de bajo riesgo (< 7 días de duración).

¿Cuál es la droga de elección?

Mayor eficacia clínica demostrada con Ciprofloxacina<sup>8</sup> y Levofloxacina<sup>10, 11, 12, 13</sup> respecto de norfloxacina y ofloxacina<sup>12, 13</sup>; dependiendo la elección entre ambas de acuerdo a factores epidemiológicos locales de cada institución.

Administración desde el comienzo de quimioterapia hasta la recuperación de la neutropenia o presencia de fiebre en Leucemia Aguda / TCH en la mayoría de los estudios. Otra opción en TCH es comenzar profilaxis ATB con quinolonas 24 hs luego de finalizada la infusión de la quimioterapia<sup>10, 18, 19, 20, 21, 22</sup>.

Factores epidemiológicos que pueden afectar nuestras decisiones:

- Se evidenció reducción significativa de infecciones y bacteriemias por CGP respecto a placebo<sup>13</sup> principalmente *Staphylococcus aureus* metilino sensible

e infecciones estreptocócicas, siendo la profilaxis ATB con FQ aún efectiva en instituciones donde la prevalencia de infecciones por CGP es elevada.

- Resistencia ATB a FQ:

No se demostró aumento significativo de colonización e infección por CGP y BGN resistentes respecto del placebo<sup>14</sup>.

Considerar profilaxis en comunidades con similar o menor resistencia ATB a la que presenta el estudio GIMEMA publicado recientemente<sup>9</sup>. Este, demostró eficacia clínica hasta en poblaciones de pacientes que presentan 50 % de resistencia global a FQ en el total de aislamientos bacterianos del grupo control, 20 % resistencia de BGN en el grupo control, y 20 % de resistencia a FQ en BGN en la comunidad. Constituyen una excepción los receptores de TCH alogénicos.

- Infecciones causadas por *Clostridium difficile*: no se demostró aumento significativo con el uso de profilaxis ATB con FQ respecto del placebo<sup>12</sup>. En algunos estudios no randomizados, la utilización de moxifloxacina se asoció a una alta incidencia de diarrea por *Clostridium difficile*.<sup>23</sup>

Recomendaciones (Nivel de evidencia A):

- Población: Pacientes con Leucemias agudas y TCH autólogos y alogénicos.
- Drogas de elección: Ciprofloxacina y levofloxacina.
- Momento de indicación: Desde el comienzo de la quimioterapia. Cada centro deberá considerar factores de riesgo individualizados a cada paciente y factores epidemiológicos locales previo uso de esta pauta.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS y col. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340.
2. van der Waaij D, Berghuis JM. Determination of the colonization resistance of the digestive tract of individual mice. *J Hyg (Lond)* 1974; 72: 379-387.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP y col. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-751.
4. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M y col. Prophylaxis with Fluoroquinolones for bacterial infections in Neutropenic patients: A Meta-analysis. *Clin Infec Dis* 1996; 23: 795-805.
5. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of Quinolone Prophylaxis in neutropenic cancer patients: A Meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179-1187.
6. Cruciani M, Malena M, Bosco O y col. Reappraisal with Meta-analysis of the addition of Gram-Positive Prophylaxis to Fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4127-4137.

7. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy (Review), The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, 4:CD 004386.
8. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis reduces Mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005; 42: 979-995.
9. van de Wetering MD, de White MA, Kremer LCM y col. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: A systematic review of randomized controlled trials. Eur J Cancer 2005; 41: 1372-1382.
10. Bucanave G, Micozzi A, Menichetti F, y col. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005; 353: 977-987.
11. Cullen M, Steven N, Billingham L, y col. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumours and lymphomas. N Engl J Med 2005; 353: 988-98.
12. Leibovici L, Paul M, Cullen M y col. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients, New evidence, Practical decisions. Cancer 2006; 107: 1743-51.
13. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy (Review), The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Update.
14. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 5-22.
15. Cullen M, Billingham L, Claire H, Steven N. Rational Selection of Patients for Antibacterial Prophylaxis after Chemotherapy. J Clin Oncol 2007; 25: 4821-4828.
16. Bucanave G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients-ECIL1 (European Conference on Infection in Leukaemia) guidelines. Eur J Cancer 2007 Suppl 5: 5-12.
17. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of Cancer-related Infections. Freifeld A, Segal B et al. V.2.2009. www.nccn.org
18. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, y col. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:1143-1238.
19. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, y col. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2009; 44, 467-470.
20. Döhner H, Estey EH, Amadori S, y col. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010; 115: 453-474.
21. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz EA, y col. Clinical Practice Guideline for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Disease Society of America. Clinical Infectious Disease 2011, 52:427-431.
22. Cozzi JA. Guías de Recomendaciones sobre Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de Infecciones en Pacientes con Cáncer. Profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos adultos. Consenso de la SADI, CIPNYTMO, 2008; www.sadi.org.ar/recomendaciones.html
23. von Baum H, Sigge A, Bommer M, y col. Moxifloxacin prophylaxis in neutropenic patients. J Antimicrob Chemother 2006; 58:891-4.

## 5. PROFILAXIS ANTIBACTERIANA EN EICH

Alejandra Valledor

Se denomina enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica a aquella que ocurre más allá del día 100 post trasplante <sup>1</sup>.

Como consecuencia de la EICH, en este estadio se producen: hipoesplenismo o asplenia funcional, ausencia o disminución de los niveles de gammaglobulinas y consecuentemente disminución de los niveles de anticuerpos y alteración de la opsonización <sup>2,4</sup>.

Por tanto en esta etapa los pacientes son altamente vulnerables a las infecciones por microorganismos capsulados: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.

Es por ello que se han desarrollado estrategias de profilaxis para prevenir las infecciones severas por organismos capsulados y disminuir por tanto la mortalidad.

No existen trabajos randomizados que evalúen la profilaxis antibacteriana en este escenario, pero de acuerdo a los trabajos publicados algunos expertos recomiendan su uso.

### *Streptococcus pneumoniae*

La incidencia de bacteriemia por neumococo es de 350/100.000 trasplantes de células hematopoyéticas (TCH), 30 veces mayor que en la población general, en la cual la incidencia es de 11.5/100.000. Siendo en el alogénico 3 veces mayor respecto del autólogo (590/100.000 versus 199/100.000)<sup>2,4</sup>.

Kumar y colaboradores describieron en Edmonton que de las bacteriemias a neumococo producidas en TCH (14/1238), la mayoría ocurrió en los alogénicos 64.3% (p<0.00001) y la mayoría (86%) fueron tardías y se desarrollaron en pacientes con EICH crónico (78%), con una mortalidad del 14.3%. Todos los serotipos causantes de dichas bacteriemias (23F y 6B) estaban contenidos en la vacuna polisacárida de 23 (PPV 23) y el 69% en la conjugada (PVC7)<sup>5</sup>.

Engelhard y colaboradores describieron 51 episodios de enfermedad invasiva por neumococo sobre un total de 5096 TCH, los mismos fueron más frecuentes en TCH alogénico que en autólogo (12 vs 4.6/ 1000), la incidencia fue mayor en etapas tardías, más allá del día 100 (2 versus 9/1000), diferencias que fueron estadísticamente significativas. La incidencia fue también mayor en los pacientes que presentaban EICH. La mortalidad observada fue del 20%<sup>6</sup>.

Yamasaki reportó una mortalidad del 20% por enfermedad neumocócica invasiva en TCH, el 60% de los episodios ocurrió en pacientes con EICH crónico <sup>7</sup>.

Kumashi reportó 30 veces mayor frecuencia de bacteriemia a neumococo en pacientes con EICH<sup>8</sup>.

Youssef analizó una serie de 54 infecciones invasivas causadas por *S pneumoniae* en 47 pacientes con TCH, e identificó como factores de riesgo el linfoma como enfermedad de base y el uso de corticoides a altas dosis<sup>4</sup>.

En el Royal Marsden (UK), Kulkarni y colaboradores, reportaron un análisis multivariado en el que la EICH crónica fue el único factor de riesgo independiente (RR 3.7,  $p < 0.001$ )<sup>9</sup> de bacteriemia por *S pneumoniae*.

Es evidente entonces que la infección bacteriémica por neumococo ocurre frecuentemente en TCH alogénico, particularmente en etapas tardías y en pacientes con EICH.

Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia, especialmente en adultos, de la profilaxis antibacteriana; el riesgo de su utilización sería la infección de brecha por neumococo resistente<sup>10</sup>.

Ya se han reportado resistencias a la Penicilina cercanas al 20%, llegando a cifras del 70% en el sudeste asiático y se han reportado resistencias del 46% para Trimetoprima/ Sulfametoxazol<sup>5,6</sup>.

Una de las estrategias para evitar la infección invasiva por neumococo es la vacunación.

Los pacientes con EICH presentan menor respuesta a la vacuna antineumocócica, por lo tanto se debe mantener un alto índice de sospecha durante los episodios febriles e iniciar rápidamente un esquema antibiótico empírico con adecuada cobertura para *S pneumoniae*.

### Esquema propuesto<sup>11</sup>

Indicar las vacunas 6 meses post TCH (B) con 4 dosis, 3 dosis PVC13 (conjugada) separadas por un mes, más 1 dosis PPV23 (polisacárida) (B) a los 10 meses de la última PVC13 (18 meses post TCH).

EICH crónico 4 dosis PVC13 (C)

### Profilaxis propuesta<sup>11</sup>

En EICH crónico y en hipogamaglobulinemia severa (A)

Drogas: Penicilina oral 250-500 mg/d, Amoxicilina 250-500 mg/d

En casos de alergia a los beta lactámicos: Macrólidos o Quinolonas

### Alarma precoz

En caso de fiebre, descompensación hemodinámica o neumonía, deberá sospecharse infección invasiva por neumococo e iniciarse tratamiento empírico (A)

### *Haemophilus influenzae*

Vacunar a todos los receptores de TCH con EICH crónico especialmente en pacientes pediátricos (B), en adultos la incidencia de infecciones invasivas es baja, su indicación es opcional.

Inmunizar a los 6-12 meses posteriores al trasplante. Ante la exposición de un paciente con TCH y EICH con EICH crónico, se recomienda el uso de Rifampicina 600 mg vía oral por 4 días.

### *Bordetella pertussis*

Vacunar a los 12 meses post Trasplante (B) una dosis de TDPa (tetanos, difteria y pertusis acelular)

Ante la exposición, debe indicarse Azitromicina, otros macrólidos o Trimetoprima/Sulfametoxazol (B)

### *Nocardia spp, Listeria spp y Salmonella spp*

La profilaxis con Trimetoprima/Sulfametoxazol, utilizada para los pacientes con EICH crónico, es efectiva para disminuir la incidencia de infecciones por estos patógenos.

### Hipogamaglobulinemia (IgG < 400mg%)

En caso de IgG < 400 mg% e infecciones graves o a repetición, considerar el uso de Gammaglobulina endovenosa (C). En este caso se administrará cada tres o cuatro semanas de acuerdo a la respuesta del paciente.

### Conclusiones

Los pacientes con TCH tienen mayor riesgo de enfermedad invasiva por neumococo y otros microorganismos capsulados.

El EICH crónico es el factor de riesgo más importante para desarrollar enfermedad invasiva por neumococo.

La hipogamaglobulinemia, asplenia funcional y las altas dosis de corticoides aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad invasiva por neumococo.

El antecedente de linfoma y de irradiación corporal total son factores de riesgo adicionales para desarrollar enfermedad invasiva por neumococo.

La profilaxis antibiótica debería considerarse en estos grupos de alto riesgo.

La vacunación pre y post trasplante es una fundamental estrategia de prevención.

La profilaxis con Trimetoprima/Sulfametoxazol confiere protección para *Nocardia spp, Listeria spp y Salmonella spp*

Debe tenerse alta sospecha de infección por gérmenes capsulados en pacientes con fiebre y EICH, sobre todo en etapas tardías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marty FM and Rubin RH. The prevention of infection post-transplant: the role of prophylaxis, preemptive and empiric therapy. *Transplant Int* 2006; 19 (1): 2-11
2. Dykewicz CA. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2001; 7: 19S- 22S
3. Young JA. Infectious complications of acute and chronic GVHD. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008; 21:343-56."
4. Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV, y col. Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine breakthrough infections 1989 – 2005. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 69 -77.
5. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, y col. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplantation recipients: a decade of prospective population – based surveillance. *BMT* 2008; 41:743-7.
6. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, y col. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European bone marrow transplantation survey. *Br J Haematol* 2002; 117:444-50.
7. Yamasaki S, Heike K, Mori S, y col. Infectious complications in chronic graft – versus – host disease a retrospective study of 145 recipients of allogenic hematopoietic stem cell transplantation with reduced – and conventional – intensity conditioning regimens. *Transpl Inf Dis* 2008; 10:252-9.
8. Kumashi P, Girgawy E, Tarrand JJ, y col. Streptococcus pneumoniae bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998-2002). *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:303-12.
9. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, y col. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood* 2000 Jun; 95: 3683-6.
10. Tauro S, Dobie D, Richardson G, y col. Recurrent penicillin – resistant pneumococcal sepsis after matched unrelated donor (MUD) transplantation for refractory T cell lymphoma. *BMT* 2000; 26:1017-9.
11. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, y col. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *BMT* 2009; 44:467-70.

## 6. PROFILAXIS DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Andrea Nenna

La TBC es poco común en el TCH, su incidencia es diez veces inferior a la que ocurre luego del trasplante de órgano sólido<sup>1,3</sup>, pero es más frecuente que en la población general (RR 2.95)<sup>1,2</sup> La incidencia varía desde 0,001 % en algunos centros de EEUU, 1,6% en España, 8,7% en Hong Kong hasta 16% en Pakistán<sup>1</sup>. Se considera un factor de riesgo el pertenecer a un país con alta endemia<sup>2,3,4</sup>. Una encuesta realizada a centros de trasplantes de Argentina, confirmó TBC en solo 3 de 2261 pacientes (0,1%) con TCH alogénicos<sup>5</sup>, esta baja incidencia podría deberse a subregistro, inconvenientes en el seguimiento o quizás no ser la población trasplantada la más expuesta (Costantini

P, datos no publicados). Esta infección se manifiesta tardíamente, a partir de los 90 días pos trasplante, la mediana es de 160 a 324 días post trasplante<sup>1, 2</sup>. En el 80% de los casos la forma de presentación es la pulmonar<sup>1,2</sup>. La mortalidad reportada va desde 0 a 50% en algunas series pequeñas de casos<sup>1, 2, 6, 7, 8, 9</sup>.

Se ha observado una mayor predisposición a presentar TBC en pacientes con TCH alogénicos<sup>1,2</sup>, enfermedad injerto contra huésped crónica (EICH) con más de 100 días de trasplante ( $p < 0.05$ , RR = 3.6), irradiación corporal total ( $p < 0.05$ , RR = 4.9)<sup>3</sup> y tratamiento con corticoides<sup>2</sup>. El 20% de los casos reportados ocurrieron en pacientes con TCH autólogo, más frecuentemente en pacientes con LLC que recibieron terapias con alentuzumab y fludarabina, drogas que producen una profunda deficiencia en la inmunidad celular<sup>3</sup>.

### Prevención de la exposición

Se sugiere alertar a los candidatos y receptores de TCH a no exponerse a situaciones epidemiológicas con riesgo de contagio de TBC y comunicar que ciertas ocupaciones (trabajos en cárceles, centros de salud, etc.) favorecen el contagio<sup>3</sup> (B).

### Evaluación pretrasplante

Son de relevancia los antecedentes epidemiológicos, de PPD positiva, de TBC previa y exposición a enfermos con TBC<sup>1, 3,11</sup>.

La Radiografía de tórax permite visualizar la presencia de imágenes pulmonares actuales o de cicatrices tuberculosas<sup>1,10,11</sup>. El objetivo de la evaluación pretrasplante consiste en el estudio de la Tuberculosis Latente (TBL) y activa (TBA).<sup>3,10</sup>

### Evaluación de la TBL

En la TBL la infección se encuentra controlada por el sistema inmune y no hay expresión clínica ni radiológica de la misma, aunque puede reactivarse al disminuir las defensas de huésped. Se estudia con la prueba de tuberculina PPD<sup>1,6,11</sup>, por el estado de inmunodepresión que presentan los candidatos a TCH, una reacción se considera positiva cuando presenta una induración  $\geq 5\text{mm}$  (C)<sup>1,7,11</sup>.

En centros donde se realizan TCH en Argentina solo el 30,3 % solicitan la PPD en la evaluación pre trasplante, ya que la utilidad de esta prueba es controvertida por su baja sensibilidad en inmunocomprometidos.<sup>1,5,6</sup> La positividad reportada en el TCH es del 23%<sup>4</sup>. Otra opción para el diagnóstico de TBL es el Test de Liberación de Interferon gamma (TLIG), este método requiere una muestra de sangre y mide el interferón gamma liberado en presencia de los

péptidos ESAT-6 y CFP-10 de *M. tuberculosis*, como estos antígenos no existen en la vacuna BCG, son útiles para diferenciar infección por *Micobacterium tuberculosis* de vacunación, este método es preferido para pacientes inmunodeprimidos que habitualmente tienen resultados negativos con las reacciones cutáneas.<sup>1,12,13</sup> Esta prueba por el momento no se encuentra disponible en nuestro país. Dado que tanto la PPD o el TLIG con resultado negativo no descartan la TBL se sugiere mantener un alto nivel de sospecha en el seguimiento pos trasplante.<sup>1,2,7,5</sup>

En conclusión si bien la PPD tiene una baja sensibilidad se recomienda su realización en la evaluación pre trasplante (C).

Con el diagnóstico de TBL se inicia la profilaxis con isoniazida (H), debiendo previamente haberse realizado diagnóstico de exclusión de TBA<sup>3,10,11</sup>, no hay necesidad de diferir el TCH.<sup>3</sup>

### Evaluación de la TBA

Consiste en la evaluación clínica, el estudio radiológico del tórax (A) y la toma de muestras para la búsqueda de *M. tuberculosis*<sup>14</sup>. El diagnóstico de TBA debe descartarse siempre que exista la indicación de H como profilaxis.

En caso de TBA se inicia el tratamiento estándar con drogas de primera línea H, R, Z y E (etambutol). El Trasplante debe ser diferido hasta tener controlada la enfermedad infecciosa, basado en el criterio clínico ya que no existen definiciones objetivas<sup>3</sup>.

### Profilaxis

El objetivo es evitar la reactivación de TBC en las siguientes situaciones de riesgo: la TBL, diagnosticada con la reacción de PPD  $\geq 5$  mm (C); el antecedente de contacto con personas infectadas con TBC pulmonar o laríngea (B); la presencia de imágenes radiológicas compatibles con cicatrices tuberculosas (C) y en el caso de TBC previa tratada<sup>3,11</sup>(Tabla I). En este último caso hay que considerar el riesgo de reactivación versus la alta prevalencia de TBC Multiresistente (TBMR) en países endémicos por lo que se sugiere la alta sospecha clínica e intervención temprana a la profilaxis universal.<sup>3</sup>

### Regímenes de elección

El tratamiento de elección es Isoniazida (H) a una dosis de 5 mg/Kg/d, con dosis máxima de 300 mg/d asociada a piridoxina 25-50 mg/d. El tiempo de administración recomendado es de 9 meses y con un máximo de 12 meses ya que prolongar la profilaxis no brinda mayores beneficios(B)<sup>10,11,14,15,16</sup>. La efectividad del tratamiento en reducir la TBC es mayor del 65%

con 6 meses y del 75% con 12 meses, esta pequeña ventaja tiene sentido en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar TBC<sup>16</sup> (Tabla II). En caso de ser necesario el uso concomitante de antifúngicos, la misma no presenta interacciones con fluconazol, y no se recomienda su uso con itraconazol, faltan datos aún sobre la asociación con voriconazol o pozaconazol<sup>3</sup>.

