

Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009

Consensus on management of children with cancer, neutropenia and fever. Update 2008-2009

Comité Nacional de Infectología Pediátrica*

Contenidos

- Introducción
- Definiciones
- Epidemiología
- Categorización del paciente
- Agentes involucrados. Factores que predisponen a la infección
- Datos clínicos de orientación diagnóstica
- Metodología diagnóstica
- Tratamiento empírico inicial
- Diagnóstico microbiológico: virus, hongos y parásitos
- Técnicas de recolección, transporte y conservación de muestras
- Manejo de catéteres venosos centrales, arteriales y periféricos
- Medidas de prevención y control
- Inmunizaciones

RESUMEN

En los últimos años ha habido marcados progresos en el cuidado del paciente hematológico con neutropenia y fiebre. Estos avances nos han permitido categorizar a los afectados como pacientes de alto riesgo y de bajo riesgo; y ofrecer a los de bajo riesgo una alternativa segura con acortamiento de los tiempos de tratamiento. Continúa el desafío en los pacientes de alto riesgo, pues en ellos la morbimortalidad aún se mantiene.

Como este grupo de pacientes continúa siendo vulnerable a las complicaciones infecciosas, es muy importante consensuar guías de cuidado que permitan una adecuada atención de las situaciones a las que están expuestos.

SUMMARY

Oncologic patients are more exposed to infectious diseases (produced by bacteria, virus, fungi, and parasites) related to the own oncologic disease and chemotherapy. Neutropenia is frequent and directly related with infection risk. Approximately, 80% of patients with an absolute neutrophil count < 500 will have a febrile episode, and 20% of those with a count < 100 will have bacteremia and increased risk of infections. Patient categorization, search for organisms through conventional and biomolecular techniques, plus adequate anti-infectious treatment, directly impact on morbidity and mortality.

* **Coordinadores:** Dr. José Marcó del Pont (Hospital Italiano de Buenos Aires), Dr. Enrique Casanueva (Hospital de Niños de San Justo, Hospital Universitario Austral).

Participantes: Dra. Clarisa Aguirre (Hospital de Niños Juan Pablo II, Corrientes), Dra. Elizabeth Bogdanowicz (Hospital de Clínicas), Dra. Virginia Bazán (Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez"), Dr. Martín Caruso (Hospital de Niños Héctor Quintana de Jujuy), Dra. María Paula Della Latta (Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"), Dra. Gabriela Ensink (Hospital de Niños Víctor Vilela de Rosario, Santa Fe), Dra. Carolina Epelbaum (Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"), Dra. Aurelia Fallo (Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez"), Dra. Verónica Firpo (Hospital Niño Jesús de Tucumán), Dr. Luis Flynn (Hospital de Niños Víctor J. Vilela de Rosario, Santa Fe), Dra. Andrea Gajo Gane (Hospital de Niños Juan Pablo II, Corrientes), Dra. Ángela Gentile (Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez"), Dra. Sandra Gómez (Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"), Dr. Santiago López Papucci (Hospital de Niños Víctor Vilela de Rosario, Santa Fe), Dra. Marcela Mengual (Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"), Dra. María Rosa Miranda (Hospital de Niños Héctor Quintana de Jujuy), Dra. María Teresa Rodríguez Brieschke (Hospital General de Agudos F. Santojani), Dra. Claudia Sarkis (Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"), Dra. Ivana Tonetto (Hospital Italiano de Buenos Aires), Dra. Viviana Vilches (Hospital Universitario Austral) y Dra. Analía Vina (Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez").

