

El paciente inmunodeprimido. VIH. Infección aguda en el huésped inmunodeprimido

28

R. Martín Morales, C. López Calderón y F. Miralles Linares



PUNTOS CLAVE

- Los retrasos en el diagnóstico y tratamiento pueden ser mortales en estos pacientes.
- Es importante mantener un alto índice de sospecha de infección porque los signos inflamatorios pueden estar reducidos.
- El tipo y el tiempo de evolución del estado de inmunosupresión es fundamental para el abordaje diagnóstico y terapéutico, especialmente en pacientes trasplantados.
- Emplear métodos de diagnóstico intensivos está justificado por la gravedad de la infección en pacientes inmunodeprimidos.
- En pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, el tratamiento antirretroviral ha cambiado el patrón de patógenos causantes de infección.
- En muy pocas situaciones se precisa aislamiento inverso en inmunodeprimidos en unidad de cuidados intensivos.

EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

La frecuencia de los pacientes inmunodeprimidos ha aumentado en las últimas décadas y es previsible que su número siga creciendo en un futuro. Las causas que condicionan este incremento son, entre otras, el aumento del pronóstico vital en los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los enfermos oncohematológicos y trasplantados, así como el empleo progresivo de fármacos inmunosupresores en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

A pesar de los avances en prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección en el paciente inmunodeprimido, esta terapia sigue generando gran morbilidad, aumento de la estancia hospitalaria y de los costes y es la principal causa de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en este tipo de pacientes.

Dadas las características de estos pacientes hay que tener en cuenta una serie de peculiaridades en su evaluación que se recogen en la **figura 28-1**.

Conseguir el diagnóstico microbiológico implica en ocasiones emplear métodos invasivos para tomar las muestras, ya que la valoración de seroconversión a gérmenes específicos en estos pacientes es limitada.



En el manejo es fundamental el inicio rápido de antimicrobianos, con obtención previa de muestras biológicas, sin que estas retrasen la antibioterapia, dado que el retraso incrementa mortalidad.


Así mismo es importante el adecuado control del foco y minimizar la inmunosupresión cuando esta sea posible.

La aproximación diagnóstica y de tratamiento dependerá del tipo de inmunosupresión y de su tiempo de evolución, ya que ambos factores

Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestaciones clínicas alterada por ausencia o disminución de respuesta inflamatoria por inmunosupresores • Importante rapidez en el reconocimiento de signos infecciosos
Patógenos	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del rango de patógenos a los que son susceptibles • Se debe conocer la epidemiología del entorno y la exposición a distintos focos infecciosos
Inmunosupresión y microorganismos	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempos de infección característicos según la inmunosupresión y el microorganismo • Se debe conocer el tipo de inmunosupresión (grado y gravedad)
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de métodos diagnósticos invasivos para evitar el rápido deterioro del paciente
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • El retraso en el inicio del tratamiento apropiado puede significar un desenlace mortal

Figura 28-1. Peculiaridades de la infección en inmunodeprimidos.

influirán en el tipo de germen más prevalente así como en el riesgo de distintas infecciones oportunistas. Aunque existen múltiples gérmenes candidatos a provocar una infección con mayor o menor afectación clínica, en la mayoría de los casos la necesidad de cuidados intensivos en estos pacientes suele atender más a una clasificación sindrómica que microbiológica.

 Las causas más frecuentes de ingreso en UCI son la sepsis, la afectación respiratoria o la patología infecciosa en el sistema nervioso central.


SÍNDROMES MÁS FRECUENTES CON NECESIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Sepsis

Es posible que la respuesta inflamatoria esté disminuida en este tipo de pacientes tanto por la falta de leucocitos capaces de activar la cascada inflamatoria como por la atenuación de este mecanismo de defensa provocada por los fármacos inmunosupresores empleados. Por ello, es necesario tener un alto índice de sospecha en estos pacientes, en los que la única manifestación inicial puede ser un cambio en su estado cognitivo o la presencia de hipotensión, oligoanuria o

hipoxia. Además, cualquier infección restringida localmente puede evolucionar a sepsis.

El manejo inicial de los pacientes inmunodeprimidos en situación de sepsis o *shock séptico* debe ser similar al de los pacientes sin inmunodepresión, según las recomendaciones de la *Surviving Sepsis Campaign*. Es fundamental el inicio precoz de antibioterapia, que debe ser iniciada en la primera hora tras la extracción de cultivos.

 El uso de factores estimulantes de colonias en pacientes neutropénicos en situación de sepsis o de *shock séptico* no está recomendado de forma rutinaria debido al riesgo de deterioro respiratorio y de síndrome de dificultad respiratoria aguda [se recomienda individualizar en cada caso].