Las tasas de hepatitis en los regímenes de H a los 6 y 12 meses fueron de 0,36% y 0,52% respectivamente, está asociada a una edad mayor de 35 años y al consumo de alcohol; la neuropatía periférica se observa en el 2% de los pacientes y puede ser prevenida con piridoxina.<sup>1,6,11,14,16</sup>

Opción: Con terapia directamente observada (DOT) H 2 /sem, 15 mg/kg con dosis máxima de 900 mg y piridoxina 50-100 mg (C).<sup>1,3,11</sup>

### Regímenes alternativos

Rifampicina (R) 600 mg/d por 4 meses (C),<sup>1,15</sup> la eficacia es comparable a la H. Hay que tener en cuenta la interacción con ciclosporina que puede producir agravamiento de la EICH.<sup>3,6,11,14,15</sup>

La asociación de Pirazinamida (Z) y R, durante 2 meses, no se recomienda por producir hepatitis fatal<sup>3,13,15</sup>.

TABLA I Indicaciones de profilaxis

Exposición a TBA (pulmonar o laríngea) (B)
PPD $\geq 5$ mm (C)
Hallazgos radiológicos que sugieran TBC pulmonar curada (C)
TBA: tuberculosis activa

TABLA II: Profilaxis régimen de elección y alternativos

Profilaxis régimen de elección	Profilaxis regímenes alternativos
H 5 mg / Kg / d, máximo 300 mg/d; 9 meses o hasta reducir deltisona= 20 mg día (B) tiempo máximo 12 meses (C)	H 2 /sem 15 mg/kg dosis, máximo 900 mg (DOT) (C).
	R 600 mg/d por 4 meses (C)
	Z+ R 2 meses (no recomendado)

H: isoniazida, DOT: tratamiento directamente observado, R: rifampicina, Z: pirazinamida

### CONCLUSIONES

La TBC es una enfermedad de muy baja incidencia en TCH, si bien es más frecuente que en la población general (RR 2.95) y en el TCH alogénico respecto del

autólogo. La presentación clínica es tardía, a partir de los 90 días post trasplante y en el 80% de los casos se diagnostica compromiso pulmonar. Son factores de riesgo el pertenecer a un país con alta endemia, la EICH crónica, la irradiación corporal total y el tratamiento con corticoides.

La evaluación pre trasplante consiste en la valoración de los antecedentes epidemiológicos, la radiografía de tórax y el estudio de TBL y TBA

Para el diagnóstico de TBL se sugiere realizar la PPD, si bien en pacientes inmunodeprimidos la misma es de muy baja sensibilidad y se considera positiva si la induración es igual o mayor a 5 mm. El TLIG es más sensible para pacientes que habitualmente tienen resultados de test cutáneos negativos. Hay que tener en cuenta que un resultado negativo de PPD o TLIG no descarta la TBL, por lo cual se sugiere mantener un alto nivel de sospecha en el seguimiento post trasplante.

La TBL tiene indicación de profilaxis, la droga de elección es isoniacida, administrada durante 9 meses o hasta disminuir la dosis de deltisona a menos de 20 mg/día con un tiempo máximo de 12 meses. La TBL no contraindica el trasplante.

Otras situaciones con indicación de profilaxis por el riesgo de reactivación de TBC son el antecedente de contactos con TBC pulmonar o laríngea y las imágenes radiológicas compatibles con cicatrices tuberculosas. En el caso de la TBC previa tratada se recomienda evitar la profilaxis y mantener la vigilancia en el post trasplante dado el riesgo de infección por MTMR. Previo a la iniciación de profilaxis debe hacerse diagnóstico de exclusión de TBA, con su diagnóstico se inicia el tratamiento estándar con drogas de primera línea H, R, Z y E (etambutol) El trasplante está contraindicado hasta tener controlada la infección.

## REFERENCIAS

- Russo R, Luiz Dulley F, Sukanuma L, Leonardo Franca I, Shikanai Yasuda M, Figueiredo Costa S. Tuberculosis in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients: Case Report and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases* 2010; Suppl 3: e187-91
- De la Cámara R, Martino R, Granados E y col. Tuberculosis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26: 291-298
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H y col. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1143-1238.
- Ambrossi G, Jakowski A, Feinstein M, Weinstock. Active Tuberculosis Limited to Foreign-Born Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 36:741-743
- Profilaxis de TBC en TCH, Jornada de prevención de infecciones en el paciente transplantado de células Hematopoyéticas SADI SAH 4 de junio 2010; www.SAH.org.ar
- Aljurf M, Gyger M, Alrajhi A y col. Mycobacterium Tuberculosis Infection in Allogeneic Bone Marrow Transplantation Patients. *Bone Marrow Transplantation*, 1999; 24, 551-554
- Erdstein A, Daas P, Bradstock K, Robinson T, Hertzberg M. Tuberculosis in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: Still a Problem in the 21st Century. *Transplant Infectious Disease* 2004; 6: 142-146
- Cordonnier C, Martino R, Trabasso P y col. Mycobacterial Infection: A Difficult and Late Diagnosis in Stem Cell Transplant Recipients. *CID* 2004; 38: 1229-36
- Machado C, Martins T, Colturato I y col. Epidemiology of Neglected Tropical Diseases in Transplant Recipients. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009; 51: 309-324
- Sharma U, Safranek S. What is the recommended approach to asymptomatic patients who develop a reactive PPD?. *The Journal of Family Practice*, 2006; 55:163-165
- Abbate E, Ballester D, Barreda L y col. Consenso Argentino de Tuberculosis. *Rev Arg Med Resp* 2009; 9:61-69
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146:340-354
- Mazurek G, Jereb J, LoBue P, Iademarco M, Metchock B, Vernon A. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. *MMWR* 2005; 54: 49-55
- Robert M. Jasmer, M.D., Payam Nahid, M.D., and Philip C. Hopewell, M.D.; Latent Tuberculosis Infection, *NEJM* 2002; 347:1860-1866
- TB Elimination Treatment Options for latent Tuberculosis Infection. [www.cdc.gov/tb](http://www.cdc.gov/tb)
- Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smail FM. Isoniacida para la prevención de tuberculosis en las personas no infectadas por HIV. *La Biblioteca Cochrane Plus* 2008; n 2.

## 7. PROFILAXIS DE VIRUS HERPES

Patricia Costantini

### Herpes simplex

El virus Herpes simplex (HHV) tipo I, y más raramente el tipo II, producen comúnmente lesiones mucocutáneas en el huésped inmunocompetente. Después de la infección primaria el virus permanece latente en las neuronas sensoriales de los ganglios nerviosos y puede, a partir de allí, reactivarse debido a múltiples estímulos externos y durante períodos de inmunosupresión. En pacientes que reciben TCH las reactivaciones producen úlceras orales y mayor grado de mucositis, mayor número de días con fiebre, esofagitis, formas cutáneas diseminadas y más raramente neumonitis, hepatitis y meningoencefalitis.

Más del 80% de los adultos son seropositivos, y luego del TCH el 80% de ellos presentará reactivación durante los primeros 30 días pos-trasplante. El diagnóstico se sospecha por el tipo de lesiones y se recomienda que de ser posible se confirme por virología. En la evaluación pre trasplante a todos los receptores se les debe solicitar serología (A).

Es optativa la realización de la misma al donante<sup>1</sup>. A todo receptor seronegativo se le recomendarán medidas generales para prevenir la exposición (A), no

requiere profilaxis aun si el donante es seropositivo. Durante las reactivaciones se recomienda implementar precauciones de contacto (A).

### Prevención de enfermedad

Se recomienda que todo receptor de TCH seropositivo reciba profilaxis con aciclovir desde el acondicionamiento hasta el prendimiento del injerto o hasta que se resuelva la mucositis; lo que ocurra más tardíamente (A para alogénico y B para autólogo)<sup>2,3</sup>. Esta estrategia disminuye significativamente el número de reactivaciones herpéticas y la morbilidad asociada a las mismas<sup>4</sup>. La dosis recomendada es de 250 mg/m<sup>2</sup>/dosis o 5 mg/kg/dosis endovenosos cada 12 horas. Si el paciente presentara buena tolerancia oral se podrá utilizar aciclovir oral 400 a 800mg cada 12 horas (A) o valaciclovir 500 a 1000mg día (A)<sup>5,6</sup>. Se recomienda utilizar las dosis más elevadas del rango si el paciente presenta depleción de células T, ha recibido terapias anti linfocitarias, o altas dosis de esteroides, para prevenir la aparición de cepas resistentes al aciclovir (C). En presencia de mucositis igual o mayor a grado II utilizar aciclovir endovenoso (C).

Ganciclovir no es una droga aprobada para el tratamiento o la prevención de las infecciones causadas por herpes simplex, pero si se lo ha indicado por otro motivo no es necesario utilizar aciclovir (A).

Tampoco es necesario utilizar aciclovir si se está administrando foscarnet.

En algunas series se ha reportado hasta un 30% de frecuencia de aparición de cepas de HHV resistente a aciclovir. Los factores de riesgo implicados han sido: profilaxis con aciclovir a bajas dosis, reactivaciones frecuentes con tratamientos intermitentes, donante seronegativo, EICH mayor de grado II, injerto con depleción de linfocitos T y utilización de terapias anti linfocitarias<sup>7</sup>. La profilaxis con ganciclovir y la profilaxis con aciclovir por un año o hasta el fin de la inmunosupresión tienen un efecto protector<sup>8,9</sup>.

En pacientes con reactivaciones frecuentes o con EICH que requieren tratamiento con esteroides se recomienda profilaxis por un año o mientras continúe la inmunosupresión, con aciclovir 800mg por vía oral cada 12 horas o valaciclovir 500 mg cada 12 horas (B) En estos pacientes de alto riesgo se desaconseja la utilización de bajas dosis para evitar la selección de cepas resistentes al aciclovir.

### Varicela-zoster

La infección primaria por el virus Varicela zoster (VZ) produce varicela. El virus tiene la capacidad de permanecer latente en los ganglios de las raíces nerviosas. La reactivación produce herpes zoster.

Los pacientes inmunocomprometidos seronegativos pueden presentar varicela severa, especialmente en los primeros dos años pos-trasplante alogénico o por períodos más prolongados si hay EICH. Otros factores de riesgo son diagnóstico previo de enfermedad linfoproliferativa o un recuento de CD4 menor de 200 por mm<sup>3</sup>.

Luego del TCH el riesgo acumulado a dos años de presentar herpes zoster es elevado en los receptores de TCH alogénico, llegando a 80% a los 30 meses en los receptores de células progenitoras de cordón<sup>10,11</sup>. Las complicaciones son neuralgia pos-herpética, necrosis, herpes hemorrágico, sobreinfecciones bacterianas, diseminación cutánea y/o visceral con compromiso hepático, pulmonar o del sistema nervioso central, muchas de ellas potencialmente fatales<sup>2</sup>.

Todos los receptores de TCH deben ser testeados para IGG para VZ (A).

A los receptores seronegativos se les debe recomendar evitar la exposición a pacientes con varicela (A).

Todos los trabajadores de la salud y los convivientes o contactos cercanos de pacientes que van a recibir TCH, que no tienen historia de varicela y que son seronegativos deben recibir la vacuna para varicela. Si se presenta erupción pos vacunación, la misma puede ser causada por el virus vaccinal o por el virus salvaje. Por lo tanto deben evitar tener contacto con el paciente y si éste hubiera ocurrido proceder como con un contacto con un caso de varicela.

Los pacientes con TCH que presenten varicela o herpes zoster que compromete varios dermatomas o diseminado deben permanecer en aislamiento respiratorio hasta que todas las lesiones se encuentren en estadio de costra (A). El herpes zoster localizado requiere precauciones de contacto.

En los pacientes seropositivos que requieren TCH alogénico se recomienda profilaxis con aciclovir por un año (B)<sup>1</sup>. En pacientes con EICH severo se recomienda continuar la profilaxis hasta 6 meses posteriores a la suspensión de la inmunosupresión (B)<sup>12,13</sup>. Si bien las dosis bajas de aciclovir son efectivas para la prevención de VZ<sup>14</sup>, se recomiendan dosis de 800 mg cada 12 horas o valaciclovir 1 gramo día para evitar la aparición de cepas de Herpes simplex resistentes al mismo.

Los pacientes que se encuentren recibiendo ganciclovir, foscarnet o cidofovir no necesitan ninguna profilaxis adicional.

Los pacientes seronegativos expuestos a un caso de varicela deben recibir IG específica dentro de las 96 horas de ocurrido el contacto (A). Si la misma no estuviera disponible, se puede utilizar aciclovir 800 mg 5 veces por día o valaciclovir 1 g cada 8 horas por siete días a partir del séptimo día pos exposición (C). Debido a que algunos pacientes seropositivos pueden perder su inmunidad pos TCH y hay múltiples casos reportados de reinfección, algunos expertos

recomiendan profilaxis pos exposición con aciclovir o valaciclovir en los primeros seis meses pos trasplante autólogo y doce meses pos trasplante alogénico (C) <sup>15</sup>.

### Epstein Barr

Epstein Barr (EBV) es un herpes virus que produce infección primaria en niños y adultos jóvenes y reactivaciones en los pacientes inmunocomprometidos. La mayoría de las reactivaciones son subclínicas y no requieren tratamiento, muy raramente se han reportado casos de encefalitis, mielitis, neumonitis y hepatitis. Hay diversos tumores asociados a EBV, la enfermedad linfoproliferativa pos trasplante, linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, leucemia NK, enfermedad de Hodgkin, entre otros. La enfermedad linfoproliferativa pos trasplante asociado a EBV (ELPT) es la complicación más severa y se produce cuando existe una profunda supresión de la función de los linfocitos T. En la era previa al tratamiento anticipado su mortalidad era mayor al 80% <sup>16</sup>. La incidencia varía desde un 0,07% en los pacientes con trasplante autólogo, hasta un 30% en trasplante alogénico con injerto de donante no relacionado deplecionado de células T. Los pacientes que han recibido un trasplante de donante no relacionado o injerto con disparidad en el antígeno mayor de histocompatibilidad o deplecionado de células T (in vivo o ex vivo) deben ser considerados de alto riesgo <sup>2</sup>.

Otros factores de riesgo son el uso de globulina anti linfocitaria, OKT3, donante positivo-receptor negativo y esplenectomía. El pico de incidencia de ELPT ocurre entre el primer y quinto mes pos trasplante. La carga viral se incrementa en forma sostenida por lo menos tres semanas antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente, como síndrome mononucleosiforme, que es la manifestación precoz, o como enfermedad linfoproliferativa, con adenopatías o masas tumorales. Se recomienda solicitar serología pre trasplante alogénico tanto al donante como al receptor (salvo en gemelos idénticos).

En aquellos pacientes que pertenezcan a los grupos de alto riesgo se recomienda monitorear la carga viral medida a través de la PCR cuantitativa en sangre total (B). Este monitoreo debe realizarse una vez por semana durante los primeros tres meses, o por períodos más prolongados si hay EICH o han ocurrido reactivaciones previas. Al momento actual no se puede recomendar un punto de corte, dado que no hay una técnica estandarizada y que el riesgo de desarrollar ELPT es variable de acuerdo al número de factores de riesgo que presente el paciente.

En aquellos pacientes que pertenezcan a grupos de alto riesgo y presenten cargas virales persistentemente elevadas, especialmente si además tienen incremento de CD20 en sangre periférica <sup>17</sup>, se recomiendan diferentes estrategias de prevención<sup>2</sup>:

- Rituximab semanal(A) 375 mg/m<sup>2</sup>; en general una o dos dosis son suficientes para disminuir la carga viral por lo menos un logaritmo por semana.

- Disminuir la inmunosupresión (B)
- Infusión de linfocitos EBV específicos del donante, si esta técnica estuviera disponible (C).

No se recomienda el uso de drogas antivirales para la prevención o el tratamiento de esta complicación.

### Herpes tipo 6

El Herpes tipo 6 (HHV6) afecta frecuentemente a niños, y a los tres años la seroprevalencia es cercana al 100%. Es el agente causal del exantema súbito o roséola.

Luego del TCH la reactivación es muy frecuente, ocurre muy precozmente en el período pos trasplante en aproximadamente el 50% de los pacientes y aun con mayor frecuencia en aquellos pacientes que recibieron TCH de cordón <sup>18</sup>. El HHV6 se ha asociado a diversas patologías, tales como hepatitis, fiebre, rash, infiltrados pulmonares y retraso del prendimiento de plaquetas y glóbulos rojos, incremento del riesgo de EICH e incremento de la mortalidad <sup>2,19</sup>. Otra patología importante asociada a HHV6 es la encefalitis límbica que se manifiesta por pérdida de memoria, convulsiones e hiponatremia; en la RNM se observan lesiones temporales que no refuerzan luego de la administración de contraste. El diagnóstico de encefalitis se realiza luego de descartar otras patologías infecciosas y a través de la detección de PCR para HHV6 en LCR <sup>20</sup>.

El HHV6 puede integrarse cromosómicamente, y si el donante presenta esta condición se manifestará por cargas virales persistentemente elevadas, número de copias muy alto y aparición coincidente con el prendimiento de polimorfonucleares que no se modifica con el tratamiento antiviral <sup>21</sup>. Cuando se sospecha la presencia de integración cromosómica, se debe realizar carga viral al donante que presentará PCR positiva y elevado número de copias.

En la actualidad no se puede recomendar una estrategia de monitoreo ni tratamiento anticipado <sup>1</sup>.

Si ocurre infección, el ganciclovir, cidofovir y foscarnet son drogas útiles para el tratamiento.

### Herpes tipo 7

El herpes tipo 7 tiene una historia natural semejante al tipo 6, produciendo enfermedades febriles y exantemáticas en niños pequeños y muy raramente convulsiones febriles.

La reactivación en pacientes con TCH es sumamente infrecuente y hay solo unos pocos casos reportados de asociación entre Herpes tipo 7 y enfermedad neurológica. En la actualidad no se recomienda ninguna medida preventiva específica<sup>1,21</sup>.