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Correspondencia:
Dr. José Marcó del Pont
jose.marco@
hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 18-6-09
Aceptado: 9-12-09

INTRODUCCIÓN

Situación observada en los últimos años, desde el año 2000-2007

- El número de pacientes con cáncer no se ha modificado.
- Sí ha mejorado la supervivencia en muchos de ellos con los nuevos tratamientos y las medidas de soporte.
- La proporción entre tumores sólidos y líquidos se ha mantenido.
- Ha aumentado el número de pacientes con trasplante de médula ósea.
- La mayoría de los pacientes bajo tratamiento tiene catéteres venosos centrales.
- No obstante los avances en la detección microbiológica, no ha aumentado en proporción el aislamiento de gérmenes.
- Tampoco ha aumentado la detección de foco en el paciente neutropénico febril. Sí se observó una modificación en cuanto al foco primario, mayor proporción de pacientes con compromiso de mucosas y un descenso de las infecciones relacionadas con catéteres.
- Existe un aumento en el aislamiento de cocos grampositivos, un descenso de los gramnegativos, sin mayor variación en el aislamiento de hongos.
- No se ha modificado mayormente el tratamiento antibiótico empírico inicial. Sí se observa un mayor uso de antimicóticos.
- Se lograron buenos resultados en los pacientes de bajo riesgo con la suspensión temprana del antibiótico, como así también con su pase a vía oral.
- Con respecto a la mortalidad, se observó un descenso. Se mantiene la mayor mortalidad en los grupos categorizados como de alto riesgo.

El paciente oncológico está más expuesto a padecer enfermedades infectocontagiosas, relacionadas y favorecidas por la enfermedad de base y con el tipo de tratamiento quimioterápico al que está expuesto. La neutropenia es una situación frecuente en este tipo de pacientes y se relaciona en forma directa con el riesgo de infección. Se sabe que aproximadamente el 80% de los pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos <500 padecerá un episodio febril y que quienes tengan <100 tendrán mayor riesgo de cursar infecciones graves (el 20% de los que exhiben menos de 100 polimorfonucleares [PMN]/ mm^3 presentará bacteriemia).^{1,2}

DEFINICIONES

Fiebre: registro de temperatura axilar mayor a $38,5^{\circ}\text{C}$ o dos registros mayores a $38,1^{\circ}\text{C}$ en el lapso de 12 h.

Neutropenia: recuento de neutrófilos menor o igual a $500/\text{mm}^3$ o conteo entre 500 y $1000/\text{mm}^3$ con una caída brusca entre el 25% y 50% del valor en la última semana. Se denomina número absoluto de neutrófilos a la suma de leucocitos segmentados y cayados. La neutropenia se puede definir, de acuerdo al recuento absoluto de neutrófilos y células en cayado, como:

- a. Leve ($1500-1000/\text{mm}^3$).
- b. Moderada ($1000-500/\text{mm}^3$).
- c. Grave ($< 500/\text{mm}^3$).

Actualmente, existe tendencia a considerar como neutropenia grave al recuento de neutrófilos menor a $100/\text{mm}^3$.³

EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes neutropénicos moderados o graves, febriles, deben ser considerados como una urgencia infectológica; por lo tanto, deben ser rápidamente evaluados para el inicio del tratamiento médico correspondiente.^{4,7}

En los pacientes neutropénicos es muy importante tener en cuenta que:

- La fiebre es un elemento sensible y específico de infección, ya que otros signos clínicos propios de ese cuadro pueden estar ausentes.
- Las infecciones no tratadas, especialmente las causadas por bacilos gramnegativos, tienen una elevada mortalidad.
- El riesgo de infección está en relación directa con la neutropenia, la velocidad de descenso de los neutrófilos y con su duración. La recuperación del número de neutrófilos es un factor crítico en respuesta a la superinfección.
- Es menester tener en cuenta la variabilidad de los gérmenes y su sensibilidad antibiótica de acuerdo a cada institución.
- La iniciación del tratamiento antibiótico de amplio espectro debe ser precoz.

CATEGORIZACIÓN DEL PACIENTE

Actualmente, los pacientes neutropénicos se pueden clasificar, a su ingreso, como de bajo o de alto riesgo, de acuerdo con:⁸⁻¹¹

Bajo riesgo, si presentan:

- Enfermedad de base en remisión.
- Neutropenia que aparece después de más de 10 días de realizada la quimioterapia.
- Buen estado general. Hemodinámicamente compensado.
- Mayor de 12 meses de edad.
- Sin evidencia de mucositis, compromiso perianal, celulitis extensa o neumopatía.
- Alguna evidencia de recuperación medular.