Ante la sospecha de sepsis relacionada con catéter vascular, se recomienda hacer hemocultivos pareados extraídos de forma simultánea del catéter central y de la venopunción periférica. Si el germen aislado es el mismo y el crecimiento en las muestras extraídas del catéter central se produce 120 minutos antes que en las muestras extraídas de la venopunción periférica, esto tiene una alta sensibilidad y especificidad para establecer el origen de la bacteriemia en el catéter. El catéter permanente debe ser retirado en casos de

shock séptico, tunelitis o datos de infección de la bolsa. Además, debe plantearse su retirada en el caso de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, micobacterias no tuberculosas e infecciones fúngicas. En casos de gérmenes de menor virulencia, como los estafilococos coagulasa negativos, puede preservarse añadiendo a la antibioterapia sistémica el sellado correspondiente.

Insuficiencia o fallo respiratorio e infiltrados pulmonares

Es una complicación común y provoca una elevada mortalidad en las UCI.

La etiología infecciosa es la causa principal de ingreso en las UCI, para las cuales es principal el diagnóstico y el tratamiento empírico precoz.

Pero también se deben tener en cuenta otras etiologías no infecciosas, como el distrés respiratorio, el postratamiento con radioterapia, las reacciones a fármacos, la tromboembolia pulmonar, etcétera.

En el diagnóstico clínico hay que tener en cuenta la presencia de un infiltrado radiológico de nueva aparición en pacientes con secreciones purulentas, fiebre, hipoxemia o leucocitosis. La clínica puede ser inespecífica en pacientes con ventilación mecánica, que en ocasiones se confunde con otras entidades como atelectasias, tromboembolia pulmonar y sepsis de otros orígenes.

En la **tabla 28-1** se resumen las pruebas diagnósticas necesarias en la patología pulmonar.

Aunque **ningún** patrón radiológico es **patognomónico** de un patógeno específico, es frecuente la asociación de determinadas imágenes con ciertas etiologías microbianas (v. **Tabla 28-2**).

Además, habrá que considerar si el paciente presenta factores de riesgo para determinados gérmenes y, en función de todo lo anterior, establecer un tratamiento empírico adecuado (v. **Tablas 28-3** y **28-4**).

Tabla 28-1. Resumen de pruebas diagnósticas en infección respiratoria pulmonar

Hemocultivos y cultivo de esputo Antígeno de <i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>Legionella</i> en orina	Si es posible, antes del inicio de la antibioterapia
Radiografía de tórax	
Tomografía computarizada torácica	Valorar mejor las lesiones Guía para la toma de muestras
Fibrobroncoscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Lavado broncoalveolar: toma de muestras para cultivo intrabronquial (cultivo bacteriano, hongos, micobacterias, galactomanano) • Cepillado bronquial • Biopsia transbronquial: aumenta la sensibilidad diagnóstica en pacientes con infiltrados difusos, lavado broncoalveolar negativo, infecciones por hongos y micobacterias. Diagnóstico de causas no infecciosas
Biopsia pulmonar transtorácica guiada por tomografía axial computarizada	Presencia de lesiones focales
Biopsia pulmonar abierta o mediante videotoracosopia	Valorar su empleo si fallan los métodos anteriores

Infección del sistema nervioso central

Ante un paciente inmunodeprimido con clínica neurológica hay que plantear la posibilidad de infección del sistema nervioso central, si bien pueden existir síntomas y signos neurológicos sin causa infecciosa.

Las pruebas diagnósticas se definen en la **tabla 28-5**.

El tratamiento empírico debe iniciarse de forma precoz dirigido a los patógenos más pro-

Tabla 28-2. Patrones radiológicos

	Patrón difuso alveolointersticial	Patrón lobarsegmentario	Patrón reticulonodular	Patrón nódulo aislado
Neutropenia tras quimioterapia	Citomegalovirus	Bacteriano	–	Bacteria Aspergillus Otros hongos
Trasplante de médula ósea	<i>Pneumocystis jirovecii</i> Citomegalovirus Virus sincitial respiratorio Influenza Adenovirus	Bacteriano Legionella Virus sincitial respiratorio Influenza	Nocardia	Aspergillus Otros hongos <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Nocardia
Trasplante de órgano sólido	Citomegalovirus Influenza Virus sincitial respiratorio Adenovirus <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Bacteriano Legionella Virus sincitial respiratorio Influenza	Nocardia <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Otras micobacterias	Aspergillus Otros hongos <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Nocardia Virus de Epstein-Barr