### Herpes tipo 8

El virus herpes tipo 8 es el agente causal del sarcoma de Kaposi. Se lo ha asociado además a linfoma de cavidades y a la enfermedad de Castleman. Se transmite por vía sexual, saliva y en aéreas de alta endemicidad a través de transfusiones sanguíneas o trasplante de órgano sólido. La seroprevalencia es muy variable en diferentes áreas del planeta, siendo alta en África sub-sahariana y modesta en la cuenca del Mediterráneo. En el resto del mundo su seroprevalencia es muy baja. Es sumamente infrecuente en el TCH. No se recomiendan medidas específicas de prevención o monitoreo para esta infección<sup>1,21</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H y col. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143-1238.
2. Styczynski J, Reusser P, Einsele H y col. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 757-70
3. Whitley RJ, Gnann Jr JW. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med* 1992; 327: 782-789.
4. Yahav D, Gafter-Gvilli A, Mughtar E y col. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 3131-48.
5. Dignani M, Mykietyuk A, Michelet M y col. Valacyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus reactivation in recipients of progenitor cells transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 263-267
6. Eisen D, Essell J, Broun ER, Sigmund D, DeVoe M. Clinical utility of oral valacyclovir compared with oral acyclovir for the prevention of herpes simplex virus mucositis following autologous bone marrow transplantation or stem cell rescue therapy. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 51-55.
7. Chakrabarti S, Pillay D, Ratcliffe D, Cane PA, Collingham KE, Milligan DW. Resistance to antiviral drugs in herpes simplex infections among allogeneic stem cell transplant recipients: risk factors and prognostic significance. *J Infect Dis* 2000; 181: 2055-8.
8. Langston A, Redei I, Callendo A y col. Development of drug-resistant herpes simplex virus infection after haploidentical hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood*, 2002; 99: 1085-8.
9. Erard V, Walt A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug resistance HSV disease. *J Infect Dis* 2007; 196: 266-70.
10. Kim D, Messner H, Minden M y col. Factors influencing varicella zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: low dose acyclovir prophylaxis and pre-transplant diagnosis of lymphoproliferative disorders. *Transplant Inf Dis* 2007; 10: 90-98.
11. Vanderbosch K, Overtchikine P, Champagne M, Haddad E, Alexandrov L, Duval M. Varicella-zoster virus disease is more frequent after cord blood than after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 867-71.
12. Boeckh M, Kim H, Flowers M, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006; 107: 1800-5.
13. Erard V, Guthrie K, Varley C y col. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster disease after drug discontinuation. *Blood* 2007; 110: 3071-77.
14. Kim D, Kumar D, Messner H y col. Clinical efficacy of prophylactic strategy of long-term low-dose acyclovir for varicella-zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2008; 22: 770-9
15. Weinstock D, Boeckh M, Sepkowitz K. Postexposure prophylaxis against varicella zoster virus infection among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1096-7.
16. Styczynski J, Einsele H, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transpl Infect Dis* 2009; 11:383-92.
17. Faraci M, Caviglia L, Morreale G y col. Viral-load and B-lymphocyte monitoring of EBV reactivation after allogeneic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1052-55.
18. Chevallier P, Hebia-Fellah I, Planche L y col. Human herpes virus 6 infection is a hallmark of cord blood transplant in adults and may participate to delayed engraftment: a comparison with matched donors as stem cell source. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:1204-11.
19. Zerr D, Corey L, Kim H, Huang ML, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcome of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *CID* 2005; 40: 932-40.
20. Zerr D. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol* 2006; 37 Suppl: 52-56.
21. Ljungman P, de la Camara R, Cordonier C y col. Management of CMV, HHV-6, HHV-7, and Kaposi-sarcoma (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42:227-40.

## 8. PROFILAXIS DE VIRUS RESPIRATORIOS

Rosana Jordán

### Introducción

La incidencia de infecciones por virus respiratorios (VR) en pacientes con TCH depende de la circulación de los mismos en la comunidad y los métodos utilizados para su diagnóstico.<sup>1</sup> Se han descrito incidencias desde 3.5% a 29%.<sup>2-3</sup>

Estos virus se transmiten por inhalación de gotas aerolizadas, contacto directo e indirecto a través de superficies contaminadas y vía fecal-oral (Adenovirus). La eliminación asintomática en secreciones

respiratorias puede persistir por meses después de la infección.

Las infecciones por VR se pueden presentar inicialmente como infección respiratoria alta o baja. Las infecciones respiratorias altas pueden progresar a neumonía en un 35% de los casos y es frecuente la asociación con otros copatógenos<sup>2</sup>. Los factores de riesgo de progresión a neumonía descritos en los primeros 3 meses post-TCH son: TCH alogéneo, EICH, <100 días post-TCH, uso de corticoides, edad >65 años, linfopenia y neutropenia severa en la etapa previa al prendimiento del injerto. Después de los tres meses post-TCH no están bien estudiados los factores de riesgo de progresión a neumonía, aunque algunos reportes sugieren a la enfermedad pulmonar obstructiva preexistente.<sup>1,2,3</sup> La mortalidad de la neumonía en reportes antiguos era del 80% y en los actuales 15%-30%<sup>4,5</sup>.

### Prevención de virus respiratorios

Incluye medidas de control de infecciones, antivirales e inmunoterapia específicas para cada virus. Se aplicarán tanto para TCH autólogo como TCH alogéneo de adultos y niños.<sup>6</sup>

### Medidas generales

1. Medidas a seguir si un candidato a TCH o un receptor de TCH tiene síntomas de infección respiratoria alta o baja:

- Si un candidato a TCH está por iniciar el régimen de acondicionamiento y tiene síntomas de infección respiratoria alta se sugiere posponer el TCH si es posible, ya que podría progresar a neumonía. (B)
- Ante la sospecha de infección por VR indicar empíricamente precauciones de contacto respiratorio (gotas pequeñas) hasta que un patógeno específico sea identificado (C)
- Si el VR es identificado: precauciones de contacto para VSR y Parainfluenza; contacto respiratorio para Influenza y Adenovirus, por lo menos hasta la resolución de la enfermedad (B). Algunos expertos recomiendan continuar el aislamiento durante la internación o hasta negativizar el aislamiento viral, porque la excreción puede ser prolongada (semanas o meses) (C)
- Se recomienda hisopado, lavado o aspirado nasofaríngeo o BAL según esté indicado por el cuadro clínico utilizando técnicas rápidas de detección de antígeno (IF), PCR o cultivo viral para búsqueda de adenovirus, Influenza, VSR y Parainfluenza. (C)

- No se recomienda testeo de rutina de otros VR ya que su relevancia clínica no se conoce. (C)
- No está indicado hisopar a los donantes o receptores asintomáticos previos al TCH. (C)
- Mientras se realicen procedimientos que generen aerosoles (broncoscopías, aspiración de secreciones, etc.) utilizar barbijo, antiparras, guantes y camisolín. (C)

2. Medidas para los visitantes para evitar la transmisión de VR a los candidatos a TCH o receptores de TCH

- Educar al paciente y a sus familiares sobre las medidas de prevención, y la potencial severidad de las infecciones por VR en los candidatos o receptores de TCH. (C)
- Interrogarlos sobre síntomas de infección antes de ingresar a la habitación (fiebre, exantema, vómitos, diarrea, infección respiratoria o conjuntivitis).
- No permitir el ingreso de visitantes mientras estén sintomáticos. (B)
- Trabajadores de salud y visitantes deben lavarse las manos antes de entrar y al salir de la habitación con soluciones alcohólicas o utilizar agua y jabón si están visiblemente sucias (B)
- Los trabajadores de la salud con síntomas respiratorios no podrán atender a estos pacientes hasta que los síntomas se resuelvan. (B)
- Trabajadores o visitas con conjuntivitis no podrán ingresar hasta que los síntomas se resuelvan. (B)

### Medidas particulares a cada virus

#### *Virus sincicial respiratorio (VSR)*

En base a estudios retrospectivos y un estudio prospectivo, algunos expertos recomiendan Ribavirina aerosolizada para pacientes con infección respiratoria alta, especialmente los que tienen linfopenia o enfermedad pulmonar obstructiva preexistente, para evitar la progresión a neumonía.<sup>5-7,8</sup> Otras estrategias propuestas de tratamiento preventivo son: inmunización pasiva con gammaglobulina intravenosa (GGIV) de pool con altos títulos de IgG VSR o GGIV específica en combinación con Ribavirina aerosolizada, anticuerpos monoclonales para VSR y Ribavirina oral + GGIV +/- Palivizumab<sup>3,9,10</sup>.

#### Conclusión:

El tratamiento de la infección respiratoria alta con Ribavirina es controvertido. Algunos expertos sugieren Ribavirina aerosolizada en la infección respiratoria alta en pacientes con factores de riesgo como: período previo al prendimiento del injerto, linfopenia y enfermedad obstructiva pulmonar preexistente<sup>6</sup>. (C) (ver tabla 1)

TABLA I: Prevención de virus respiratorios en TCH con antivirales

Virus	Droga elección	Alternativa
VSR: Indicación a) Tratamiento de la infección respiratoria alta para prevenir neumonía en presencia de: -linfopenia -antes del prendimiento del injerto(neutropenia) -enfermedad pulmonar obstructiva crónica preexistente b) Profilaxis de la infección respiratoria baja en niños con hipogammaglobulinemia	Ribavirina aerolizada 6 g en 300 ml de agua estéril para obtener concentración de 20 mg/ml; administrar 2 g por 2 h cada 8 hs o 6 g durante 18 h/d por 7-10 días usar nebulizador especial de partículas pequeñas (modelo SPAG-2) (C)	Ribavirina oral + GGIV +/- Palivizumab
Influenza# Indicación -Tratamiento de la infección respiratoria alta para prevenir neumonía(B) -Profilaxis post-exposición (B) -Profilaxis durante brote en la comunidad u hospitalario * (B) ¿En quienes? TCH <24 meses post-TCH o >24 meses post-TCH con inmunosupresión o EICH (no importando estado de vacunación) Nota: la elección de la droga depende de la sensibilidad de la cepa viral circulante	Adultos Oseltamivir: 75 mg vo 2 veces día (tratamiento) o 75 mg vo día (profilaxis) Zanamivir: 10 mg inhalado 2 veces día (tratamiento) o 5mg inhalado 2 veces al día (profilaxis) Niños Oseltamivir, 2mg/kg vo 2 veces día (tratamiento) Zanamivir, ≥ 7 años: 10mg inhalados 2 veces por día (tratamiento); ≥ 5 años, 5mg inhalado 2 veces por día (profilaxis)	Adultos Amantadina 100mg vo 2 veces día o Rimantadina, 100 mg vo 2 veces día Niños Amantadina, 1-9 años, 5mg/kg/día (máxima 150 mg); niños ≥ 10 años, <40 kg, 5mg/kg/día vo divididos en 2 dosis; ≥ 10 años, > 40kg, 100 mg vo 2 veces por día Rimantadina: 1-9 años, 5 mg/kg/día una vez al día o dividida en 2 dosis (máximo 150mg/día); ≥ 10 años <40 kg, 5 mg/kg/día vo divididos en 2 dosis; ≥ 10 años, >40 kg, 100 mg vo 2 veces por día
Adenovirus Indicación: Tratamiento preventivo en pacientes TCH** de alto riesgo (C) con PCR positiva.	Adultos y niños Cidofovir i.v(B) 5mg/kg una vez por semana o 1mg/kg 3 veces por semana por 2-4 semanas, según tolerancia e inmunosupresión	Adultos y niños Ribavirina oral(C) 15 mg/kg 3 veces al día por 4 días seguido de 8mg/kg 3 veces por día por 10 días

# La duración de tratamiento con antivirales es de 5 días. Tratamientos más prolongados deben considerarse en pacientes que continúan enfermos después del 5to día. Para profilaxis post-exposición con contacto familiar: 10 días de antivirales. Para el control de brote en una institución: mínimo de 2 semanas y hasta 1 semana después del caso identificado más reciente. \*La profilaxis primaria deberá reservarse para situaciones especiales como control de brote en una institución. Para control de brote en la comunidad, en la actualidad es discutida por la aparición y transmisión de cepas resistentes a antivirales. \*\*Adenovirus TCH de alto riesgo: TCH con depleción de células T, TCH cordón, TCH haploideénticos, TCH con disparidad en el antígeno mayor de histocompatibilidad, EICH con corticoides o refractario, TCH pediátrico y uso de anticuerpos anticélulas T (GAT y Alemtuzumab)

#### Parainfluenza <sup>6</sup>

No hay drogas o vacunas licenciadas para su prevención. Se sugiere disminuir la inmunosupresión. (C)

#### Adenovirus

Para prevenir la enfermedad por adenovirus los pacientes con TCH se han estratificado de acuerdo al riesgo de desarrollar la enfermedad. Se consideran de alto riesgo los TCH con depleción de células T = de 2 a 3 log<sub>10</sub>. TCH con disparidad en el antígeno mayor de histocompatibilidad, TCH cordón, TCH pediátricos, TCH haploideénticos, EICH con

corticoides o refractario y uso de anticuerpos anticélulas T (GAT y Alemtuzumab) <sup>6,11</sup>.

La aparición de enfermedad es precedida por un período de viremia asintomática<sup>11</sup>. El monitoreo con PCR cuantitativa se utiliza para evaluar progresión de infección a enfermedad y para controlar la respuesta al tratamiento<sup>12,13</sup>. Algunos expertos sugieren monitoreo semanal PCR-RT en sangre por los primeros 6 meses post-TCH o mientras dure la severa inmunosupresión o linfopenia en los pacientes de alto riesgo <sup>6</sup> No se ha validado el punto de corte óptimo de carga viral para iniciar la terapia preventiva

Algunos trabajos no controlados han utilizado Cidofovir o Ribavirina como tratamiento preventivo de la enfermedad por adenovirus en pacientes con alto riesgo de enfermedad severa y PCR positiva en sangre<sup>14</sup>. Otros mostraron que disminuir o suspender la inmunosupresión es una medida efectiva.

Conclusión: realizar monitoreo semanal con PCR-RT en sangre los primeros 6 meses post-TCH o mientras dure la severa inmunosupresión o linfopenia en pacientes con alto riesgo de reactivación. (B) El tratamiento de elección para la reactivación del adenovirus es Cidofovir (B) y la disminución de la inmunosupresión. (B)

### Influenza

La mayoría de los reportes en TCH son de Influenza estacional. Si bien existen pocas publicaciones de Influenza A H1N1 pandémica en TCH, algunos autores sugieren que la incidencia de neumonía y mortalidad es mayor comparada con la influenza estacional.

Se recomienda para su prevención<sup>6, 15</sup>:

- Si un candidato a TCH o receptor de TCH presenta síntomas de infección respiratoria alta por Influenza, se indicará tratamiento con antivirales de acuerdo al patrón de resistencia en la comunidad. (B)
- Se recomienda profilaxis post exposición con antivirales a receptores de TCH expuestos a influenza con < 24 meses post-TCH o > de 24 meses con severa inmunosupresión, independientemente de haber recibido vacuna. (B)
- TCH < 6 meses post TCH deben recibir profilaxis con antivirales durante brotes de influenza (B).
- Vacunar con vacuna trivalente inactivada a los candidatos a TCH, receptores de TCH, familiares o contactos estrechos (B) y trabajadores de la salud antes de la estación de influenza.(A)
- Trabajador de la salud y familiares que reciban la vacuna durante un brote de influenza deben recibir profilaxis por 2 semanas después de la vacunación hasta que la respuesta a la vacuna se desarrolle. (A)
- Se recomienda una dosis anual de vacuna trivalente inactivada a partir de los 6 meses post-TCH. (B)
- Durante brote de influenza en la comunidad o en el hospital los TCH que no recibieron vacuna deberán ser vacunados si tienen > de 4 meses después del TCH (C). Si se da la vacuna antes de los 6 meses repetir una dosis después de los 6 meses post-TCH.

Conclusiones: la vacunación de los TCH y sus convivientes es una medida eficaz para prevenir la influenza. Debido al riesgo de desarrollo de resis-

tencia a los antivirales la profilaxis con los mismos debe ser reservada para situaciones especiales como profilaxis post-exposición o control de un brote en una institución.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *British Journal of Haematology* 2008; 143:455-467.
2. Kumar D, Humar A. Respiratory Viral Infections Transplant and Oncology Patients. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24: 395-412.
3. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN y col. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:479-84.
4. Bowden R. Respiratory Virus Infections After Marrow Transplant: The Fred Hutchinson Cancer Research Center Experience. *Am J Med* 1997; 102:27-30
5. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP y col. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine*. 2006; 85: 278-287.
6. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H y col. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic stem cell transplant recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15: 1143-1238.
7. Boeckh M, Englund J, Li Y y col. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized Ribavirin for Respiratory Syncytial Virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 245-249.
8. Avetisyan G, Mattsson J, Sparrelid E, Ljungman P y col. Respiratory Syncytial Virus Infection in Recipients of Allogeneic Stem-Cell Transplantation: A Retrospective Study of the incidence, clinical features, and outcome. *Transplantation* 2009; 88:1222-1226
9. Khanna N, Widmer A, Decker M y col. Respiratory Syncytial Virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:402-12
10. Whimbey E, Champlin RE, Englund JA y col. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16:393-9.
11. Ison M G. Adenovirus Infections in Transplant Recipients *Clin Infect Dis*. 2006; 43(3): 331-339
12. Lion T, Baumgartinger R, Watzinger F y col. Molecular monitoring of Adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood*. 2003; 102: 1114-1120.
13. Erard V, Huang ML, Ferrenberg J y col. Quantitative real time polymerase chain reaction for detection of Adenovirus after T cell-replete hematopoietic cell transplantation: viral load as a marker for invasive disease. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 958-965.
14. Neofytos D, Ojha A, Mookerjee B y col. Treatment of Adenovirus disease in stem cell transplant recipients with Cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13: 74-81.
15. Fiore A, Fry A, Shay D y col. Antiviral Agents for the treatment and chemoprophylaxis of Influenza. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice. *MMWR* 2011; 60:1-24

## 9. PROFILAXIS DE CITOMEGALOVIRUS

Aníbal Calmaggi

### Introducción

Es importante distinguir entre infección por citomegalovirus (CMV) y enfermedad por CMV. Infección por CMV (I-CMV) se define como el aislamiento del virus o la detección de proteínas virales o ADN/ARN en cualquier líquido o tejido del cuerpo; enfermedad se considera cuando el paciente presenta signos y síntomas consistentes con enfermedad por CMV (E-CMV) y se confirma el diagnóstico por hallazgo viral en el tejido involucrado mediante una técnica virológica apropiada.<sup>1</sup>

La E-CMV es una complicación importante del trasplante de células hepatopoyéticas (TCH), pudiendo producir compromiso multiorgánico, incluyendo neumonía, hepatitis, gastroenteritis, retinitis, encefalitis y mielosupresión. La incidencia de E-CMV durante el primer año post-TCH en receptores seropositivos ha disminuído de aproximadamente 30-35 % en la época anterior a la disponibilidad de ganciclovir a 8-10 %<sup>2,4</sup>.

La incidencia de E-CMV y la mortalidad en los primeros 3 meses se han reducido significativamente en la última década, gracias a avances en el diagnóstico, la prevención, y el tratamiento. En los últimos años se ha evidenciado un cambio en la historia natural de la E-CMV, ya que las medidas preventivas han producido un desplazamiento de la enfermedad hacia etapas más tardías luego del trasplante.

A pesar de estos avances, la seropositividad para CMV persiste como un factor de riesgo de mortalidad en los receptores de trasplante alogénico no relacionado<sup>5-7</sup>.

La infección y E-CMV en TCH tiene una patogenia compleja, interviniendo varios mecanismos interactivos entre el virus y el sistema inmune. Estas interacciones, incluyendo la asociación conocida entre CMV y enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica, pueden explicar el mayor riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas en receptores de TCH con I-CMV<sup>8,9</sup>.

También se ha documentado que la I-CMV es un factor de riesgo para el desarrollo de EICH aguda en receptores de injertos con depleción de células T.

### Epidemiología

La I-CMV afecta a todos los grupos socioeconómicos, y tiene amplia difusión geográfica. La

seroprevalencia varía entre 40-90 %. En Argentina probablemente sea mayor a 80% en adultos.