- PCR cuantitativa baja.
- Ausencia de signos de comorbilidad graves asociados (hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, sangrado incoercible, hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia hepática).
- Episodio de neutropenia febril extranosocomial.

Alto riesgo, los que presentan:

- Una enfermedad no controlada (segundo tumor, segundo tratamiento, recaída, compromiso de la médula ósea, enfermedad genética asociada, tratamiento muy mielotóxico).
- Neutropenia precoz a menos de 7 días de realizada la quimioterapia, sin recuperación medular (< de una semana y < 100 neutrófilos).
- Con foco (compromiso perianal, mucositis grave, neumopatía, celulitis extensa).
- Mal estado general (descompensación hemodinámica).
- Niveles de PCR elevados > 90 mg/l, recuento de plaquetas < 50 000 mm³.
- Otras variables relacionadas con mayor riesgo de mortalidad: hipotensión, diagnóstico de sepsis y recaída de leucemia linfocítica aguda (LLA), otras comorbilidades.

De acuerdo con la evolución, también se los puede clasificar como de bajo riesgo si presentan:

- Evidencia de recuperación medular. Fase de salida con linfomonocitosis.
- Hemocultivos negativos.
- Afebril por más de 24 h.
- Cualquier infección localizada bajo control.
- Niveles bajos de PCR cuantitativa.

Esta clasificación, como de alto o de bajo riesgo al ingreso o en la evolución, permitirá adoptar el tratamiento más adecuado para el paciente.

AGENTES ETIOLÓGICOS

El paciente oncológico es un individuo que tiene mayor riesgo de infección por estar expuesto a múltiples variables como: la enfermedad de base, el tipo de terapéutica a la que es sometido, su estado nutricional, los procedimientos invasivos, internaciones frecuentes y prolongadas, la posibilidad de colonización con gérmenes del área hospitalaria multirresistentes, el uso de profilaxis antibiótica y tratamientos empíricos o por la combinación de estos factores. Las infecciones bacterianas se presentan durante los estadios más tempranos de la neutropenia.¹²

Corresponde agregar otros aspectos, verbigracia, la diversidad de agentes patógenos a los que están expuestos, como virus, hongos y proto-

zoarios. Estos organismos predominantes causantes de infección son variados y se relacionan con el tipo de tratamiento de la enfermedad de base, el grado de invasividad sobre el paciente y la institución donde es manejado.

Con el advenimiento de esquemas citostáticos más intensivos, los períodos de neutropenia son más prolongados y frecuentes, por consiguiente, se produce un mayor compromiso de los mecanismos de defensa naturales (mucositis). Aproximadamente la mitad de los pacientes neutrópenicos con fiebre tiene una infección establecida u oculta.

Antes de la década de 1960, se observaba un claro predominio de gérmenes grampositivos (*Staphylococcus aureus*) responsables de infecciones fatales en pacientes con leucemia aguda. Las infecciones por estos gérmenes disminuyeron considerablemente en la década de 1970, cuando aumentaron en frecuencia los gérmenes gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*). Hoy en día, ha disminuido la frecuencia de estos últimos y resurgieron los cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*) debido al uso de catéteres de larga duración (Hickman, Port-a-Cath, PICC, etc.) y al mayor compromiso de mucosas por los esquemas terapéuticos utilizados. Las bacterias grampositivas causan el 45-70% de las infecciones documentadas y la mayoría son bacteriemias. En cuanto a la agresividad, las infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus spp* o *Corynebacterium jeikeium* son menos agresivas, y las producidas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus grupo viridans* y *Streptococcus pneumoniae* pueden ocasionar cuadros de infección fulminante con complicaciones graves y óbito si no son tratadas rápidamente.