Tabla 28-3. Factores de riesgo específicos en infección respiratoria

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos Corticoterapia Tratamiento antibiótico previo (quinolonas, carbapenémicos) Enfermedad pulmonar Escala APACHE II
<i>Staphylococcus aureus</i>	Coma Traumatismo craneoencefálico Diabetes mellitus, insuficiencia renal Afectación multipolar
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	Antecedente de infección o colonización el año previo Tratamiento reciente con quinolonas o frente a bacilos gramnegativos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Uso previo de antibióticos (últimos 3 meses) Contacto con niños con infecciones respiratorias
Legionella	Tratamiento con corticoides a altas dosis Neoplasias
Anaerobios	Cirugía abdominal reciente Aspiración

APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*. Adaptada de Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O et al. SEPAR Guidelines for nosocomial pneumonia. Arch Bronconeumol. 2011;47(10):510-20.

ables en función de la presentación clínica y del tipo de inmunosupresión (Tabla 28-6).

Cuando aparece un meningismo franco y agudo se debe pensar en una meningitis piógena asociada, frecuentemente, con una inmunosupresión humoral grave. La infección por listeria puede presentarse como meningitis aguda o subaguda. Si aparecen abscesos cerebrales, hay que plantear la posibilidad de toxoplasmosis (principalmente en VIH) o afección por criptococos. La infección por poliovirus John Cunningham (virus JC) (leucoencefalopatía multifocal progresiva), que puede aparecer en los enfermos con VIH con importante inmunosupresión, suele ser diagnosticada, tras una sospecha clínica, con imágenes de la sustancia blanca compatibles obtenidas mediante resonancia magnética nuclear.

CATEGORÍAS ESPECÍFICAS DE INMUNOSUPRESIÓN

Neutropenia en paciente oncohematológico

La neutropenia febril es una complicación común en pacientes con enfermedades oncohematológicas, asociada o secundaria a tratamiento quimioterápico, con impacto sobre la evolución

Tabla 28-4. Tratamiento empírico para una infección respiratoria

Síndrome clínico	Tratamiento empírico recomendado
<p>Neumonía nosocomial</p> <p>Sin intubación orotraqueal ni criterios de gravedad</p> <ul style="list-style-type: none"> Sospecha de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Sospecha <i>Staphylococcus aureus</i> <p>Criterios de gravedad o ventilación asistida</p> <ul style="list-style-type: none"> Sospecha → Aspergilosis pulmonar (infiltrados nodulares o signo del halo en tomografía computarizada torácica, galactomanano en sangre o lavado broncoalveolar, cultivo o PCR) Sospecha de etiología varicelosa Sospecha neumonitis por citomegalovirus (solicitar PCR en lavado broncoalveolar) Sospecha de <i>Pneumocystis</i> 	<p>β-lactámico antipseudomónico (meropenem, piperacilina-tazobactam, cefepime)</p> <p>Añadir amikacina o ciprofloxacino (según patrón de resistencias, valorar como β-lactámico ceftolozano/tazobactam)</p> <p>Linezolid o vancomicina</p> <p>Meropenem o piperacilina-tazobactam o cefepime (según epidemiología local, valorar ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam) + Amikacina o ciprofloxacino + Linezolid o vancomicina</p> <p>Voriconazol, isavuconazol. Alternativa: anfotericina B liposomal</p> <p>Aciclovir</p> <p>Ganciclovir ± inmunoglobulina específica o polivalente</p> <p>Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y corticoides</p>
<p>Neumonía adquirida en la comunidad de presentación grave (requiere ingreso en UCI)</p> <ul style="list-style-type: none"> Riesgo elevado de <i>P. aeruginosa</i> Riesgo elevado de <i>S. aureus</i> Riesgo de infección por virus de la gripe 	<p>Cefalosporina 3^o generación (cefotaxima o ceftriaxona) + azitromicina o levofloxacino</p> <p>Meropenem o ceftolozano/tazobactam + Levofloxacino</p> <p>Añadir Linezolid o vancomicina. También se puede valorar tratamiento con cefaroliina o ceftobiprol + azitromicina</p> <p>Añadir Oseltamivir + cobertura frente a <i>S. aureus</i>.</p>