### Fuente de infección por CMV en TCH

Hay dos posibles fuentes de infección:

Endógena: a partir de la reactivación de una infección previa. Es la más frecuente

Exógena:

- Recepción de células hematopoyéticas de donantes seropositivos
- Recepción de hemoderivados de donantes seropositivos

### Factores de riesgo para E-CMV en TCH alogénico

- Se han identificado los siguientes<sup>10,12</sup>:
- Estado serológico del receptor y del donante
- Depleción de células T del Inóculo
- Donante no relacionado
- Antígeno de histocompatibilidad no idéntico (una o más diferencias en HLA A, B, C, DRB1, Ag o alélica)
- Valor de la carga viral en la fase inicial de la infección
- Altas dosis de corticoides (> 1 mg/kg)
- Tratamiento con alemtuzumab, y análogos de purina

### Riesgo en trasplantes autólogos

El riesgo de enfermedad por CMV es bajo en trasplante autólogo.

Sólo en algunos casos de receptores seropositivos de trasplantes autólogos se deben considerar medidas preventivas por presentar riesgo significativo de enfermedad (ver Tabla I).

### Prevención de la exposición a CMV

#### Determinación del estado serológico del receptor y del donante

Se recomienda realizar pruebas tempranamente para determinar la presencia de anticuerpos IgG contra CMV en el receptor del trasplante, para determinar el riesgo de reactivación y el de infección primaria (A).

También se debe determinar el estado serológico para CMV en el donante.

Selección del donante: los pacientes seronegativos deben recibir, en lo posible, un TCH de un donante seronegativo. En la situación de donante no relacionado, se debe considerar otros factores, especialmen-

te cuando existe más de un posible donante. El más importante de estos factores es la compatibilidad HLA. Si bien no hay estudios que hayan evaluado la importancia relativa del estado serológico versus la compatibilidad HLA, un alto grado de compatibilidad es preferible a un donante seronegativo. Si el grado de compatibilidad es pobre, entonces sí se debe elegir un donante seronegativo. La seronegatividad tendría mayor importancia que el sexo o el grupo sanguíneo a la hora de elegir un donante (C).

### **Estrategias para la transfusión de hemoderivados**

#### *Trasplantes alogénicos*

Receptores seronegativos: deben recibir hemoderivados seronegativos o deplecionados de leucocitos mediante el uso de filtros. No hay información disponible que permita establecer diferencias entre ambas estrategias ni que sugiera realizar las dos en forma conjunta (A). Estándar de calidad del producto a transfundir:  $<5 \times 10^6$  leucocitos residuales/Unidad (A).<sup>17</sup>

#### *Trasplantes autólogos*

Considerar el uso de cualquiera de estos hemoderivados "seguros" en trasplantes autólogos que han recibido tratamiento supresivo de células T, como fludarabina o alemtuzumab(B).

No se recomienda el uso de inmunoglobulinas intravenosa para la prevención de infección o enfermedad por CMV.

### **Prevención de enfermedad y recurrencia de enfermedad**

Los receptores de trasplantes con riesgo de desarrollar E-CMV post-TCH deben recibir medidas preventivas desde el momento del injerto hasta por lo menos 100 días después del TCH (A). Los receptores con riesgo son:

- Todos los receptores seropositivos
- Todos los receptores seronegativos con donante seropositivos

Existen dos modalidades de prevención, ambas utilizando drogas antivirales:

- Profilaxis universal
- Tratamiento preventivo o anticipado

#### **Profilaxis universal**

Administración de profilaxis a todos los receptores con riesgo durante el período de riesgo (A)<sup>18,20</sup> (Ver Tabla II).

- Algunas desventajas de la profilaxis universal:
- Tratamiento de un importante número de pacientes que no van a desarrollar E-CMV (60-65%)
  - Mayor riesgo de toxicidad
  - Mayor costo
  - Mayor dificultad logística derivada de la necesidad de tratamiento intravenoso prolongado.
  - Probable impacto negativo en la reconstitución inmunitaria frente al CMV

La mayoría de los centros no utiliza en forma rutinaria la profilaxis universal. Se debe considerar en las situaciones de mayor riesgo de E-CMV. Ejemplo: trasplante con sangre de cordón.

### **Tratamiento preventivo o anticipado**

Se restringe el tratamiento antiviral a los que presentan evidencia de replicación de CMV después del TCH, mediante la detección de reactivación a partir de alguna técnica de diagnóstico rápido, como la antigenemia pp65 o la determinación de ADN viral mediante PCR. La antigenemia pp65 puede tener falsos negativos, especialmente durante el período de neutropenia, y en enfermedad digestiva por CMV. La PCR cuantitativa en tiempo real (PCR-TR) se está utilizando cada vez con mayor frecuencia, presentando algunas ventajas: alta sensibilidad, y la posibilidad de cuantificar la carga viral, permitiendo establecer puntos de corte o incrementos en el tiempo, evitando tratamiento innecesarios de pacientes con bajo riesgo de progresión a enfermedad. Sin embargo, no hay puntos de corte universalmente aceptados. Esto en parte está relacionado a que los puntos de corte pueden ser distintos de acuerdo al tipo de muestra utilizado. Cada centro de trasplante deberá establecer el punto de corte de carga viral significativa. Algunos expertos utilizan puntos de corte menores o tratan con cualquier nivel de antigenemia, especialmente en los primeros 100 días post-TCH si el paciente presenta alto riesgo de E-CMV<sup>22</sup>, tales como trasplante de cordón, altas dosis de esteroides ( $\geq 1$  mg / Kg de prednisona) y antecedentes de E-CMV en el período pre-TCH. En estos pacientes también suele realizarse estas determinaciones dos veces por semana (C).

Los TCH alogénicos en riesgo deben ser monitorizados con algunos de estos métodos para detectar reactivación de CMV semanalmente desde el día 10 hasta el día 100 post-TCH (A). Esta estrategia también es aplicable a receptores seronegativos que reciben TCH de donantes seropositivos (B).

En algunos TCH autólogos seropositivos con riesgo de enfermedad por CMV puede considerarse la terapia preventiva, con monitorización hasta el día 60 post-TCH (C)<sup>23</sup>:

- Los que reciben irradiación corporal total
- Uso de injertos con depleción de células T
- Los que han recibido en los 6 meses pre-transplante alemtuzumab o fludarabina

Los receptores de TCH CD34+ deben ser tratados con cualquier nivel de viremia (B).

Debido al riesgo de recurrencia de la E-CMV los pacientes que permanecen inmunosuprimidos deben ser monitorizados luego del día 100 para detectar reactivación viral y enfermedad tardía (B). Ejemplos: EICH crónica con uso de esteroides, tratamiento preventivo antes del día 100 post-TCH, bajos recuentos de CD4 (<50/mm<sup>3</sup>), donantes no relacionados, TCH con depleción de células T (B).

**Drogas antivirales**

Existen varios antivirales con actividad frente al CMV. No hay una droga ideal. Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, y aciclovir son las drogas utilizadas con mayor frecuencia. Cidofovir es droga de segunda línea. El principal efecto adverso del ganciclovir es la neutropenia (30%), requiriendo en ocasiones el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas. Foscarnet puede producir toxicidad renal, y trastornos en los niveles de magnesio y calcio asociados a la dosis. Se recomienda hidratación previa a la infusión de foscarnet. Todas las drogas requieren monitoreo de función renal, y eventual ajuste de dosis (ver Tabla III).

**Resistencia antiviral**

Es infrecuente. Se ha reportado para ganciclovir con mayor frecuencia, ya que es la droga más utilizada. Debe sospecharse en pacientes cuya carga viral se incremente después de 2 semanas de tratamiento. Se recomienda realizar pruebas genotípicas para confirmar la resistencia y cambiar el tratamiento a una droga alternativa. El cambio debe ser monitoreado con carga viral. Otras alternativas son la combinación de drogas o la utilización de drogas de segunda línea, aunque exista escasa evidencia a su favor <sup>22</sup>.

TABLA I. Riesgo de infección y enfermedad por CMV en transplantes autólogos <sup>13,16</sup>

	Infección (%)	Enfermedad (%)
Wingard y col	45	2
Reusser y col		10
Boeck y col	39	6
Hebart y col		7,5

**Nuevas estrategias preventivas bajo investigación**

Nuevos antivirales. Ej. maribavir, cidofovir lipídico, inhibidor de la proteasa

Inmunoprofilaxis adoptiva: Se han publicado varios estudios fase I/II utilizando la transferencia adoptiva de CD4+ y/o CD8+ específicos para CMV, especialmente en pacientes con episodios repetidos de enfermedad por CMV.

Inmunización: existen varios tipos de vacunas en desarrollo, una de ellas comenzando una fase III en TCH.

**Conclusiones**

Las prevención de la enfermedad por CMV se ha optimizado en los últimos años. Sin embargo, aún debemos establecer con mayor precisión los puntos de corte y la dinámica viral que nos permita utilizar con mayor eficiencia la terapia preventiva. Un desafío no resuelto es la emergencia de resistencia del CMV a los antivirales, con la necesidad de contar con nuevas drogas.

Desde el punto de vista preventivo, la inmunoterapia adoptiva y la disponibilidad de vacunas abre un nuevo panorama promisorio para reducir aún más el riesgo de esta complicación importante del TCH.

TABLA II. Profilaxis universal para CMV <sup>21</sup>

Indicación	Primera elección	Alternativas
TCH con riesgo de enfermedad (para todas las edades)	Ganciclovir, 5mg/kg/dosis, IV. Inducción: cada 12 hs, por 5-7 días; Mantenimiento: cada 24 hs hasta día 100 post-TCH(A) En algunos centros se administra además un breve curso de profilaxis durante el acondicionamiento(C)	Foscarnet, 60 mg/kg IV, cada 12 hs por 7 días, seguido de 90-120 mg/kg IV c/24 hs hasta día 100 post-TCH (C) Aciclovir: 500 mg/m <sup>2</sup> IV, c/8hs, u 800 mg por vía oral c/6 hs (≥40 kg); o 600 mg/m <sup>2</sup> oral c/6 hs (<40 kg) (CI)* Valaciclovir: 2 g c/6-8 hs (≥40 kg) (CI)*

\* En combinación con monitorización para detectar reactivación de CMV. Ver comentarios en Tabla

TABLA III. Tratamiento preventivo, temprano o anticipado <sup>21</sup>

Indicación	Primera elección	Alternativas
<100 días post-TCH TCH alogénico con evidencia de reactivación de CMV (todas las edades)	Ganciclovir*, 5mg/kg/dosis, IV, Inducción: c/12 hs por 7-14 días Mantenimiento: cada 24 hs si CMV detectable y en descenso; continuar hasta que el indicador sea negativo Nota: duración total mínima (A): • 2 semanas cuando la inducción dura 14 días • 3 semanas si la inducción dura 7 días	Foscarnet: IV (A) Inducción: 60 mg/kg c/12 hs Mantenimiento: 90 mg/kg/día Duración: igual que para ganciclovir Valganciclovir (oral) (B) (>40 kg con buena tolerancia oral) Inducción: 900 mg c/12 hs Mantenimiento: 900 mg/día Cidofovir, IV (C) Inducción: 5 mg/kg/semana por 2 dosis Mantenimiento: 5 mg/kg, cada 2 semanas (necesidad de hidratación previa)
TCH autólogos con mayor riesgo de enfermedad (todas las edades)	Inducción: c/12 hs mínimo por 7 días Mantenimiento: hasta que el indicador sea negativo (mínimo 2 semanas. (B)	Foscarnet IV (A) Inducción: 60 mg/kg c/12 hs, por 14 días Mantenimiento: 90 mg/kg/día por 7-14 días o hasta que el indicador sea negativo
>100 días post TCH TCH alogénico (todas las edades) con riesgo de enfermedad por CMV tardía: Cuando presentan: a) Antigenemia $\geq 5$ cel/campo; o b) $\geq 2$ viremias positivas consecutivas por PCR	Ganciclovir, 5 mg/kg/dosis, IV. Inducción: c/12 hs por 7-14 días Mantenimiento: c/24 hs por 1-2 semanas, o hasta que el indicador sea negativo (B) Valganciclovir (persons >40 kg con buena tolerancia oral) Inducción: 900 mg oral c/12 hs por 7-14 días Mantenimiento: 900 mg oral c/24 hs por 1-2 semanas hasta que el indicador sea negativo (B) Nota: duración mínima 14 días para cualquier droga utilizada	Foscarnet IV (A) Inducción: 60 mg/kg c/12 hs, por 14 días Mantenimiento: 90 mg/kg/día por 7-14 días o hasta que el indicador sea negativo

\* Los pacientes que no toleran la dosis estandar de ganciclovir deben ser tratados con foscarnet

## BIBLIOGRAFÍA

- Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1094-1097.
- Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9:543-558.
- Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, y col. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood.* 2003;101:407-414.
- Zaia JA, Gallez-Hawkins GM, Tegtmeier BR, y col. Late cytomegalovirus disease in marrow transplantation is predicted by virus load in plasma. *J Infect Dis.* 1997; 176:782-785.
- Broers AE, van Der Holt R, van Esser JW, y col. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood.* 2000; 95:2240-2245.
- Craddock C, Szydlo RM, Dazzi F, y col. Cytomegalovirus seropositivity adversely influences outcome after T-depleted unrelated donor transplant in patients with chronic myeloid leukaemia: the case for tailored graft-versus-host disease prophylaxis. *Br J Haematol.* 2001; 112:228-236.
- Meijer E, Dekker AW, Rozenberg-Arska M, Weersink AJ, Verdonck LF. Influence of cytomegalovirus seropositivity on outcome after T celldepleted bone marrow transplantation: contrasting results between recipients of grafts from related and unrelated donors. *Clin Infect Dis.* 2002;35:703-712.
- Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus CMV-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *Infect Dis.* 2002; 185:273-282.
- Miller W, Flynn P, McCullough J, y col. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. *Blood.* 1986; 67:1162-1167.
- Hebart H, Brugger W, Grigoleit U, y col. Risk for cytomegalovirus disease in patients receiving polymerase chain reaction-based preemptive antiviral therapy after allogeneic stem cell transplantation depends on transplantation modality. *Blood.* 2001; 97:2183-5
- Stachel D, Kirby K, Corey L, Boeckh M. CMV viral load as predictor for transplant-related mortality in the era of preemptive therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41:S46.
- Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet.* 2000; 355:2032-2036.

13. Wingard JR, Chen DY, Burns WH, y col. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation with comparison to infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1988; 71: 1432-7.
14. Reusser P, Fisher LD, Buckner CD, y col. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation: occurrence of cytomegalovirus disease and effect on engraftment. *Blood* 1990; 75: 1888-94.
15. Boeckh M, Stevens-Ayers T, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia after autologous marrow and peripheral blood stem cell transplantation. *J Infect Dis* 1996; 174: 907-12.
16. Hebart H, Schroder A, Loffler J, y col. Cytomegalovirus monitoring by polymerase chain reaction of whole blood samples from patients undergoing autologous bone marrow or peripheral blood progenitor cell transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175: 1490-3.
17. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood*. 2003; 101: 4195-4200.
18. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 173-178.
19. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, y col. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet*. 1994; 343:749-753.
20. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, y col. Randomized study of valganciclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood*. 2002; 99:3050-3056.
21. Tomblyn M, Chiller, Einsele H, y col. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15: 1143-1238.
22. Boeckh M and Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009;113: 5711-5719
23. Holmberg LA, Boeckh M, Hooper H, y col. Increased incidence of cytomegalovirus disease after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 1999; 94: 4029-4035.

## 10. PROFILAXIS DE VIRUS DE HEPATITIS B Y C

**Ines Roccia Rossi**

### Introducción

En el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCH) alogénico, el virus hepatitis B (HBV) representa una complicación importante con una mortalidad del 4 % al 15 %. En estados Unidos, se ha reportado una prevalencia de hepatitis B del 1 %, y en Europa del 3,5%. El riesgo de desarrollar una hepatitis fulminante en la etapa postrasplante en los pacientes que presentan antígeno de superficie (HBsAg) persistentemente positivo es de aproximadamente del 12%.<sup>1</sup>

La prevalencia del virus hepatitis C (HCV), la presencia de anticuerpos positivos en los pacientes con enfermedades oncohematológicas, varía ampliamente con cifras del 47.5 % en la era pretesteo universal, y del 6 % en la actualidad.<sup>1</sup> En Argentina la prevalencia de HBV y HCV ha sido poco estudiada, se estima una prevalencia global cercana al 2 %.<sup>2,3</sup>

A pesar que ambos virus se transmiten de forma parenteral, el HBV se encuentra más relacionado a un mal pronóstico con desarrollo de hepatitis severa y mayor mortalidad en los pacientes que presentan defectos en su inmunidad. La interacción entre el virus y el huésped produce las manifestaciones clínicas de la hepatitis B y C; el daño celular del hepatocito es producido primariamente como consecuencia de la respuesta inmune mediada por células. Los pacientes sometidos a TCH presentan elevados niveles séricos de ADN de HBV e infección diseminada de los hepatocitos con gran replicación viral. Cuando el paciente recupera su respuesta inmune al suspender las drogas inmunosupresoras, puede presentar necrosis hepática masiva causando hepatitis severa, insuficiencia hepática e incluso la muerte. El diagnóstico pretrasplante y el monitoreo de la infección por HBV y HCV en los pacientes en quienes se planea un TCH es de vital importancia dado que el uso de lamivudina, adefovir y entecavir solos o en combinación, antes de iniciar la quimioterapia, pueden tratar efectivamente la infección por HBV, y prevenir la reactivación cuando se utiliza como terapia anticipada. En el caso de la infección por HCV, el uso de interferón pegilado con rivabirina es seguro en los pacientes con TCH, siendo la mejor opción para prevenir la hepatitis crónica por virus C, con un 50 % de probabilidades de cura.<sup>1</sup>

Es de fundamental importancia la evaluación clínica, la valoración de factores de riesgo para la adquisición de HBV y HCV (transfusiones, uso de drogas endovenosas o inhaladas, etc.), y la evaluación de los parámetros de laboratorio y estudios serológicos que nos indiquen el status del paciente respecto a estos virus. Se realizará estudio exhaustivo del donante y del receptor a fin de aplicar las conductas necesarias (profilaxis, terapia anticipada o tratamiento) según sea el caso.

En el donante y en el receptor se evaluará la presencia de infección activa, pasada o su respuesta inmune si recibió la vacuna para HBV; asimismo se estudiará la presencia de HCV.

En la Tabla I se muestran los estudios a solicitar en la evaluación pretrasplante.

TABLA I. Estudios a solicitar en la evaluación pre TCH

DONANTE	RECEPTOR
HBsAg	HBsAg
Anticuerpos del Antígeno del Core (anti-HBc)	Anticuerpos del Antígeno del Core (anti-HBc)
Anticuerpos contra el Antígeno de Superficie de hepatitis B (anti-HBs)	Anticuerpos contra el Antígeno de Superficie de hepatitis B (anti-HBs) (AII)
ADN HBV (carga viral) *	ADN HBV (carga viral)**
ARN HCV**	ARN HCV***

\*Solicitar ADN HBV si presenta HBsAg positivo (A); y si presenta anti-HBc positivo, pero negativo para HBsAg y anti-HBs (B) \*\* Solicitar ARN HCV si el donante presenta anti-HCV o alto riesgo de infección por HCV \*\*\*Solicitar si el receptor presenta anti-HBc y/o HBsAg positivo (A) \*\*\*\* Solicitar si Anti-HCV positivo o si presenta serología negativa pero existe fuerte sospecha epidemiológica. (Ejemplos: tatuados, TGO elevada sin causa conocida, transfusiones con productos no testeados para hepatitis<sup>4</sup>. En nuestro país desde 1993 por resolución ministerial es obligatorio el tamizaje para anticuerpos específicos contra HCV en toda sangre a ser transfundida)<sup>3</sup>.