Tabla 28-5. Pruebas para el diagnóstico de infección en sistema nervioso central

Hemocultivos	Si hay sospecha de etiología bacteriana
<p>Pruebas de imagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tomografía computarizada craneal Resonancia magnética con gadolinio (de elección cuando posible) 	<p>Se puede realizar de forma precoz</p> <p>Sensible para descartar: hemorragia, edema cerebral, procesos subdurales y masas</p> <p>Mejor valoración de sustancia blanca, cambios meníngeos por infección o inflamación, lesiones isquémicas precoces</p>
Estudio de líquido cefalorraquídeo (si no hay contraindicación para punción lumbar)	<p>Análisis y cultivo</p> <p>Según sospecha clínica: antígeno de <i>Cryptococcus neoformans</i>, galactomanano, determinación de PCR (virus del herpes simple, citomegalovirus, virus del herpes humano 6, virus de la varicela-zóster), VDRL (prueba serológica para la sífilis), micobacterias</p>
Electroencefalograma	En caso de sospecha de meningoencefalitis o cuadro comicial
Biopsia del sistema nervioso central	Puede llegar a ser necesaria en paciente con virus de la inmunodeficiencia humana y lesión focal, con efecto masa, sin respuesta al tratamiento antitoxoplasma

Tabla 28-6. Patógenos más probables según situación de inmunosupresión y presentación clínica

	Meningitis	Meningoencefalitis	Encefalitis	Masas
Neutropenia tras quimioterapia	Neumococo <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Lysteria monocytogenes</i>	Virus del herpes simple	Aspergillus Nocardia <i>Cryptococcus</i> Bacterias piógenas
Trasplante de médula ósea	–	<i>Lysteria monocytogenes</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Strongyloides stercolaris</i> Virus del herpes humano 6	Virus del herpes simple Citomegalovirus Varicela zóster Virus del Nilo Occidental Virus John Cunningham (JC)	Aspergillus <i>Zygomycetes</i> <i>Pseudallescheria boydii</i> , Nocardia <i>M. tuberculosis</i> <i>Toxoplasma gondii</i>
Trasplante de órgano sólido	–	<i>Lysteria monocytogenes</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Strongyloides stercolaris</i> Virus del herpes humano 6	Virus del herpes simple Citomegalovirus Virus de la varicela-zóster Virus del Nilo Occidental Virus John Cunningham (JC)	Aspergillus <i>Pseudallescheria boydii</i> Otros hongos Nocardia <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Virus de Epstein-Barr
Virus de la inmunodeficiencia humana 1	Neumococo	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> (CD4 < 100)	Virus John Cunningham (JC)	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Hongos endémicos <i>Cryptococcus neoformans</i>
Déficit humoral	Neumococo <i>Haemophilus influenzae</i> Meningococo	–	–	–

de estos pacientes, debido a la posibilidad de complicaciones graves, elevada mortalidad y probable retraso en el tratamiento oncológico.



La neutropenia febril se define como fiebre (>38 °C) o signos de sepsis en un paciente con recuento de neutrófilos inferior a 1.000 mL (prenadir).

Es importante identificar a aquellos pacientes con riesgo elevado: neutropenia

grave (<500 mL y especialmente recuentos <100 mL), neutropenia esperada más de 7 días o presencia de comorbilidades no controladas.

Generalmente, son infecciones de origen bacteriano, debidas tanto a bacilos gramnegativos como a cocos grampositivos. Estos últimos se deben sospechar, especialmente, en pacientes portadores de catéter venoso central, profilaxis previa con quinolonas, mucositis grado 3-4, etc. Las infecciones polimicrobianas son infrecuentes.

El inicio precoz de antibioterapia de amplio espectro reduce la mortalidad. Debe ser iniciada en los primeros 60 minutos tras el contacto con el paciente, con una muestra previa para cultivos, aunque la obtención de estos cultivos no debe condicionar el retraso en el inicio de la antibioterapia.

Las muestras que se deben tomar:

- **Hemocultivos:** al menos dos tandas y, si es posible, tres. Si el paciente es portador de catéter tunelizado, siempre se extraerá el cultivo tanto de él como de la venopunción periférica. El uso de reacción en cadena de la polimerasa multiplex en hemocultivos puede ayudar a la mejora en el diagnóstico, al tener resultados disponibles en menor tiempo.
- En caso de foco infeccioso sospechado, se solicitará muestra para cultivo en función del que sea: esputo, broncoaspirado, orina, lesiones mucosas o cutáneas, heces, líquido cefalorraquídeo, así como antigenuria para neumococo y *Legionella* spp.
- En caso de síndrome diarreico, se cursará **coprocultivo** e identificación de la toxina del *Clostridium difficile*.
- Pruebas radiológicas en función del foco de sospecha.



En la elección del tratamiento empírico inicial hay que tener en cuenta la situación clínica, la sospecha del foco infeccioso, la probabilidad de infección por microorganismos resistentes, así como factores epidemiológicos locales.