### Recomendaciones HBV

El HBV es la tercera causa de hepatitis severa en los pacientes trasplantados (7-15%), siendo la primera la EICH (33-40%) y la segunda la hepatotoxicidad por drogas (19-30%)<sup>4</sup>. Sin embargo, la asociación entre cirrosis y carcinoma hepatocelular no parece ser tan clara como en los pacientes que no se han trasplantado.<sup>5</sup> Su reactivación ocurre en un 21-53 % luego de la quimioterapia y presenta alta mortalidad a pesar del uso de la terapia antiviral y muchas veces es necesaria la suspensión del tratamiento quimioterápico, lo que conllevará a una mala evolución de la enfermedad oncohematológica.<sup>3</sup> La reactivación suele ocurrir entre las 4<sup>a</sup> a 36<sup>a</sup> semanas de haber iniciado la quimioterapia (media 16 semanas) y sus factores de riesgo incluyen la presencia de HBsAg, ADN HBV, HBeAg, anti-HBc (con ausencia de HBsAg y anti HBs), tratamiento con corticoides<sup>6,7,8</sup>, el uso de fludarabina, rituximab, alemtuzumab<sup>5,6,9</sup>, antraciclinas<sup>4</sup>, sexo masculino y pacientes jóvenes<sup>5</sup>

#### 1. Prevención de la exposición

Es de gran importancia la realización oportuna de todas las pruebas mencionadas previamente en la evaluación pretrasplante.

#### Vacunación

El paciente seronegativo para HBV debe recibir plan completo de vacunación (A), más aún si su

donante presenta HBsAg positivo; para ello deberá idealmente recibir esquema completo con 3 dosis antes de iniciar el régimen acondicionante; en el caso que no fuera posible la tercer dosis deberá recibirla pocos meses luego de haber finalizado la quimioterapia. Cuando luego de la vacunación no se hayan logrado títulos protectores de anticuerpos (> 10 UI/L), o la vacunación no fue realizada, debe administrarse inmunoglobulina hepatitis B (0.06 ml/kg) antes de la infusión del injerto. (A)<sup>5,6</sup>

La presencia de HBsAg y ADN HBV en el donante no representa una contraindicación absoluta para el TCH ya que su transmisión no es universal (B). El donante deberá realizar tratamiento antiviral preferentemente con entecavir (C) por 4 semanas o hasta que la carga viral sea indetectable.<sup>5</sup>

#### Diferentes escenarios

##### Si el donante presenta carga viral detectable para HBV se recomienda (B):

Tratamiento antiviral al donante por lo menos durante 4 semanas, o hasta negativizar la carga viral. Muchos expertos prefieren la utilización de entecavir (C). También se debe reducir el volumen del injerto al mínimo posible sin comprometer el número planeado de CD34<sup>+</sup>, y realizar medición de carga viral HBV en una alícuota del producto.

Realizar monitoreo mensual de TGO en el receptor si en el momento del trasplante el donante y el injerto presentaban carga viral negativa para HBV. Si aumentan las enzimas, solicitar carga viral (alternativa: HBsAg) en el receptor (A). Si la carga viral o el HBsAg son positivos, realizar tratamiento antiviral (A)

Si el donante o el injerto presentan carga viral positiva para HBV, tratar al receptor con lamivudina desde el día 0 hasta por los menos 6 meses después de discontinuar el tratamiento inmunosupresor. Considerar administrar una segunda dosis de inmunoglobulina hepatitis B a las 4 semanas postrasplante (A). Monitorear mensualmente la carga viral; si se positiviza considerar cambiar la lamivudina por otro tratamiento.<sup>6</sup>

##### Si el donante es anti-HBc positivo pero negativo para HBsAg y anti-HBs se recomienda:

Realizar carga viral para HBV. Si es positiva, tratar como se ha mencionado arriba, si es negativa repetir la carga viral en el momento de la recolección del injerto y si ésta última es negativa realizar el trasplante sin otras medidas.(B)

Se recomienda que los receptores seronegativos utilicen métodos de barrera para disminuir el riesgo de transmisión sexual y adquisición de infección primaria, a no ser que tenga relaciones monógamas con un conocido seronegativo (A).<sup>6</sup>

## 2. Prevención de enfermedad por HBV

### *Receptor positivo para anti-HBc y anti-HBs*

El riesgo de reactivación es considerable durante el acondicionamiento y mayor durante un tratamiento prolongado con corticoides por Enfermedad de Injerto contra Huésped (EICH). Se recomienda seguimiento con TGO periódica y si aumenta realizar carga viral para HBV; si ésta es positiva, se recomienda tratamiento anticipado con lamivudina 100 mg/día (A), por 6 meses en trasplantes autólogos, y por 6 meses después de la discontinuación de la terapia inmunosupresora en alogénico, especialmente si el paciente recibe inmunosupresión por EICH crónica (B)

\*Otra opción es realizar profilaxis antiviral en los receptores seropositivos (ver arriba) comenzando antes, y continuando por 1 a 6 meses pos trasplante (C).

Adicionalmente se debe monitorear los niveles de anti-HBs cada 3 meses pos trasplante, ya que su descenso puede predecir replicación viral si hay pérdida de anticuerpos protectores, con carga viral negativa, se debe realizar inmunización activa (B) y en caso de detectar ADN HBV, se debe iniciar tratamiento antiviral.

Luego de la suspensión de la profilaxis antiviral puede desencadenarse replicación viral y hepatitis clínica, por lo que se sugiere realizar un seguimiento periódico (Ej.: cada dos semanas) con TGO y carga viral (B).

### *Receptor con evidencia de replicación de HBV previo al trasplante (HBsAg o carga viral positiva)*

Se debe realizar biopsia hepática antes del trasplante (B). Se recomienda iniciar profilaxis antiviral antes del acondicionamiento, y tratar de completar 3-6 meses si no hay urgencia en el trasplante. Si persiste la carga viral durante la terapia con lamivudina se debe considerar un cambio de tratamiento. Monitorear la función hepática y la replicación viral luego de la suspensión del tratamiento (B).

### *Receptores con anti-HBc positivo, pero con HbsAg y anti-HBs negativos*

Deben realizar carga viral para HBV. Si es negativa se debe realizar vacunación y proceder con el trasplante con monitoreo como en aquellos candidatos que tienen anti-HBc y anti-HBs positivos (B). Se debe realizar monitoreo de carga viral. Si la carga viral es positiva se recomienda terapia anticipada con lamivudina.<sup>4</sup>

### *Terapia anticipada*

Iniciar con lamivudina 2-3 semanas previas a la quimioterapia y continuar hasta 6 meses (preferentemente 12 meses) posteriores a su finalización.<sup>5, 8</sup> Indicada en los receptores con HBsAg positivo y CV

detectable sin aumento de transaminasas. Reduce la reactivación de un 25-85% al 0-9%.<sup>5</sup>

Desafortunadamente una de las grandes limitaciones de la lamivudina es la incidencia de resistencia en pacientes con carga viral detectable y en aquellos con tratamiento prolongado (24% al año de iniciada la terapia y del 60 % a los 3 años); en éstas circunstancias adefovir o entecavir pueden sustituir a la lamivudina con una similar o superior eficacia presentando una incidencia de resistencia menor del 5 % al año. En resumen, el antiviral de elección para la terapia anticipada dependerá de la duración de ésta: lamivudina o telbivudina podrá ser utilizada en los tratamientos de menos de 12 meses de duración (bajo riesgo-HBsAg negativo) y adefovir o entecavir en aquellas terapias de > 12 meses de duración (alto riesgo-HBsAg positivo)<sup>4,9,10</sup>

## Recomendaciones HCV

No existe evidencia de que la infección por HCV afecte adversamente en el corto plazo a los receptores de TCH. Los mismos presentan similar morbilidad a los 10 años del trasplante. Sin embargo, presentan mayor riesgo de progresión a cirrosis, que ocurre más rápidamente en comparación a los pacientes con HCV que no han sido trasplantados.<sup>5,11</sup>

Los receptores HCV negativos cuyo donante presenta ARN HCV positivo, invariablemente presentan viremia en el post trasplante inmediato, sin embargo el riesgo de transmisión está francamente disminuido cuando el donante no presenta viremia.<sup>5</sup> En el primer caso se realizará tratamiento estándar al donante con interferón pegilado mas rivabirina previo a la realización del trasplante para lograr carga viral indetectable, sin embargo hay escasos reportes de éxito siguiendo esta metodología, debiéndose explicar los riesgos individuales tanto al donante como al receptor. Si el virus es transmitido, se producirá un aumento de transaminasas luego de 2-3 meses postrasplante (una vez recobrada la respuesta inmune celular), lo que plantea el diagnóstico diferencial con EICH<sup>10</sup>, hepatotoxicidad por drogas, Síndrome Veno Oclusivo y otros virus (CMV, HSV, HBV)<sup>4</sup>; la biopsia hepática será mandatoria para realizar el diagnóstico diferencial, a menos que existan otros órganos afectados. La presencia de hepatitis severa es rara y el pronóstico a 10 años de seguimiento postrasplante no es diferente a los pacientes sin HCV.

En los pacientes HCV positivos que recibirán TCH, se deberá evaluar la presencia de hepatitis crónica. Se realizará biopsia hepática en las siguientes situaciones:

- Sobrecarga de hierro
- Abuso de alcohol
- Diagnóstico de VHC por más de 10 años
- Evidencia clínica de hepatitis crónica

Si existe cirrosis o fibrosis hepática, el paciente no deberá recibir en su régimen de acondicionamiento

ciclofosfamida ni Irradiación Corporal Total  $\geq$  a 12 Gy, ya que se asocia a Síndrome de Obstrucción Sinusoidal<sup>5</sup> comúnmente llamado Síndrome Venoso Oclusivo.<sup>11</sup>

Se debe considerar realizar tratamiento para la hepatitis C crónica en todos los pacientes trasplantados, para lo cual deben presentar remisión total de la enfermedad de base y haber transcurrido al menos 2 años de la realización del trasplante, sin evidencia de EICH, y habiendo suspendido terapia inmunosupresora al menos 6 meses previos, presentando parámetros de laboratorio normales (hemograma y creatinina sérica). Se indicará interferón pegilado más rivotinina, y se podrá sustituir el primero por interferón alfa en aquellos pacientes con neutropenia y plaquetopenia. El tratamiento se continuará por 24 a 48 semanas dependiendo de la respuesta.<sup>11</sup>

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Francisci D, Aversa F, Coricelli V y col. Prevalence, incidence and clinical outcome of hepatitis B virus and hepatitis C virus hepatitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between 2001 and 2004. *Haematologica* 2006; 91:980-982
2. Fassio E, Schroeder T, y col. Conclusiones del Consenso Argentino Hepatitis C 2007. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008; 38:56-7.
3. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Consenso Argentino Hepatitis C 2000. <http://www.hepatitisviral.com.ar/pdf/consensoc.pdf>
4. Firpi R, Nelson D. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Reviews* 2008; 22: 117-126.
5. Tomblyn T, Einsele H, Gress R y col. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143-1238 .
6. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with hematological malignancies. *Br J of Haematol* 2007; 136, 699-712
7. Loomba R, Rowley A, Wesley R y col. Systematic Review: The Effect of Preventive Lamivudine on Hepatitis B Reactivation during Chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-528.
8. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
9. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 3147-3153.
10. Lubel JS, Testro AG, Angus PW. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: guidelines for prevention and management. *Inter Med J* 2007; 37: 705-712.
11. Soié G, Peffault R, Mc Donald G. Hepatitis C virus and allogeneic stem cell transplantation still matters! *Hematologica* 2009; 94: 370-372

**11. PROFILAXIS ANTIFÚNGICA PRIMARIA**

**Javier Afeltra y Fabián Herrera**

Las infecciones fúngicas en pacientes oncohematológicos constituye un desafío diagnóstico y terapéutico por su alta incidencia y elevada morbimortalidad.

Por este motivo, en las últimas décadas numerosos ensayos clínicos han evaluado la profilaxis primaria como estrategia de prevención.

**Factores de riesgo**

El riesgo de infección fúngica invasora (IFI) depende de tres factores bien establecidos: el estado de inmunosupresión, la presencia de daño orgánico y la exposición epidemiológica<sup>4,9,22,24</sup>. Hasta el presente no hay estudios prospectivos que hayan validado un sistema de puntuación de riesgo de IFI. Sin embargo, tomando parámetros clínicos y epidemiológicos en diferentes series, algunos expertos proponen una clasificación de riesgo para definir la población que se beneficiaría con una estrategia de profilaxis primaria (Tabla I).

La profilaxis primaria se contempla para grupos de riesgo alto y está dirigida fundamentalmente a la prevención de infecciones por *Candida* y/o *Aspergillus*.

La eficacia de los diferentes antifúngicos ha sido evaluada en múltiples ensayos randomizados y controlados en TCH, en especial alogénicos, y en neutropénicos no trasplantados, fundamentalmente con LMA y SMD. Asimismo, se publicaron varios metaanálisis, revisiones sistemáticas y recomendaciones de expertos<sup>1, 2, 4, 8, 11, 13, 15, 21, 22, 26, 27, 36, 39</sup>. Si bien en algunos puntos existen resultados discordantes, esto probablemente se deba a diferencias en el diseño, la estratificación de riesgo de la población de estudio, los puntos finales, el número de la muestra, la duración de los tratamientos y la epidemiología local. A pesar de esto pueden extraerse las siguientes conclusiones:

TABLA I: Factores de riesgo para IFI

Alto Riesgo de IFI	Condición
	TCH alogénicos de médula ósea y progenitores periféricos
	TCH alogénicos no relacionados y con disparidad en el antígeno mayor de histocompatibilidad
	Fallo del injerto
	Uso de corticoides en altas dosis
	EICH
	Uso de terapias antilinfocitarias.
	Reactivación de CMV
	Trasplante de sangre de cordón umbilical
	Neutropenia prolongada
	Daño de la mucosa intestinal severo
	Colonizado por <i>Candida tropicalis</i>
	Irradiación corporal total
	TCH autólogos con neutropenia prolongada, daño mucoso o terapias antilinfocitarias
	Colonización en más de un sitio con <i>Candida spp</i> no <i>tropicalis</i>

### Antifúngicos tópicos

Los antifúngicos orales no absorbibles (solución de anfotericina B, nistatina y clotrimazol) pueden reducir la colonización fúngica de la mucosa y del intestino. Sin embargo, no han demostrado que prevengan el desarrollo de invasión fúngica local niIFI por lo tanto no se recomiendan como estrategia profiláctica<sup>2, 4, 8</sup> (A).

### Antifúngicos sistémicos

La profilaxis de las infecciones fúngicas invasoras se han realizado con derivados poliénicos, candidinas y triazoles de espectro extendido.

### Polienos

La anfotericina endovenosa, tanto la convencional como sus formas lipídicas, han demostrado ser útiles para la profilaxis de las IFI en dosis diarias bajas o intermedias, o en forma de pulsos de dosis altas<sup>3, 6, 9</sup>. Sin embargo, los resultados de estos estudios no han alcanzado, por ahora, niveles de evidencia suficiente como para que estrategia pueda ser considerada de elección en la profilaxis primaria (A). En un reciente estudio randomizado y controlado con placebo la anfotericina B liposomal inhalada redujo la incidencia de aspergilosis invasora pulmonar en pacientes con hemopatías y neutropenia (B)<sup>25</sup>.

### Azólicos

El fluconazol, en dosis de 400 mg/día, en estudios contra placebo redujo significativamente la colonización, la infección superficial, el uso de anfotericina desoxicolato como tratamiento, la incidencia de candidiasis invasoras y la mortalidad. Los meta análisis demostraron que el impacto fue mayor en TCH alogénicos y, fuera del TCH, en pacientes con neutropenia prolongada y con incidencia de IFI >15% en la rama control. En TCH, redujo la incidencia de candidiasis hepática y mejoró la supervivencia más allá del día 100, en un trabajo, que prolongó el uso de fluconazol hasta el día +75. Fluconazol 200 mg/d fue comparable a 400 mg/d pero no se comparó contra placebo (A)<sup>4, 13, 28, 36</sup>.

Itraconazol fue eficaz en la reducción de infección fúngica invasora por *Candida*, en ensayos contra placebo y redujo la aparición de aspergilosis invasiva (AI) en algunos ensayos comparado contra fluconazol. Un metanálisis mostró reducción significativa de AI y mortalidad relacionada en infecciones documentadas. Esto se correlacionó con dosis de 400 mg/día en solución oral o 200 mg endovenoso/día, o niveles plasmáticos mayores a 500 ng/ml medidos por HPLC. En estudios en TCH hasta el

día +100 o +180 en pacientes con EICH, comparado contra el fluconazol, fue similar pero más efectivo en reducción de IFI y AI. Sin embargo, hubo mayor incidencia de efectos adversos y discontinuación de esta rama, sobre todo por potenciación de efectos adversos con la vincristina, la ciclofosfamida y el busulfan (A)<sup>2, 4, 13, 28, 36</sup>.

El voriconazol, en función de su espectro y su favorable perfil de seguridad, podría ser igualmente eficaz y mejor tolerado que el itraconazol en las profilaxis de las IFI. Este fármaco fue efectivo para reducción de IFI en TCH en un estudio de corte comparado con controles históricos. En un estudio multicéntrico randomizado contra fluconazol en TCH hasta el día +100 o +180 post trasplante demostró eficacia comparable, y menor mortalidad e incidencia de AI. En la mayoría de las publicaciones la recomendación del uso profiláctico de voriconazol es provisoria<sup>1, 2, 11, 28, 31, 38</sup> (A).

El posaconazol, en dosis de 200 mg cada ocho horas ha demostrado, en dos estudios randomizados y controlados, alta eficacia y excelente perfil de seguridad en la profilaxis de hongos filamentosos en pacientes de alto riesgo. En el primero se incluyeron enfermos con LMA o SM, tratados con quimioterapia intensiva. La mitad de los pacientes recibió posaconazol oral y la otra mitad itraconazol o fluconazol. La rama de posaconazol presentó menor incidencia de IFI (2% vs 8%). La mortalidad relacionada con IFI fue también significativamente menor en la rama posaconazol. El porcentaje de efectos adversos fue similar en los dos grupos de profilaxis (A)<sup>5, 12</sup>. El otro estudio incluyó pacientes sometidos a TCH que presentaban EICH. La mitad de los pacientes recibió posaconazol y la otra mitad fluconazol durante 16 semanas. La incidencia global de IFI fue menor en el grupo posaconazol, sin alcanzar la significancia estadística<sup>34</sup>. Sin embargo, la incidencia de IFI durante el tratamiento, la incidencia de AI y las infecciones de brecha durante el tratamiento fueron significativamente menores en los pacientes con posaconazol. La mortalidad relacionada con las IFI fue también menor en la rama de posaconazol (A)<sup>34</sup>.

### Candinas

Un estudio con micafungina demostró superioridad frente a fluconazol, por lo que constituye una alternativa para la profilaxis de candidiasis invasoras en trasplantes alogénicos, o en pacientes en los que se espera neutropenia prolongada (A)<sup>10, 35</sup>. La caspofungina 50 mg día fue comparable a itraconazol en LMA y SMD (A)<sup>20</sup>.

La implementación de profilaxis antifúngica primaria debe estar guiada por la consideración de la

eficacia, las interacciones medicamentosas, la toxicidad, la generación de resistencia, la incidencia de IFI en cada situación clínica, y el costo.<sup>1, 10, 11, 27, 39</sup>

Es importante destacar que la introducción de profilaxis primaria antifúngica puede modificar los tiempos de positivización de ciertos biomarcadores útiles para el diagnóstico de AI, como la detección de galactomananos circulantes<sup>17, 19</sup>.

Respecto de la selección y emergencia de hongos resistentes, cabe destacar que algunas series han mostrado aumento de colonización infección por *Candida krusei* en pacientes en profilaxis con fluconazol, mientras que se ha observado un aumento en la colonización por *C. glabrata*, cuando reciben posaconazol o itraconazol. Además, las cepas recuperadas incrementan la CIM a estos fármacos en función del tiempo de exposición. Sin embargo, las infecciones diseminadas por estas levaduras en este grupo de pacientes es baja (~1%), y podría no tener alto impacto clínico<sup>16</sup>. Asimismo algunas series sugieren una conexión entre el uso de voriconazol y la emergencia de cigomicosis, aunque esta relación aún no ha sido fehacientemente demostrada<sup>23</sup>. Por lo tanto cada institución deberá decidir la política de profilaxis de acuerdo a la epidemiología local, los beneficios y las potenciales ventajas de los diferentes esquemas, dado que aún no hay consenso respecto a cuál es la mejor droga y la duración óptima de tratamiento.

**Propuesta de la Comisión**

*En TCH alogénico:*

- a) Fluconazol 400 mg/día, oral o intravenoso hasta el prendimiento del injerto, o hasta el día +75.
- b) Fluconazol en dosis de 200 mg/día podría ser una alternativa, sin embargo se debe considerar que en los estudios en los que se demostró impacto en la mortalidad se utilizó la dosis de 400 mg/día.
- c) Posaconazol 200 mg/cada ocho horas.

- d) Itraconazol solución: 200 mg o 2.5 mg/kg cada 12 horas vía oral, por igual período que el esquema A.
- e) Voriconazol 200 mg cada 12 horas.

Recordar que según epidemiología local (alta incidencia de AI), o durante la EICH con alta dosis de esteroides o el uso de terapias antilinfocitarias se prefiere una estrategia con un antifúngico con actividad contra hongos filamentosos.

*En TCH autólogo por leucemias agudas, linfomas o mielomas, si se espera mucositis severa, neutropenia prolongada, o si hubiera presentado neutropenia prolongada inmediatamente antes del TCH, o se utilizó fludarabina o cladribina (2-CDA) en los 6 meses previos<sup>7, 18</sup> (C):*

Fluconazol, itraconazol, voriconazol hasta el prendimiento del injerto.

El inicio de la terapia se indicará con el inicio o inmediatamente después del fin de la terapia de acondicionamiento<sup>30</sup>(A). En caso de indicarse itraconazol, éste deberá iniciarse al menos 7 días previos a la infusión de TCH para lograr niveles plasmáticos útiles.

La duración de la profilaxis primaria en pacientes que persistirán severamente inmunosuprimidos por EICH y sus tratamientos no está firmemente establecida. Los consensos de expertos recientemente publicados recomiendan considerar el mantenimiento de la profilaxis durante los períodos de riesgo<sup>7, 18, 30</sup> (C).

La tabla II muestra los niveles plasmáticos requeridos de las diferentes drogas antifúngicas.

**Paciente con contraindicación para recibir a azólicos**

En aquellos pacientes candidatos a una estrategia de profilaxis primaria antifúngica que no pueden recibir azólicos se sugiere optar por dos alternativas: anfotericina B liposomal 50 mg cada 48 horas, o caspofungina 50 mg/ día.

TABLA II. Dosaje de niveles plasmáticos de drogas antifúngicas<sup>14, 23, 29, 32, 33, 37</sup>

Droga	Nivel requerido	Evidencia	Observaciones
Itraconazol	500 ng/mL	A	A partir del 7-10 día de administrado.
Posaconazol	700 ng/mL	B	A partir del 7mo día de administrado.
Voriconazol	1000 ng/mL	B	
Fluconazol		No requiere monitoreo plasmático	
Anfotericinas		No requiere monitoreo plasmático	
Candinas		No requiere monitoreo plasmático	

## BIBLIOGRAFÍA

1. Braccia D, Stone P, Gold HT. Antifungal prophylaxis for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28:e47.
2. Camara R de L, Mensa J, Carreras E, y col. Antifungal prophylaxis in oncohematologic patients: Literature review and recommendations. *Med Clin (Barc)* 2009; 134:222-33.
3. Cordonnier C, Mohty M, Faucher C, y col. Safety of a weekly high dose of liposomal amphotericin B for prophylaxis of invasive fungal infection in immunocompromised patients: PROPHYSOME Study. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:135-41.
4. Cornely OA, Bohme A, Buchheidt D, y col. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica* 2009; 94:113-22.
5. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, y col. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348-59.
6. El-Cheikh J, Faucher C, Furst S, y col. High-dose weekly liposomal amphotericin B antifungal prophylaxis following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:301-6.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, y col. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:427-31.
8. Girmeria C, Barosi G, Aversa F, y col. Prophylaxis and treatment of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: results of a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Clin Infect Dis* 2009; 49:1226-36.
9. Hamza NS, Ghannoum MA, Lazarus HM. Choices aplenty: antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34:377-89.
10. Hirata Y, Yokote T, Kobayashi K, y col. Antifungal prophylaxis with micafungin in neutropenic patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2010; 51:853-9.
11. Hwang YY, Liang R. Antifungal prophylaxis and treatment in patients with hematological malignancies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:397-404.
12. Illmer T, Babatz J, Pursche S, y col. Posaconazole prophylaxis during induction therapy of patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Mycoses* 2010.
13. Kanda Y, Yamamoto R, Chizukay col. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89:1611-25.
14. Kohl V, Muller C, Cornely OA, y col. Factors influencing pharmacokinetics of prophylactic posaconazole in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:207-12.
15. Madureira A, Bergeron A, Lacroix C, y col. Breakthrough invasive aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients treated with caspofungin. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:551-4.
16. Mann PA, McNicholas PM, Chau AS, y col. Impact of antifungal prophylaxis on colonization and azole susceptibility of *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:5026-34.
17. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190:641-9.
18. Marr KA, Bow E, Chiller T, y col. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:483-7.
19. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1762-9.
20. Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, y col. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:143-7.
21. Michallet M, Ito JI. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2009; 27:3398-409.
22. Morrissey CO, Bardy PG, Slavin MA, y col. Diagnostic and therapeutic approach to persistent or recurrent fevers of unknown origin in adult stem cell transplantation and hematological malignancy. *Intern Med J* 2008; 38:477-95.
23. Pongas GN, Lewis RE, Samonis G, Kontoyiannis DP. Voriconazole-associated zygomycosis: a significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices? *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 Suppl 5:93-7.
24. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000; 110:273-84.
25. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, y col. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1401-8.
26. Ruping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome—still an open question? *Leuk Lymphoma* 2010; 51:20-6.
27. Safdar A, Rodriguez GH, Mihu CN, y col. Infections in non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation patients with lymphoid malignancies: spectrum of infections, predictors of outcome and proposed guidelines for fungal infection prevention. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:339-47.
28. Slavin MA, Heath CH, Thursky KA, y col. Antifungal prophylaxis in adult stem cell transplantation and hematological malignancy. *Intern Med J* 2008; 38:468-76.
29. Smith WJ, Drew RH, Perfect JR. Posaconazole's impact on prophylaxis and treatment of invasive fungal infections: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7:165-81.
30. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, y col. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1143-238.
31. Torres A, Serrano J, Rojas R, y col. Voriconazole as primary antifungal prophylaxis in patients with neutropenia after hematopoietic stem cell transplantation or chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2010; 84:271-3.
32. Trifilio S, Pennick G, Pi J, y col. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007; 109:1532-5.
33. Trifilio SM, Yarnold PR, Scheetz MH, Pi J, Pennick G, Mehta J. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1793-6.
34. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, y col. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356:335-47.
35. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, y col. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1407-16.
36. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic

patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Haematol* 2005; 131:22-8.

37. Vehreschild JJ, Ruping MJ, Wisplinghoff H, y col. Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1466-71.
38. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, y col. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010; 116:5111-8.
39. Wirk B, Wingard JR. Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Mycopathologia* 2009; 168: 299-311.

## 12. PROFILAXIS ANTIFÚNGICA SECUNDARIA

María Cecilia Dignani

### Principios generales

En pacientes oncohematológicos, determinadas IFI, luego de su aparente resolución, pueden reactivarse si el paciente recibe algún tratamiento que se asocie a una mayor inmunodepresión (Ej: TCH, neutropenia prolongada, etc.). En la década de los 80, la tasa de reactivación de neumonía fúngica en pacientes con leucemia que no recibían profilaxis antifúngica secundaria era del 75% de los pacientes o del 52% de los episodios de neutropenia<sup>1</sup>. Este valor tiende a disminuir a valores entre 50 y 60% (4 de 7) en la década de los 90 en pacientes con historia de aspergilosis invasora que reciben posteriormente trasplante de médula ósea sin recibir profilaxis antifúngica secundaria<sup>2</sup>. En la última década, bajo profilaxis antifúngica secundaria la mayor parte de los estudios retrospectivos en receptores de TCH reportan una tasa de reactivación de micosis invasora que oscila entre el 20 y 32%<sup>2,5</sup>.

Es claro que la incidencia y la gravedad de las IFI post TCH son mayores en pacientes con historia de haber padecido estas infecciones previamente. En una revisión de 2.319 TCH, al día +100 post TCH, la incidencia de aspergilosis invasora (AI) (22%) y la mortalidad (38%) fueron significativamente mayores en pacientes con historia de estas infecciones que en aquellos que nunca tuvieron AI previamente (7% y 21%, respectivamente,  $P=0.001$ )<sup>3</sup>.

El fundamento de la profilaxis antifúngica secundaria es prevenir la reactivación de las IFI ya resueltas durante los períodos subsecuentes de inmunodepresión y disminuir la mortalidad asociada a esta reactivación. Hay consenso general que los pacientes oncohematológicos con determinadas IFI que deban continuar recibiendo tratamiento inmunosupresor, se benefician con la profilaxis antifúngica secundaria. Este argumento está basado fundamentalmente en

el rol protector del tratamiento antifúngico observado en estudios retrospectivos en TCH<sup>3,4</sup> y en comparaciones de resultados estudios prospectivos que usaron profilaxis secundaria versus resultados obtenidos en controles históricos<sup>6</sup>.

Toda la evidencia para la recomendación de usar profilaxis antifúngica secundaria es Nivel B, básicamente por el bajo número de estos pacientes (Ej: para tener 166 pacientes se necesitaron 25 centros y 3 años<sup>7</sup>), la alta mortalidad asociada a las IFI, y la imposibilidad de hacer un estudio controlado randomizado por considerarse no ético el incluir un grupo sin profilaxis secundaria.

### Micosis invasoras a prevenir reactivación

Siendo la mayoría de las IFI causadas por *Aspergillus* spp. y *Candida* spp., la evidencia se centraliza en estas infecciones pero las recomendaciones en la práctica clínica se extienden también a micosis menos frecuentes que se detallarán<sup>2</sup>.

**IFI causadas por levaduras:** Candidiasis crónica diseminada (CDC) (antiguamente llamada hepatoesplénica). También se aplica a cuadros similares que sean causados por hongos levaduriformes no *Candida* tales como *Trichosporon* spp., *Blastoschizomyces capitatus*, etc.

**IFI causadas por hongos filamentosos:** Aspergilosis, fusariosis, y Mucormicosis (Cigomicosis) son las más frecuentes. También se incluyen IFI causadas por otros géneros de hongos filamentosos hialinos o pigmentados (ej: *Acremonium*, *Alternaria*, *Paecilomyces*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis*, etc).

### Estrategias de profilaxis antifúngica secundaria

**Pacientes con historia de IFI.** El objetivo es iniciar la profilaxis antifúngica secundaria antes del inicio de la neutropenia. Más específicamente, el momento de inicio puede ser desde 48h antes de la quimioterapia hasta 48-72h después de la misma.

No está establecido cuál es el punto de corte de antigüedad de la micosis invasiva para definir la profilaxis secundaria. Es experiencia personal que la AI puede reactivarse aún 2 años después de su curación y remisión de la enfermedad hematológica. Por otra parte este período pudiera extenderse ya que hay evidencia que una cepa de *Aspergillus* puede permanecer colonizando o infectando a humanos hasta 5 años<sup>8</sup>.

El antifúngico (y la dosis) de elección a utilizar será el mismo que fue efectivo para el tratamiento de la IFI inicial.<sup>9</sup> Como alternativa, se puede utilizar otro antifúngico que tenga evidencia de ser efectivo para el tratamiento de la micosis a prevenir.

La duración de la profilaxis secundaria antifúngica será hasta la salida de la neutropenia o el fin de la inmunosupresión mínimo 100 a 180 días post TCH y más prolongado si hay EICH.

**Pacientes con IFI en tratamiento o de reciente diagnóstico que recibirán TCH:** En esta situación, el paciente está recibiendo ya tratamiento antifúngico, el cual deberá seguir exactamente igual durante el periodo de inmunosupresión.

La IFI no es contraindicación para TCH ya que la recaída de la enfermedad oncohematológica se asocia a peor evolución de la micosis y del paciente. Se sugiere que pasen al menos 30 días (4 a 6 semanas) desde el inicio del tratamiento de la micosis hasta el TCH<sup>3,4</sup>.

### Agentes antifúngicos que se han utilizado en profilaxis secundaria

No se recomienda ninguna droga antifúngica en especial, la elección será en base a la respuesta de la infección al tratamiento inicial y al agente causal<sup>9</sup>.

Igualmente se ha reportado experiencia en profilaxis secundaria con anfotericina liposomal<sup>10</sup>, caspofungina<sup>5,11</sup>, itraconazol<sup>5</sup> y voriconazol<sup>6,12</sup>. Caspofungina ha demostrado ser equivalente a itraconazol (solución o endovenoso) en un registro multicéntrico europeo de profilaxis secundaria<sup>5</sup>.

Itraconazol en general no se recomienda en nuestro medio por no disponer de la forma endovenosa. En caso de usar itraconazol en solución, se sugiere monitorear niveles en sangre para confirmar biodisponibilidad.

Voriconazol tiene excelente biodisponibilidad vía oral pero debido a la variabilidad interindividual y a las posibles interacciones con drogas se sugiere monitorear niveles en sangre para confirmar niveles terapéuticos.

### Modelo de riesgo de recaída de IFI

La mayor serie de pacientes con historia de AI que recibieron TCH con profilaxis secundaria demostró que las variables que aumentan la probabilidad de progresión de la IFI post TCH son<sup>4</sup>:

- Mayor duración de la neutropenia post TCH
- Estado avanzado de la enfermedad de base
- Menos de 6 semanas de tratamiento de la IFI en el momento del TCH
- Condicionamiento mieloablatoivo
- Enfermedad por CMV
- Trasplante de médula ósea o sangre de cordón
- EICH

En base a estas variables los autores sugieren un modelo de riesgo de reactivación de IFI. La presencia

de 0-1 factor: bajo riesgo (incidencia del 6%), presencia de 2-3 factores riesgo intermedio (incidencia 27%), presencia de >3 factores riesgo alto (incidencia del 72%). En este estudio retrospectivo multicéntrico, la incidencia acumulada de progresión de la AI a 2 años del TCH fue del 22%.

Otros autores también hallaron los siguientes factores de riesgo para reactivación de IFI previa<sup>3,7</sup>:

- Factores asociados a la enfermedad de base (leucemia mieloide aguda de reciente diagnóstico)
- Factores asociados al tratamiento de la enfermedad de base (duración de la neutropenia, altas dosis de Ara-C, irradiación corporal total como condicionamiento del TCH)
- Factores asociados a la IFI previa (respuesta parcial de la IFI previa, no resolución radiológica, tratamiento antifúngico menor de 1 mes)

### Tratamientos adyuvantes

**Cirugía de lesiones micóticas pulmonares:** está recomendada cuando la lesión esta cerca de grandes vasos y/o arterias o en caso de hemóptisis masiva. La cirugía electiva de lesión única no demostró mayor beneficio que la terapia antifúngica<sup>2,3</sup>

### Conclusiones

Se recomienda profilaxis antifúngica secundaria en pacientes oncohematológicos con antecedente de IFI (hongos filamentosos o CDC) ya resuelta que desarrollarán nuevas neutropenias o periodos de inmunosupresión tales como TCH (Nivel B).

En un consenso europeo (3<sup>rd</sup> European Conference on Infections in Leukemia) que agrupa a la Immunocompromised Host Society (ICHS), The European Organization for Research and Treatment (EORTC), The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), y The European Leukemia Net, realizado en el año 2009, la recomendación de profilaxis secundaria en el contexto mencionado tiene un nivel de recomendación AII (fuertemente recomendada, basada en estudios clínicos no randomizados).

La droga adecuada será la del tratamiento primario exitoso y debe suministrarse desde antes del inicio de la neutropenia. En el caso de utilizar itraconazol o voriconazol, se sugiere confirmar niveles en sangre dentro del rango terapéutico.

A pesar del uso de profilaxis antifúngica secundaria en receptores de TCH con historia de IFI resuelta, se puede esperar entre 0 y un 30% de recaída de esta infección dependiendo de factores asociados al TCH, a la enfermedad de base oncohematológica y al tratamiento de la IFI previa. Las IFI no constituyen una contraindicación de TCH.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Robertson MJ, Larson RA. Recurrent fungal pneumonias in patients with acute nonlymphocytic leukemia undergoing multiple courses of intensive chemotherapy. *American Journal of Medicine* 1988; 84:233-9.
2. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P y col. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26:1098-103.
3. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA y col. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10:494-503.
4. Martino R, Parody R, Fukuda T, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006; 108:2928-36.
5. Vehreschild JJ, Sieniawski M, Reuter S y col. Efficacy of caspofungin and itraconazole as secondary antifungal prophylaxis: analysis of data from a multinational case registry. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:446-50.
6. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J y col. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica* 2010; 95:1762-8.
7. Cornely OA, Bohme A, Reichert D y col. Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:939-46.
8. Klont RR, S. J. M. Strijbosch, W. J. G. Melchers, Verweij PE. Relapsing *Aspergillus niger* (An) Otomycosis is Caused by a Single Persistent Genotype. In: 44th ICAAC; 2004; Washington, DC, USA; 2004.
9. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R y col. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:709-18.
10. Kruger W, Stockschrader M, Sobottka I y col. Antimycotic therapy with liposomal amphotericin-B for patients undergoing bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 1997; 24:491-9.
11. de Fabritiis P, Spagnoli A, Di Bartolomeo P y col. Efficacy of caspofungin as secondary prophylaxis in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with prior pulmonary and/or systemic fungal infection. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40:245-9.
12. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Cornely OA, Ljungman P, Einsele H. Voriconazole as secondary antifungal prophylaxis in stem cell transplant recipients. *Haematologica* 2011; 96:e9-10; author reply e1.

**13. PROFILAXIS DE PNEUMOCYSTIS JIROVECI Y TOXOPLASMA GONDII**

**Andrea Mora**

**Profilaxis de *Pneumocystis jirovecii***

*Introducción:*

Antes del uso de la profilaxis contra PCP, la infección se producía en un 5% a 16 % de los pacientes que recibían un TCH <sup>1</sup>. La infección por PCP es una complicación prevenible en este tipo de pacientes. La

utilización de trimetoprima- sulfametoxazol (TMP-SMT), logró reducir ese porcentaje a 0.15%- 0.37%.