De elección debe ser un agente β -lactámico antipseudomónico con actividad contra grampositivos (piperacilina-tazobactam, meropenem, cefepime). En un reciente metaanálisis se ha demostrado que la combinación de β -lactámicos con aminoglucósidos en pacientes neutropénicos aumenta el riesgo de toxicidad renal sin cambios en la eficacia del tratamiento respecto a la monoterapia. Sin embargo, en estudios retrospectivos, la combinación de ambos mejoraba la supervivencia en pacientes neutropénicos **en situación de shock** séptico y, por tanto, su uso combinado está justificado en este subgrupo.

En alérgicos a β -lactámicos, las opciones terapéuticas recomendadas son la asociación de ciprofloxacino más clindamicina o de aztreonam más vancomicina, linezolid o daptomicina. Se valorará añadir metronidazol o amikacina. Hay que tener en cuenta la posible resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa* al aztreonam, por lo que se aconseja asociar amikacina.

En pacientes con sospecha de infección por catéter o de piel o tejidos blandos o neumonía se debe asociar cobertura frente a grampositivos resistentes.

Si el paciente se encuentra en tratamiento con cefalosporina antipseudomónica y desarrolla neumonía o bacteriemia por gramnegativos se deberá modificar la antibioterapia por carbapenémicos y aminoglucósidos.

En caso de catéteres intravenosos no tunelizados que lleven más de tres días, se debe valorar su retirada si el paciente muestra datos de sepsis y no tiene un claro foco de infección. En el caso de los catéteres tunelizados se debe mandar la punta de catéter a cultivo y considerar su cambio, si hay signos locales de infección o sepsis franca, con la excepción de un microorganismo de baja virulencia como estafilococo coagulasa negativo que se puede tratar con antibioterapia sistémica y sellado antibiótico del *port-a-cath* (acceso venoso central) para intentar preservarlo.

Ante la sospecha de tiflitis (distensión abdominal y dolor o confirmación mediante tomografía computarizada [TC]), o colitis por *Clostridium difficile*, se debe añadir metronidazol al tratamiento antibiótico y cobertura para *Candida* spp. (si se confirmara la tiflitis).

Se deben plantear cambios en la antibioterapia empírica inicial:

- Si el paciente se mantiene hemodinámicamente inestable o alguna de las muestras biológicas (tomadas al inicio) desarrollan crecimiento de algún germen multirresistente.
- Si se conocía que el paciente estaba colonizado por gérmenes multirresistentes. Se deberá tener en cuenta y se modificará la antibioterapia según el germen ya conocido previamente (**Tabla 28-7**).

Tabla 28-7. Antibioterapia recomendada según germen resistente aislado

Microorganismo	Antibiótico recomendado
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	Vancomicina (precisa monitorización de niveles), daptomicina, linezolid, tedizolid
Enterococo resistente a la vancomicina	Daptomicina, linezolid, tedizolid
Gramnegativos productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE)	Carbapenémico en percusión extendida
Enterobacterias productoras de carbapenemasas: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella pneumoniae carbapenemasa</i> (KPC) u OXA-48 • Metalo-β-lactamasas 	Ceftazidima-avibactam Ceftazidima-avibactam + aztreonam o cefiderocol
<i>Pseudomonas</i> multirresistente	Ceftolozano-tazobactam
Enterobacterias productoras de AmpC	Cefepime o quinolonas, si son sensibles En caso contrario, carbapenémico, ceftazidima-avibactam



En pacientes que se mantienen febriles tras 4-7 días de tratamiento antibiótico empírico y sin foco infeccioso (cultivos iniciales negativos), se valorará añadir tratamiento antifúngico empírico, especialmente si presenta inestabilidad hemodinámica.

Aunque no hay estudios que hayan demostrado superioridad de un determinado antifúngico, parece razonable cambiar a otra molécula si el paciente estaba recibiendo profilaxis frente a hongos (valorar si toma previa de azules).

En caso de estabilidad hemodinámica pero persistencia de síndrome febril, se puede llevar a cabo cribado de infección fúngica:

- En paciente estable y sin profilaxis antifúngica previa para hongos filamentosos, hay que solicitar galactomanano en sangre dos veces en semana. En caso de determinación positiva, solicitar TC torácica.
- En paciente estable con profilaxis frente a hongos filamentosos, si tiene fiebre de más de 7 días pese a la antibioterapia de amplio espectro, habría que solicitar un TC torácica y si hay lesión sospechosa se debe solicitar broncoscopia para realización de galactomanano y reacción en cadena de la polimerasa fúngica en el broncoaspirado.



Las equinocandinas serían de elección si se sospechase infección por *Candida* spp. (en pacientes con mucositis generalizada, portadores de catéteres centrales o con nutrición parenteral); en caso de sospecha de infección por *Aspergillus* spp., voriconazol sería el fármaco de elección.