Otros regímenes alternativos, si bien disminuyeron también el porcentaje de infección, no han sido tan efectivos variando la incidencia de infección de 1,4 % a 9% según distintos reportes (tabla I).

TABLA I: Profilaxis de PCP

Profilaxis PCP	Incidencia de Infección
TMP-SMT	0.15% -0.37% <sup>2</sup>
Dapsona ( Daps)	1,4%-3 % <sup>1, 2</sup>
Pentamidina aerosolizada (PA)	2,7% <sup>(3)</sup> -9% <sup>2</sup>
Atovaquone	Idem Daps y PA

**Indicaciones de la profilaxis:**

Los receptores de TCH alogeneico <sup>4</sup> (A). Los receptores de TCH autólogo con neoplasias hematológicas, regímenes condicionantes intensos, altas dosis de corticoides ó que hubieran recibido análogos de purinas <sup>1, 4, 5</sup> (B).

**Inicio de la profilaxis y su duración:**

La profilaxis se indica desde el prendimiento del injerto (A), pero en caso de existir un retraso en el mismo, la profilaxis se puede iniciar en el día +30. Hay centros que optan por iniciar la misma en el día -14 al -2 y reiniciarla luego del prendimiento del injerto. (Tabla II)

TABLA II: Tiempo de inicio y duración de la profilaxis de PCP <sup>1, 4</sup>

Inicio de la profilaxis ( distintas modalidades )	Duración de la profilaxis
Desde el prendimiento del injerto (A)	Hasta 6 meses post TCH (A)
Desde el día +30	Más de 6 meses en caso de EICH o mientras dure la inmunosupresión (A)
Desde el día -14 al -2 y reinicio (C)	

Los pacientes que hubieran padecido PCP deberán mantener la profilaxis mientras dure la inmunosupresión.

TABLA III. Regímenes recomendados para la profilaxis de PCP <sup>4</sup>

Primera elección (A)	Alternativas (C)
TMP-SMT 80/400 mg/día	Daps 50 mg c/12 hs ó 100mg/día
TMP-SMT160/800 mg/día	PA (Respigard II TM) 300 mg c/ 3-4 semanas
TMP-SMT160/800mg trisemanal	Atovaquone (750 mg c/12 hs o 1500 mg/ día)
TMP-SMT 160/800 mg. c/12 hs. bisemanal <sup>6</sup>	

### Efectos Adversos de TMP-SMT:

Se ven en un 15%-35% de los casos<sup>1</sup>, los más importantes son:

- 1- Toxicidad medular con retraso en el prendimiento del injerto.
- 2- Reacciones alérgicas leves a severas incluyendo el síndrome de Steven Johnson.
- 3- Nefritis eosinofílica<sup>7</sup>.
- 4- Hepatitis<sup>7</sup>.

Los estudios con dosis bajas de TMP-SMT (SIDA), han demostrado menor toxicidad sin cambios en la mortalidad.

Las reacciones de alergia cutánea y hepatitis se relacionan con el nivel plasmático de sulfas.

La protección antimicrobiana de TMP-SMT se extiende a *Isospora belli*, *Cyclospora*, *Salmonella* spp, especies de *Nocardia* y Plasmodios y, cuando se utilizan dosis diarias, a *Toxoplasma gondii* y otros patógenos bacterianos.

### Efectos adversos de Dapsona

Se ven en un 40% de los casos<sup>1</sup>

- 1- Fenómenos alérgicos desde alergia cutánea hasta anafilaxia.
- 2- Anemia / anemia hemolítica por déficit de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa (G6PD).
- 3- Nefritis.
- 4- Hepatitis.
- 5- Síndrome Sulfona: rash, hepatitis, linfadenopatía, metahemoglobinemia.

No sería recomendable rotar de TMP-SMT a Dapsona en aquellos pacientes que hubieran presentado efectos adversos severos con TMP-SMT<sup>1,7</sup>.

Dapsona se metaboliza en el hígado por la vía del citocromo P450. Esto podría interferir con el metabolismo de ciclosporina, tacrolimus y antifúngicos azólicos.

Tiene poca actividad contra *Toxoplasma gondii*.

### Efectos Adversos de Pentamidina aerosolizada:

Se ven hasta en un 7.5% de los pacientes. Los más severos están relacionados con el broncoespasmo y pueden prevenirse nebulizando previamente al paciente con un agonista adrenérgico  $\beta_2$ .

- 1- Tos, disnea, broncoespasmo 30%-40%<sup>1</sup>.
- 2- Náuseas.
- 3- Infección por PCP a nivel de lóbulos pulmonares superiores<sup>7</sup>.
- 4- Infección extra pulmonar

No tiene efecto sobre otros microorganismos: *Toxoplasma gondii*, *Nocardia* spp, *Isospora belli*.

Su administración es más costosa, requiere personal experimentado y una pipeta y nebulizador especial (Respigard II TM)<sup>4</sup> por el pequeño tamaño de la partícula (1-2  $\mu$ /mm). La dosis de pentamidina se disuelve en 3ml de agua estéril, o solución salina y se aplica con el nebulizador conectado a una fuente de aire con flujo de 8 l/min.

Es inferior a TMP-SMT para la profilaxis de PCP con mayor riesgo de desarrollo de otras infecciones y mayor mortalidad aunque con menor toxicidad.

### Efectos adversos de Atovaquone:

Los efectos adversos son moderados y no requieren discontinuar la droga.

- 1- Alergia cutánea
- 2- Náusea, intolerancia digestiva, diarrea
- 3- Aumento de transaminasas

Presenta mejor biodisponibilidad cuando se toma con comidas grasas.

No es conveniente utilizarlo en EICH intestinal por fallas en la absorción.

Presenta actividad contra bradizoitos de *Toxoplasma gondii* y Plasmodios.

### Conclusiones

La droga de elección para la profilaxis de PCP en TCH es la TMP-SMT.

Ante el desarrollo de efectos adversos severos, se pueden utilizar alternativas pero con un nivel menor de eficacia clínica (tabla IV).

TABLA IV: Alternativas de profilaxis en casos especiales

Falla en el prendimiento del injerto ó Alergia leve a moderada a TMP-SMT	Daps PA
Alergia severa TMP-SMT	PA Atovaquone

### Profilaxis de *Toxoplasma gondii*

#### Introducción:

La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria con una prevalencia variable según el área endémica. Es habitualmente poco frecuente, pero en huéspedes inmunocomprometidos, puede ser fatal. En el caso de pacientes sometidos a TCH los que presentan mayor riesgo son los receptores sero + (R+) de transplante alogénico / sangre de cordón<sup>1</sup> por lo tanto el screening serológico del donante y receptor son fundamentales para la evaluación del riesgo. La transmisión de un donante seropositivo a un receptor seronegativo es posible pero muy infrecuente<sup>1</sup>.

*Prevención de la exposición en pacientes seronegativos<sup>2</sup>*

- No ingerir carne poco cocida y frutas ó verduras mal lavadas ( lavado por arrastre en canilla)
- No tener contacto con heces de gatos
- Lavado frecuente de manos

*Prevención de la reactivación*

La reactivación se da entre la tercera y vigésimo-sexta semana post trasplante <sup>2, 3</sup>. (Media 62 días, el 80% entre el 2º y 3º mes post TCH) <sup>1</sup>; la reactivación clínica ocurre en un 2 a 6 % de los R+ de TCH alogénico y es mayor en casos de TCH con sangre de cordón. Los centros que utilizan real time PCR semanal en sangre periférica, lo hacen ya que su positividad precede en 4 a 16 días el inicio de los síntomas <sup>2</sup> (terapia anticipada). Por su elevado costo y poca disponibilidad su indicación estaría limitada a los pacientes de alto riesgo que no pueden recibir profilaxis debido a toxicidad ó retraso en el prendimiento del injerto <sup>1</sup>.

*Indicación e inicio de la profilaxis*

Indicada en R+ sometidos a TCH alogénico y sangre de cordón. Se indica desde el prendimiento del injerto y durante 6 meses post trasplante ó mientras dure la inmunosupresión (EICH, corticoides).

*Regímenes recomendados para la profilaxis de Toxoplasmosis<sup>2</sup>*

La droga de primera elección es la trimetoprima sulfametoxazol (TMP-SMT) que también es de utilidad para profilaxis de PCP, tabla I. En pacientes de alto riesgo, con intolerancia a TMP-SMT, se recomienda utilizar alguna de las alternativas citadas en la tabla I ya que Pentamidina aerosolizada (PA) o Dapsone (Daps) no son de utilidad para toxoplasma <sup>2</sup>.

Tabla I: Profilaxis de Toxoplasma gondii

Primera elección (A)	Alternativas (C)
TMP-SMT 80/400 mg/día	Clindamicina: 300-450 mg c/ 6-8 hs / día + pirimetamina 25-75 mg/día + leucovorina 10-25 mg/ día
TMP-SMT160/800 mg/día	Pirimetamina + sulfadoxina+ leucovorina
TMP-SMT160/800mg trisemanal	Pirimetamina + sulfadiazina+ leucovorina

*Conclusiones*

- 1) Deben recibir profilaxis de Toxoplasma gondii aquellos pacientes seropositivos que serán sometidos a TCH alogénico/ sangre de cordón.
- 2) La droga de elección es TMP-SMT.
- 3) Para aquellos pacientes que no efectúan profilaxis de PCP con TMP-SMT, hay que asociar un esquema alternativo (Tabla I) o evaluar el seguimiento con PCR en tiempo real semanal

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Rodriguez M, Fishman A. Prevention of Infection Due to *Pneumocystis* spp. In Human Immunodeficiency Virus-Negative Immunocompromised Patient. Clin. Microbiol. Rev Oct 2004; 17; 770-782.
2. Vasconcelles M, Bernardo M, King C. Aerosolized pentamidine prophylaxis after bone marrow transplantation is inferior to other regimens and is associated with decreased survival and increased risk of other infections. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6(1):35-43.
3. Marras Tk, Sanders K, Lipton J, Aerosolized pentamidine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia after allogeneic marrow transplantation. Transplant Infect Dis 2002; 4:66-74
4. Tomblyn M.et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among HCT Recipients Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:1143-1238.
5. Roblot F, Ler Moal G, Godet C. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with hematological malignances: a descriptive study. Journal of Infection 2003; 47(1):19-27
6. Hoyle C, Goldman JM. Life-threatening infections occurring more than 3 months alter BMT. 18 UK Bone Marrow Transplant Teams. Bone Marrow Transplant 1994; 14: 247-52
7. Fishman A. Prevention of Infection by *Pneumocystis carinii* in Transplant Recipients. CID 2001; 33: 1397-405
8. Derouin F, Pelloux H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. Clinical Microbiology and Infection, 2008; 14: 11089-1101
9. Tomblyn M.et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among HCT Recipients Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:1143-1238.
10. Anaissie E .Prophylaxis of infections in hematopoietic cell transplant. *Toxoplasma gondii* prophylaxis Up ToDate junio 2010

**14. Profilaxis de Trypanosoma cruzi**

Javier Altclas y Claudia Salgueira

La enfermedad de Chagas (ECh) es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Su distribución geográfica se extiende desde el sur de los Estados Unidos hasta el centro de Argentina. Según la OPS, la cantidad de infectados en América Latina se estima en 7.6 millones de personas <sup>1</sup>.

Si bien es una enfermedad endémica en América, las constantes corrientes migratorias hacen suponer que en países libres de la misma habría personas con infección crónica por *T. cruzi* que serán donantes o receptores, ya sea de órganos o médula ósea <sup>2</sup>.

En los últimos años, han aparecido publicaciones que plantean la aceptación o no de donantes y receptores tanto de trasplante de órgano sólido como en TCH. Las guías de la American Society of Hematology no aceptan donantes seropositivos por opinión de expertos (C), probablemente basado en la escasa experiencia para su manejo<sup>3</sup>. Sin embargo, otras guías<sup>2</sup> recientemente publicadas de áreas no endémicas sustentan la aceptación tanto de receptores como de donantes seropositivos si no hubiera otro donante compatible con serología negativa para Chagas<sup>4,5</sup>.

El Workshop sobre Chagas y Trasplante realizado en Argentina en el año 2008, recomienda la no exclusión de receptores así como la aceptación de donantes seropositivos<sup>6</sup>.

### Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCH)

El primer caso de ECh en TCH curiosamente no fue descrito en un área endémica. Fue un caso fatal ocurrido en Europa durante el período post trasplante asociado a una transfusión realizada al receptor<sup>7</sup>. Luego, la primera descripción en área endémica de un receptor TCH alogénico con ECh se reportó en 1996, con evolución fatal sin haberse podido clarificar la vía de adquisición<sup>8</sup>. En los años 1998 y 1999 dos publicaciones presentaron estrategias exitosas frente a la ECh para la aceptación de receptores chagásicos trasplantados<sup>9,10</sup>.

En el año 2005, se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico en 25 pacientes. Se dividió la población en cuatro grupos:

- Grupo I (TCH autólogo): doce pacientes con serología positiva pre-trasplante, de los cuales sólo 2 (17%) presentaron reactivación.
- Grupo II (TCH alogénico): nueve receptores tuvieron serología positiva pre trasplante: 4 de ellos presentaron reactivación (40%), con una media de 103.7 ± 67.04 días post trasplante.
- Grupo III: un paciente, tanto el receptor como el donante fueron seropositivos. El receptor no presentó reactivación.
- Grupo IV: tres receptores seronegativos, donantes seropositivos. Con la finalidad de reducir la parasitemia por *T. cruzi*, se realizó profilaxis primaria con benznidazol a los donantes durante 30 días previos a la recolección. Un donante no recibió profilaxis con benznidazol dada la urgencia del trasplante, sin embargo el receptor no desarrolló ECh en el seguimiento.

El criterio para administrar profilaxis al donante fue la reactividad serológica. Ningún receptor presentó serología o parasitemia positiva para *T. cruzi*, ni clínica compatible<sup>11</sup>.

### Diagnóstico

Los pacientes deben contar con dos pruebas serológicas pre trasplante realizadas por diferentes técnicas. En caso de resultados discordantes, se solicitará una tercera prueba. Las técnicas diagnósticas serológicas son Hemaglutinación (HAI); Inmunofluorescencia (IFI); ELISA. El diagnóstico parasitológico puede realizarse por método de Strout o por PCR<sup>5, 6, 12</sup>.

En pacientes con signos o síntomas de reactivación, se recomienda realizar test parasitológicos en sangre, biopsia de piel, LCR, o endomiocárdica<sup>5, 6, 12</sup>.

### Recomendaciones (C)

#### *Aceptabilidad. Manejo pre trasplante*

#### **Receptores**

No deben excluirse a los receptores seropositivos, ya sea para TCH alogénico o autólogo.

#### **Donantes**

Se sugiere aceptar donantes seropositivos de no existir otros donantes compatibles. Deben recibir, de ser posible, un período de 30 días de profilaxis con benznidazol previamente a la recolección de células hematopoyéticas progenitoras.

En caso de urgencia extrema, se podrá realizar la recolección sin el tratamiento del donante.

#### *Monitorización post trasplante*

Se define reactivación a la detección de la parasitemia por técnicas parasitológicas aún en ausencia de síntomas.

Se recomienda realizar exámenes con una frecuencia semanal durante los 2 primeros meses post trasplante, quincenal entre el segundo y el sexto mes, y posteriormente anual, así como en toda ocasión en la cual el paciente presente fiebre y/o manifestaciones cutáneas o cardiológicas<sup>6</sup>.

Los métodos para detectar reactivación o transmisión son el Strout y la PCR, siendo el método de Strout con el que existe mayor experiencia actualmente. La PCR para Chagas ha demostrado en algunos estudios en trasplante ser un método sensible que permite detectar reactivación días a semanas antes que el método de Strout, y antes del inicio de los síntomas clínicos. También permitiría cuantificar la parasitemia.

La PCR se halla actualmente disponible en algunos laboratorios de referencia de nuestro país.

Si bien la PCR y la PCR en tiempo real son técnicas promisorias que permiten la detección precoz de reactivación en trasplante, de poder realizar el

método recomendamos sea pareado con la muestra para Strout hasta disponer de más datos sobre su real utilidad.

**Tratamiento y controles post tratamiento**

El tratamiento de elección es Benznidazol (5 mg/kg/día) o Nirfutimox (8 mg/kg/día) durante 60 días. Si hay afectación del SNC, la duración del tratamiento debe prolongarse hasta la mejoría clínica, parasitológica y de los exámenes de imágenes. Los controles de los pacientes que reciben tratamiento deben efectuarse mediante pruebas parasitológicas semanales durante 4 meses a partir del inicio del tratamiento, posteriormente se retoma el seguimiento post trasplante antes mencionado <sup>5,6</sup>.

Se recomienda suspender el tratamiento específico ante la presencia de leucopenia (menos de 2500 PMN/mm<sup>3</sup>) o la elevación de las enzimas hepáticas por tres veces su valor normal. En caso de intensificar la inmunosupresión, se aconseja un seguimiento semanal durante 60 días posteriores y luego retomar el esquema correspondiente al tiempo post trasplante <sup>5,6</sup>.

**Referencias bibliográficas**

1. Estimación Cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. OPS/HDM/CD/425-06- 2006.
2. Martín-Dávila P, Forún J, López-Vélez R, Velez F, y coll. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. Clin Microbiol Rev. 2008; 21: 60-96.
3. Tomblyn M, Chiller T, Heinsele H, y col . Guidelines for preventing infectious complications among Hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant.2009; 15: 1143-1238.
4. Altclas J, Nagel C, Barcán L, Salgueira C, Riarte A. Enfermedad de Chagas: aceptación de donante y receptor para trasplante de órganos sólidos y trasplante de células hematopoyéticas. Enf Emer 2010; 12:11-15.
5. Pinazo MJ, Miranda B, Rodríguez-Villar C y col. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in non-endemic areas. Transplantation Rev. 2011; 3:91-101
6. Altclas J, Areselan S, Barcan L,y col. Workshop sobre la enfermedad de Chagas y el trasplante. 2008. [www.sat.org.ar](http://www.sat.org.ar)
7. Villalba R, Fornés G, Alvarez M, y col. Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: case report. Clin Infect Dis. 1992.; 14: 594- 595
8. Altclas J, Jaimovich G, Milovic V, Klein F, Feldeman L. Chagas' disease after bone marrow transplantation. Case report. Bone Marrow Transpl. 1996; 18: 447-448.
9. Dictar M, Sinagra A, Verón MT, y col. Recipients and donors of bone marrow transplants affected by Chagas' disease; management preemptive therapy of parasitemia. Bone Marrow Transpl 1998; 21: 391-393.
10. Altclas J, Sinagra A, Jaimovich G,y col. Reactivation of chronic Chagas' disease following allogeneic bone marrow

transplantation and successful pre-emptive therapy with benznidazole. Transpl Infect Dis. 1999; 1:135-137.

11. Altclas J, Sinagra A, Dictar M,y col. Chagas' disease in bone marrow transplantation: an approach to preemptive therapy. Bone Marrow Transpl. 2005; 36: 123-29.
12. Diez M, Favaloro L, Bertolotta A y col. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow up in heart transplant. Am J Transplant 2007; 7:1633- 40.

**15. PROFILAXIS DE STRONGYLOIDES STERCORALIS**

**Claudia Salgueira**

El *Strongyloides stercoralis* es un helminto intestinal endémico en regiones tropicales y subtropicales lluviosos<sup>1</sup>. En nuestro país las áreas endémicas primarias de geohelmintiosis se ubican en el Noreste y otro foco en el Noroeste<sup>2</sup>.