En caso de persistencia del cuadro febril, otras etiologías que valorar son las siguientes: infección vírica o por micobacterias atípicas, colección no drenada, trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal y fiebre inducida por fármacos.

Trasplantados hematológicos

La **infección grave** es una causa frecuente de ingreso en UCI de estos pacientes. Es especialmente relevante en aquellos pacientes que asocian factores de riesgo elevado (neutropenia mantenida, mucositis inducida por quimioterapia, retraso en el prendimiento del injerto).

Según la presencia de focalidad o no, así como el tiempo de evolución desde el trasplante, son distintas las etiologías en las cuales se debe pensar (Tabla 28-8).

Receptores de trasplante de órgano sólido

Las infecciones en estos pacientes pueden superponerse en los distintos tiempos postras-

Tabla 28-8. Etiología infecciosa más común en pacientes con trasplante de órgano sólido

Tiempo desde el trasplante	Tipo de inmunosupresión	Microorganismos
Primeras 3-4 semanas	Predomina la neutropenia prolongada, la mucositis y la presencia de accesos vasculares	Cocos grampositivos, bacilos gramnegativos y levaduras. Si se prolonga la neutropenia aumenta el riesgo por <i>Aspergillus</i>
Desde el primer mes al tercero	Comienza la reconstitución del sistema inmune con predominio del déficit humoral	<ul style="list-style-type: none"> Bacterias intracelulares: <i>Lysteria monocytogenes</i>, <i>Nocardia</i> spp. Hongos: <i>Aspergillus</i> y candidiasis hepatoesplénica Virus: citomegalovirus que se suele manifestar como neumonitis, síndrome febril o enteritis. Virus del herpes humano 6 Parásitos: <i>Pneumocistis jirovecii</i>
A partir de los 100 días postrasplante	Solo los receptores alogénicos reciben inmunosupresión	Bacteriemias por bacterias encapsuladas y reactivación de varicela-zóster

plante y es frecuente que necesiten ingreso en UCI (Tabla 28-9).

INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Los pacientes con infección por VIH presentan mayor riesgo de infecciones graves al ser mayor su susceptibilidad a la sepsis bacteriana

y a la infección tuberculosa, a las infecciones oportunistas en aquellos en situación de inmunosupresión y a la mayor prevalencia de patología crónica no relacionada con sida, dada la mayor supervivencia con el tratamiento anti-retrovírico de gran actividad (TARGA) actual (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, patología tumoral, afectación renal y hepática).

Tabla 28-9. Infecciones en pacientes con trasplante de órgano sólido según el tiempo postrasplante

Tiempo desde el trasplante	Tipo de inmunosupresión	Microorganismos
< 4 semanas	Infecciones derivadas de la técnica del trasplante e infecciones nosocomiales	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina, <i>Candida</i> spp., enterococo, <i>Aspergillus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp.
Del mes 1 al mes 6	Periodo de máxima inmunosupresión	<ul style="list-style-type: none"> Infecciones oportunistas: citomegalovirus (la más importante), <i>Aspergillus</i>, virus del herpes simple, de la hepatitis B, de la hepatitis C, de Epstein-Barr, listeria, tuberculosis, <i>Nocardia</i> Infecciones comunitarias
Desde el 6º mes	Según grado de inmunosupresión	<ul style="list-style-type: none"> Infecciones comunitarias (destaca la neumonía adquirida en la comunidad grave) <i>Aspergillus</i>, colitis por citomegalovirus Trasplante pulmonar, riesgo elevado de infecciones respiratorias graves, frecuentemente por gérmenes multirresistentes

Tabla 28-10. Etiología más frecuente en las distintas presentaciones clínicas según estado de inmunosupresión

	CD4 <200	CD4 >200	Cualquier estado
Insuficiencia respiratoria	<i>Pneumocystis jirovecii</i> Otras (más frecuentes con CD4 <100): citomegalovirus, toxoplasma, MAC, aspergilosis, Nocardia, criptococcosis	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, tromboembolia pulmonar, neumonitis intersticial	Neumonía bacteriana (valorar cobertura frente a <i>Pseudomona aeruginosa</i> en caso de comorbilidad pulmonar o antecedentes de colonización) Tuberculosis
Clínica neurológica	Toxoplasmosis, tuberculosis, criptococcosis Menos frecuentes: Nocardia, <i>Aspergillus</i> , encefalitis por virus de la inmunodeficiencia humana, neurosífilis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfoma no Hodgkin	Accidente cerebrovascular, epilepsia, absceso cerebral Otros: toxicidad farmacológica, malignidad	Meningitis bacteriana



Actualmente, debido al TARGA, las principales causas de ingreso en UCI de pacientes con VIH son la sepsis de origen bacteriano y la exacerbación de la patología crónica. El manejo inicial de aquellos pacientes con CD4 superior a 200-250 células/mL es similar al de la población sin VIH.

Las infecciones oportunistas son más frecuentes en aquellos pacientes en situación de inmunodepresión avanzada, en ocasiones sin serología previa conocida. Entre ellas destaca la infección respiratoria por *Pneumocystis jirovecii*, la toxoplasmosis cerebral y la tuberculosis (Tablas 28-10 y 28-11).

En la infección respiratoria grave debe considerarse la cobertura empírica frente a *Pseudomonas aeruginosa*, especialmente si tienen comorbilidad pulmonar o inmunodepresión grave. En aquellos pacientes con CD4 inferiores a 100 cél/mL pueden coexistir varios elementos oportunistas.

El síndrome de reconstitución inmune consiste en el empeoramiento paradójico de una infección oportunista previa (tratada o no) que puede aparecer semanas tras el inicio del TARGA. Su tratamiento se basa en dosis altas de corticoides.

Respecto al TARGA en UCI:

- Si el paciente estaba recibiendo previamente TARGA, se intentará mantener.
- En caso de pacientes *naive* (pacientes con infección VIH sin TARGA previo) con infección oportunista (pneumocistis, tuberculosis, criptococcosis), se demorará el inicio del TARGA al menos dos semanas para evitar la aparición del síndrome de reconstitución inmune.

RESUMEN DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO

En cuanto al tratamiento empírico según las manifestaciones clínicas, queda recogido en la **tabla 28-12**.

AISLAMIENTOS Y PRECAUCIONES ESPECIALES



En muy pocos casos se requiere aislamiento inverso en los pacientes inmunodeprimidos que ingresan en UCI. El aislamiento se reduce a pacientes con **neutropenia grave** (<100 neutrófilos) y a receptores de **trasplante de médula ósea** inmunodeprimidos.

Aun así, la mayoría de las infecciones de estos pacientes provienen de la microflora bacte-

Tabla 28-11. Diagnóstico y tratamiento de las principales infecciones oportunistas en paciente con virus de la inmunodeficiencia humana

Infección oportunista	Presentación clínica	Diagnóstico	Tratamiento
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Tos, disnea, fiebre de bajo grado Hipotermia. Aumento de LDH Radiografía de tórax: infiltrado intersticial bilateral que se extiende desde hilios La sintomatología puede empeorar en contexto de síndrome de reconstitución inmune	Lavado broncoalveolar, esputo: tinción (Giemsa o Gomori), inmunofluorescencia, PCR B-D-glucano en sangre (poco específico, puede ser positivo en candidiasis invasiva e histoplasmosis)	Cotrimoxazol intravenoso u oral: 5 mg/kg de trimetoprim cada 6-8 h Si no hay respuesta en 5-7 días, valorar asociar equinocandina En neumonía grave, asociar tratamiento corticoideo Paciente sin tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) previo, valorar iniciarlo transcurridas al menos dos semanas del tratamiento
Toxoplasmosis	Fiebre Focalidad neurológica, epilepsia, abscesos cerebrales, encefalitis Neumonitis intersticial Coriorretinitis	Serología Proteína C reactiva en sangre o fluidos corporales Biopsia Imagen sugestiva en tomografía computarizada o resonancia magnética (lesiones multifocales con realce en anillo en córtex o ganglios basales)	Pirimetamina: 200 mg el primer día seguidos de 75 mg/día (si peso > 60 kg) o 50 mg/día (si peso < 60 kg) + ácido fólico 10-25 mg/día + sulfadiazina 1,5 g cada 6 h (peso > 60 kg) o 1 g cada 6 h (si peso < 60 kg) Corticoterapia si lesión con efecto masa
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningitis o meningoencefalitis, absceso cerebral Pulmonar: criptococoma único o múltiples, infiltrado, cavitación	Identificación del hongo en biopsia o fluido corporal Cultivo, PCR Antígeno capsular en sangre o líquido cefalorraquídeo Hemocultivos Resonancia magnética	Tratamiento de inducción (primeras 2 semanas): Anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg al día + flucitocina 25 mg/kg al día Tratamiento de consolidación: fluconazol (400-800 mg/día 8-10 semanas). En caso de criptococoma, se prolongará 6-18 meses
Tuberculosis	Afectación del estado general, fiebre, sudoración, pérdida de peso Pulmonar: afectación apical de lóbulos superiores, cavitación, derrame pleural CD4 < 200 más frecuente: presentación atípica (miliar) y formas extrapulmonares	Examen en muestra (esputo, broncoaspiración, líquido pleural, etc.): tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo de Löwenstein, PCR, estudio de resistencia	Fase inicial (2 primeros meses): INH + RIF + PZA + EMB Segunda fase (hasta completar 6 meses): INH + RIF Paciente sin tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) previo, valorar iniciarlo transcurridas al menos dos semanas del tratamiento de la tuberculosis (para evitar el síndrome de reconstitución inmune)