Ocasiona una infección crónica asintomática o mínimamente sintomática en el huésped normal pero puede causar síndrome de hiperinfección o diseminación en inmunocomprometidos. La infección crónica es asintomática en casi el 50% de los pacientes infectados, con hallazgos inespecíficos de laboratorio y eosinofilia intermitente<sup>1, 3</sup>.

Los pacientes trasplantados tienen riesgo de desarrollar hiperinfección a partir de una infección intestinal crónica, adquisición de infección primaria en áreas endémicas y por transmisión a través del trasplante. La progresión de una infección crónica intestinal presente antes del trasplante es el mecanismo más común. El síndrome de hiperinfección se desarrolla cuando la inmunosupresión reduce el mecanismo de defensa inmune permitiendo una importante proliferación de larvas en el duodeno. Su presentación en receptores de TCH suele ser temprana, probablemente relacionada con la intensa inmunosupresión. Los defectos de la inmunidad celular y el uso de esteroides son los principales factores para desarrollar hiperinfección en el huésped inmunocomprometido (tabla I)<sup>1</sup>.

TABLA I. Factores de riesgo de hiperinfección y diseminación

---

Uso de drogas inmunosupresoras, especialmente esteroides
Trasplante de órgano sólido
Enfermedad oncohematológica, especialmente linfoma
Hipogamaglobulinemia
Quimioterapia
TCH
Deterioro de la inmunidad celular
Diabetes mellitus, uremia, desnutrición

---

En relación al uso de esteroides la dosis puede ser alta o baja. Ocasionarían una supresión de los eosinófilos y de la activación linfocitaria. Otras drogas inmunosupresoras se han asociado con hiperinfección, pero generalmente en forma concomitante se había administrado esteroides. Los pacientes con infección por HTLV-1 coinfectados con *Strongyloides* tienen mayor tasa de refractariedad al tratamiento y de hiperinfección<sup>3,4</sup>.

La mortalidad estimada de la hiperinfección o diseminación es elevada en el huésped inmunocomprometido (> 87%)<sup>2</sup>.

La eosinofilia puede estar presente en cerca de 75% de las infecciones no complicadas, pero puede estar ausente en pacientes inmunosuprimidos<sup>3</sup>.

La prueba de ELISA (IgG), en pacientes que no proceden de zonas endémicas con larvas de *Strongyloides* documentadas en materia fecal, tiene una sensibilidad del 90%, pero es relativamente baja (<70%) en inmunocomprometidos (B)<sup>1,5</sup>.

Las pruebas serológicas pueden no ser confiables en pacientes inmunosuprimidos y los falsos positivos pueden ocurrir como reacción cruzada con otros parásitos (ej, esquistosomiasis, filariasis)<sup>1</sup>.

La tasa de detección en una muestra de materia fecal es baja, cercana al 15-30 %<sup>3</sup> a causa de la excreción y carga parasitaria intermitente, especialmente en casos no complicados, llegando al 50% en pacientes sintomáticos. En la infección crónica asintomática los parásitos adultos producen solamente 10-15 huevos por día.<sup>1,3,4</sup> Aunque es específico, la sensibilidad de  $\geq 3$  muestras es 60-70%, y en muestra concentrada la misma aumenta a 80%.<sup>4,5</sup>

El sondeo duodenal y la biopsia de intestino delgado pueden ser utilizadas para documentar hiperinfección.<sup>3</sup>

### Prevención de la enfermedad y de la recurrencia<sup>1,3,5</sup>

#### Detección de estrongiloidiasis crónica

Dirigido a identificar y tratar formas crónicas de infección.

- Obtener una detallada historia clínica analizando lugares de residencia o de viajes a áreas endémicas, inclusive en el pasado distante.
- Todo candidato a TCH con eosinofilia o antecedente epidemiológico debe ser testeado pretrasplante (B)
- Prueba serológica por método de ELISA: método de tamizaje preferido, pero posee baja sensibilidad en pacientes inmunocomprometidos.
- Se recomienda obtener  $\geq 3$  muestras de materia fecal si el test serológico no se halla disponible o cuando hay alta sospecha de estrongiloidiasis, y la prueba serológica es negativa.

- Si la prueba de ELISA o el examen de materia fecal fuesen positivos se debe administrar tratamiento previo al trasplante con ivermectina (B). La dosis es 200  $\mu\text{g}$  /kg una vez al día por 2 días (vía oral). Repetir el esquema a las dos semanas.
- Considerar el tratamiento empírico con ivermectina en el caso de pacientes procedentes de zona endémica, asintomáticos, sin eosinofilia y con prueba negativo (C).

#### Prevención de la recurrencia post tratamiento:

- Verificar la negativización en  $\geq 3$  muestras consecutivas de materia fecal (A)
- Se recomienda el monitoreo estrecho por al menos 6 meses en todos los receptores que tuvieron estrongiloidiasis antes o después del trasplante.
- Las mismas recomendaciones de detección y prevención de la recurrencia son válidas para TCH alogénico o autólogo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rokby AG; Gottlieb GS and Limaye AP. Strongyloidiasis in transplant patients. Clin Infect Dis. 2009; 49:1411-29.
2. Ministerio de Salud de la Nación. Geohelminthiasis en la República Argentina. Enfermedades por nematodos transmitidas por la tierra. 2007.
3. Segarra -Newnham M. Manifestations, diagnosis, and treatment of *Strongyloides stercoralis* infection. Ann pharmacother 2007; 41: 1992-2001.
4. Keiser PB and Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev 2004; 208-217.
5. Tomblyn M, Chiller T, Einsele Het al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Bone Marrow Transplant. 2009; 44: 1180-1181.

## 16. INMUNIZACIONES POST TCH

María Cecilia Dignani

### Consideraciones generales

- a) Los pacientes que reciben TCH deben estar adecuadamente inmunizados por los siguientes motivos:
  - 1) Para recuperar la pérdida de anticuerpos que ocurre post TCH
  - 2) Para prevenir infecciones que ocurren más frecuentemente en el período post TCH (Ej.: influenza, neumococo, etc.)
- b) La respuesta a la inmunización es menor que en la población general por lo que hay que tener en cuenta dos temas fundamentales
  - a. Vacunación de los contactos: convivientes y personal de salud. El objetivo es proteger al paciente

- del entorno, evitando el contagio del paciente con TCH a partir de los contactos.
- b. Dosaje de anticuerpos post vacunación cuando haya un test disponible
- c) Las vacunas a virus vivos están contraindicadas hasta 2 años post TCH. A partir de los 2 años post

- TCH el paciente puede recibir vacunas a gérmenes vivos si se cumplen las siguientes condiciones:
- a. Ausencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH)
  - b. Ausencia de tratamiento quimioterápico
  - c. Enfermedad maligna en remisión

TABLA I: Vacunas recomendadas en receptores de TCH<sup>1-4</sup>

Vacuna (Nivel de evidencia)	Tiempo post TCH para inicio de la vacunación	Esquema de dosis	Comentario
Influenza trivalente (B)	6 meses	Anual de por vida	En caso de brote puede iniciarse a los 4 meses con 2 <sup>da</sup> dosis luego de los 6 meses
Neumococo conjugada: mejor respuesta que la vacuna polisacárida (A)	6 meses	3 dosis mensuales seguida de 4 <sup>ta</sup> dosis a los 18 meses de 13-PCV (A) ó 23-PPS (B) &	La 13-PCV es la única que cubre todos los serotipos asociados a enfermedad invasora en adultos en Argentina. Los estudios están hechos con 7-PCV pero se extrapolan a 13-PCV
23-Valente neumococo polisacárida (23-PPS): En caso de no disponer de vacuna conjugada (B)	12 meses	12 meses 24 meses 5 años	La 2 <sup>da</sup> dosis no es booster sino 2 <sup>da</sup> chance de responder por mala respuesta de la 1 <sup>ra</sup>
Haemophilus influenzae tipo B conjugada (C)	Entre 6 y 12 meses	3 dosis separadas por 2 meses	Opcional, considerar especialmente en pacientes con EICH crónico.
Doble adultos (B)	12 meses ^	12 meses: 1 dosis de TDPa 13 meses: Td 18 meses: Td	Se sugiere en lo posible dar TDPa (dosis plena de toxoide) en lugar de Tdpa.
Polio inactivada (B)	12 meses ^	12, 13 y 18 meses	NO DAR SABIN ORAL
Hepatitis B (B)	12 meses Solamente en susceptibles	12, 13 y 18 meses #	Medir anticuerpos 1-2 meses post 3 <sup>ra</sup> dosis. Revacunar con esquema completo si no hay anticuerpos protectores.
Hepatitis A (C)	12 meses Solamente en susceptibles	12 meses y 18 meses	Medir anticuerpos 1-2 meses post 2 <sup>da</sup> dosis. Podría considerarse revacunar con esquema completo si no hay anticuerpos protectores pero no hay datos al respecto.
HPV (C)	Sin datos	6-12 meses?	Considerar especialmente en TCH alogénico.
Sarampión-Paperas-Rubeola (B)	24 meses Solamente en susceptibles y si están inmunocompetentes*	2 dosis separadas por al menos 1 mes	Testear anticuerpos 2 meses post vacunación. Revacunar si no hay anticuerpos protectores.
Varicela (C)			

& Elegir 13-PCV y no 23-PPS si el paciente tiene EICH para obtener mayor inmunogenicidad

^ Es posible empezar a los 6 meses también

# Otro esquema aceptado es 3 dosis mensuales seguida de 4<sup>ta</sup> dosis a los 12 meses de la ultima dosis

\* A partir de los 2 años post TCH el paciente puede recibir vacunas a gérmenes vivos si se cumplen las siguientes condiciones: Ausencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH), ausencia de tratamiento quimioterápico, enfermedad maligna en remisión.

- d) Las vacunas inactivadas pueden darse independientemente de la presencia de EICH teniendo en cuenta la potencial menor inmunogenicidad en este contexto. Estas vacunas no tienen riesgo de exacerbar la EICH.
- e) En el momento de inmunizar al receptor de TCH se debe considerar a este paciente como nunca vacunado por lo que se recomienda el esquema de inmunización primaria.

### Vacunas inactivadas

- 1. Influenza trivalente:** Se recomienda la vacunación anual de por vida. El momento de vacunación depende de la situación epidemiológica. Lo ideal es a partir de los 6 meses post TCH. Una sola dosis es suficiente. En caso de brote, se sugiere vacunar a partir de los 4 meses del TCH. Debido a que en ese caso la inmunogenicidad está muy disminuida se recomienda administrar una segunda dosis luego de los 6 meses post TCH.
- 2. Neumococo conjugada:** La incidencia de enfermedad invasora por neumococo en receptores de TCH es 30 veces mayor que en la población general, este riesgo persiste hasta 20 años post TCH y la mortalidad es del 20%. Se presenta en forma temprana (mediana día +3 post TCH), o tardía (mediana +17 meses post TCH)<sup>5</sup>. La vacuna conjugada para neumococo (PCV) es más inmunogénica que la vacuna 23-valente polisacárida (23-PPS). En Argentina está disponible la vacuna conjugada de 7 y 13 serotipos. El inicio de la vacunación con PCV puede ser a los +3 o a los +9 meses del TCH con igual inmunogenicidad inmediata, sin embargo, cuando la administración es temprana puede que la respuesta inmune sea de corta duración y que no sea útil para que la 4<sup>ta</sup> dosis de 23-PPS expanda la cobertura a otros serotipos. En pacientes con EICH se recomienda que la 4<sup>ta</sup> dosis sea con PCV. En Argentina, en un trabajo reciente realizado en adultos con enfermedad invasora por neumococo, se vio que los serotipos más frecuentemente asociados a esta infección son 14 (17.5%), 7F (15%), 1 (12%) 9V (9%) y 6A (9%).<sup>6</sup> Todos estos serotipos están incluidos en la 13-PCV, mientras que 3 de éstos (1, 6A, y 7F) no están en la 7-PCV y 1 de ellos (6A) no está incluido en la vacuna 23-PPS.
- 3. Neumococo polisacárida:** Es menos inmunogénica que la conjugada por lo que no debe administrarse hasta el año post TCH, y solamente si no hay disponibilidad de la conjugada. Es efectiva luego del priming con 3 dosis de conjugada (ver arriba).

- 4. Tétanos-difteria-pertusis:** la respuesta de los receptores de TCH a la vacuna triple bacteriana de adultos (Tdap) es baja por tener bajo inóculo de toxoide diftérico y componente de pertusis. En lo posible se recomienda para la inmunización primaria la triple bacteriana pediátrica (TDPa) por mayor componente de difteria y pertusis.
- 5. Hepatitis B:** No hay evidencia que justifique doble dosis de vacuna. La experiencia local ha mostrado que la respuesta está más ligada al momento de la vacunación respecto a la fecha de TCH (se recomienda al año) que a la dosis de la vacuna<sup>7,8</sup>.
- 6. Hepatitis A:** En Argentina, datos de la CABA mostraron que el 68% de los candidatos a TCH son seropositivos para hepatitis A por haber padecido la enfermedad. De éstos, un 14% pierden los anticuerpos al año post TCH.<sup>9</sup> Se recomienda inmunizar a los susceptibles a partir del año post TCH. En caso de que no seroconviertan, se puede considerar revacunar pero no hay datos al respecto.
- 7. HPV:** No hay datos en TCH. Se puede dar por no ser a gérmenes vivos. Los receptores de TCH tienen mayor riesgo que la población general de cáncer de cuello y cáncer oral, especialmente en presencia de EICH por lo que la inmunización contra este virus podría considerarse de beneficio en esta población.<sup>10,11</sup> Un consenso internacional europeo reciente recomienda la vacunación contra HPV en receptores de TCH a iniciarse entre 6 y 12 meses post trasplante con evidencia C.<sup>4</sup>

### Vacunas a gérmenes vivos

**Sarampión-Paperas-Rubeola y Varicela:** Tener en cuenta que además de estar el paciente alejado al menos 2 años del TCH, debe estar sin EICH, su enfermedad maligna debe estar en remisión, y no debe recibir drogas inmunosupresoras para poder recibir sin riesgo vacunas a gérmenes vivos. Solamente en caso de brote, y bajo vigilancia estricta, se podría considerar administrar la vacuna contra sarampión a partir del año post TCH.<sup>12</sup>

### Convivientes de receptores de TCH

#### Vacunas recomendadas

El objetivo es proteger al entorno del receptor de TCH para que no se enferme y no contagie al paciente trasplantado. Se recomienda que los convivientes estén inmunizados contra:

- 1) Influenza

- 2) Hepatitis A
- 3) Sarampión
- 4) Varicela
- 5) Hepatitis B (esta se aplica a la pareja)

### Vacunas contraindicadas

#### *Vacuna oral para la polio (Sabin oral)*

Los convivientes de receptores de TCH no pueden recibir la vacuna oral contra la polio (Sabin oral) por el riesgo de transmisión del virus vaccinal al trasplantado con el riesgo de producir polio. El virus vaccinal se elimina en la materia fecal de los vacunados mayormente durante el primer mes de vacunación (4 a 6 semanas). Para minimizar el riesgo de transmisión del virus vaccinal se aconseja a los receptores de TCH evitar el contacto con saliva y materia fecal de los vacunados, el manipuleo de pañales de los niños vacunados. Si esto no es posible, higienizarse las manos cuidadosamente luego de tener contacto con materia fecal del conviviente vacunado recientemente. Se aconseja además que las unidades de TCH eviten la visita de niños vacunados para polio con la Sabin oral en las últimas 4 semanas.

### Vacunas posiblemente contraindicadas o a aplicar con precaución

#### *Vacuna contra rotavirus oral*

Rotavirus es una causa conocida de gastroenteritis en receptores de TCH, pudiendo causar en receptores de TCH alogénico diarrea de 4 días a 4 meses de duración (mediana 15 días) y asociándose a una necesidad de internación mayor del 80%.<sup>13-15.</sup>

La vacuna para rotavirus es a virus vivos. No ha sido evaluada la transmisión del virus rotavirus vaccinal a pacientes inmunocomprometidos pero existe el potencial de transmisión por eliminarse en materia fecal post vacunación. La excreción viral en materia fecal es más prolongada con la vacuna Rotarix® (hasta 30 días) que con la vacuna Rotateq® (hasta 15 días).

Siendo que no hay alternativa a la vacuna para rotavirus a gérmenes vivos y teniendo en cuenta la importancia de prevenir infección por este virus en niños menores de 1 año, se hacen las siguientes recomendaciones:

Hasta que haya más información, se recomiendan precauciones estándares en el entorno de niños recientemente vacunados que sean convivientes de receptores de TCH. Para minimizar el riesgo potencial de transmisión del virus vaccinal se aconseja a los receptores de TCH evitar el manipuleo de pañales de los niños vacunados en las últimas

4 semanas. Si esto no es posible, higienizarse las manos cuidadosamente luego de tener contacto con materia fecal del conviviente vacunado recientemente. Se aconseja además que las unidades de TCH eviten la visita de niños vacunados para rotavirus en las últimas 4 semanas. Respecto a la vacuna a elegir, se sugiere dar a convivientes de receptores de TCH la vacuna para rotavirus que se asocia a menor duración de la excreción viral (Rotateq®).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Wilck MB, Baden LR. Vaccination after stem cell transplant: a review of recent developments and implications for current practice. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:399-408.
2. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H y col. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1143-238.
3. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H y col. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:521-6.
4. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W y coll. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine* 2011; 29:2825-33.
5. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ y col. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002; 117:444-50.
6. Mortarini M, De Vedia L, Lista N y col. Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*: Características clínicas, distribución de serotipos y evolución en pacientes adultos. En: XI Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) 2011; Mayo 19 y 20, Mar del Plata.
7. Dignani MC, Mykietiuik A, Juni M, Martínez Rolón J, Desmery P, Milone G. Unsuccessful immunization of autologous stem cell transplantation recipients against hepatitis B virus by vaccination. In: 10th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host; 1998 June 21-24; Davos, Switzerland.
8. Guerrini GM, Mykietiuik AM, Calmaggi A, Marcuzzo G, Oldani M, Dignani MC. Performance of double dose schedule of hepatitis B vaccination in oncohematological patients. In: 39th ICAAC; 1999 September 26 - 29; San Francisco, California.
9. Dignani MC, Miceli MH, Rosa CM, Gatica J, Martínez-Rolón J, Pizzolato M. Loss of hepatitis A virus (HAV) antibodies after peripheral stem cell transplantation (PSCT). *Bone Marrow Transplant* 2003; 31:809-12.
10. Klosky JL, Gamble HL, Spunt SL, Randolph ME, Green DM, Hudson MM. Human papillomavirus vaccination in survivors of childhood cancer. *Cancer* 2009; 115:5627-36.
11. Tedeschi SK, Savani BN, Jagasia M, y col. Time to consider HPV vaccination after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:1033-6.
12. Machado CM, de Souza VA, Sumita LM, da Rocha IF, Dullely FL, Pannuti CS. Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:787-91.

13. Liakopoulou E, Mutton K, Carrington D y col. Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36:691-4.
14. Kamboj M, Mihu CN, Sepkowitz K, Kernan NA, Papanicolaou GA. Work-up for infectious diarrhea after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: single specimen testing results in cost savings without compromising diagnostic yield. *Transpl Infect Dis* 2007; 9:265-9.
15. van Kraaij MG, Dekker AW, Verdonck LFy col. Infectious gastro-enteritis: an uncommon cause of diarrhoea in adult allogeneic and autologous stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:299-303