EMB: etambutol; INH: isoniazida; PZA: pirazinamida; RIF: rifampina.

Tabla 28-12. Resumen del tratamiento empírico

Proceso infeccioso	Tratamiento empírico
Síndrome febril sin foco claro en paciente neutropénico	Betalactámico antipseudomónico (piperazilina-tazobactam, cefepime, meropenem) ± otros antibióticos, según situación clínica y factores de riesgo gérmenes resistentes
Síndrome febril sin foco claro con inestabilidad hemodinámica	Cobertura frente a bacilos gramnegativos resistentes (meropenem o ceftazidima-avibactam en perfusión extendida, según epidemiología local) + amikacina + cobertura de cocos grampositivos resistentes (daptomicina, linezolid, vancomicina)
Mucositis o esofagitis (cobertura de anaerobios)	Piperazilina-tazobactam, imipenem o meropenem Pacientes sin profilaxis y con lesiones sugestivas, valorar tratamiento antivírico, antifúngico o ambos
Enterocolitis	Piperazilina-tazobactam, imipenem o meropenem Descartar infección por <i>Clostridium</i> Si sospecha de tiflitis, añadir fluconazol
Infección perianal	Piperazilina-tazobactam, imipenem o meropenem En caso de absceso, añadir cobertura frente a <i>Enterococcus</i> spp.
Piel y partes blandas	Ceftriaxona + cloxacilina En paciente neutropénico: cobertura frente a <i>Pseudomonas</i> (modificar ceftriaxona por cefepime) Cobertura frente a <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina si colonización o infección previa En caso de infección necrosante, incluir clindamicina o linezolid en el tratamiento (para inhibir la producción de toxinas)
Infección relacionada con catéter intravascular	β-lactámico antipseudomónico + daptomicina o vancomicina (linezolid no está recomendado)
Senos paranasales	β-lactámico antipseudomónico + cobertura de grampositivos (linezolid, daptomicina, vancomicina) Valorar cobertura de <i>Aspergillus</i> o mucorales si neutropenia prolongada o corticoterapia (anfotericina B, posaconazol, isavuconazol)
Infección del tracto urinario	Betalactámico antipseudomónico (piperacilina-tazobactam, cefepime) En casos de sepsis o antecedente de colonización, cobertura gram-negativos multiresistentes (meropenem + amikacina o ceftazidima-avibactam). Valorar cobertura a <i>Enterococcus</i> spp sin sondaje permanente
Infección sistema nervioso central	Meningitis: Cefepime o meropenem + ampicilina Sospecha meningoencefalitis: asociar aciclovir Si lesión ocupante de espacio valorar infecciones oportunistas (toxoplasmosis, tuberculosis, criptococosis...)

riana endógena. Como excepción, la incidencia de aspergilosis en pacientes con enfermedad hematológica, oncológica o trasplante de médula ósea se ha visto reducida con el uso de habitaciones de aislamiento con flujo laminar y filtros de aire, pero no es frecuente disponer

de este tipo de habitaciones en UCI. La indicación del tipo de aislamiento en función del germen aislado (gérmenes resistentes, tuberculosis pulmonar, neumonías víricas, etc.) seguirá las mismas recomendaciones que para pacientes no inmunodeprimidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Barbier F, Mer M, Szychowiak P, Miller RF, Mariotte É, Galicier L et al. Management of HIV-infected patients in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(2):329-42.
- Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O et al. SEPAR Guidelines for nosocomial pneumonia. *Arch Bronconeumolog.* 2011;47(10):510-20.
- Carmona-Bayonas A, Jiménez Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Translat Oncol.* 2019;21:75-86.
- Gudiol C, Aguilar Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Cantón R, Carratalà J et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Infecc Microbiol Clin.* 2020 Apr;38(4):174-81.
- Sonneville R, Maghalaes E, Meyfroidt G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23:128-33.
- Zaragoza R, Vidal Cortés P, Aguilar G, Borges M, Díaz E, Ferrer R et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Critical Care.* 2020;24(1):383.