En los últimos tiempos, se observa un leve aumento de infecciones por gérmenes poco habituales¹³ (*Candida*, *Aspergillus*, etc.), relacionado con el uso de antibióticos de amplio espectro, quimioterapia más intensiva con períodos de neutropenia más prolongados y procedencia de área endémica. Las infecciones fúngicas suelen ocurrir más tardíamente y se producen, por lo común, como una infección secundaria. El 80-90% son causadas por *Candida spp* y *Aspergillus spp*, y el resto son producidas por otros hongos emergentes, como *Fusarium spp*, *Scedosporium spp*, *Zygomycetes*, etc. Asimismo, en algunos centros han surgido *Candida no-albicans* resistente a azoles (*Candida lusitanae*, *Candida utilis*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis* y *Candida guilliermondii*), muchos de ellos relacionados al uso profiláctico de azólicos.

Las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* se ob-

servan con más frecuencia en pacientes con LLA sin profilaxis y en quienes reciben terapias antilinfocitarias. En nuestras instituciones, no se ha observado la presencia de este agente, excepto en portadores de VIH con una enfermedad oncológica.

Los virus son la tercera causa de infección y pueden corresponder a infecciones primarias o reactivaciones. El herpes simplex es el más frecuente y generalmente se relaciona con reactivación; le siguen: varicela, citomegalovirus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV), herpes virus tipo 6. Durante la época de circulación viral se puede observar al virus de la gripe, virus sincial respiratorio, parainfluenza, adenovirus.

Los parásitos son menos frecuentes, aunque se deberá pensar también en ellos (*Strongyloides*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Trypanosoma cruzi*).¹⁴ Ver *Tabla 1*.

En los últimos años se describe la emergencia de microorganismos habituales, pero con cambios en los patrones de resistencia, como: *Enterococcus* vancomycinorresistente (EVR), *S. aureus* meticilinoresistente de la comunidad, *S. grupo viridans* con alta resistencia a penicilina, bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y otros inusuales (*Leuconostoc*, *Micrococcus*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*, etc.).

DATOS CLÍNICOS DE ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Dada la granulocitopenia y la magra respuesta inflamatoria, la fiebre puede ser la única manifestación de infección; los signos y síntomas clínicos no permiten predecir el agente etiológico, que puede ser múltiple.¹⁵⁻²⁰

Los focos habituales suelen encontrarse en mucosas (mucositis) y están producidos por bacterias anaeróbicas (*Bacterioides fragilis*, *Clostridium spp*), *Candida spp*, o virus (herpes simplex) o formas

mixtas. Ver *Tabla 2*.

La esofagitis, sola o asociada a mucositis, puede ser debida a los agentes anteriores, a los cuales se agrega el CMV. Este foco, habitualmente se convierte en el origen de la diseminación sistémica de las micosis candidiásicas, lo cual justifica el tratamiento precoz con anfotericina B; los trasplantados de médula ósea tienen un riesgo incrementado de diseminación sistémica.

Otra manifestación gastrointestinal es la diarrea grave por *Clostridium difficile*. La enteritis necrosante en el paciente neutropénico, también llamada tiflitis, es un episodio grave, se acompaña de fiebre con dolor abdominal, distensión, edema y ascitis. Este cuadro es localmente invasivo debido a la disrupción de la mucosa gastrointestinal, desde donde los gérmenes alcanzan la circulación sistémica. Los microorganismos aislados más frecuentemente son *P. aeruginosa* y enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella spp* y *Enterobacter spp*); muchas de estas infecciones son polimicrobianas.

La colecistitis, hepatitis, pancreatitis y las ulceraciones múltiples pueden ser debidas a CMV, y están más relacionadas con períodos de inmunosupresión prolongados.

Lesiones cutáneas: relacionadas con inserción de catéteres centrales y periféricos, punción lumbar, biopsia de médula ósea.

La presencia de nódulos debe hacer sospechar: *Candida*, mucormicosis, ectima gangrenoso (*Pseudomonas*), celulitis gangrenosa (*Aspergillus*, mucormicosis), oclusión arterial trombótica con isquemia distal (*Aspergillus*).

Las lesiones necróticas pueden deberse a *Clostridium spp* (presencia de gas), bacilos gramnegativos, aerobios como *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y otros anaerobios, como *Peptostreptococcus* y *Bacteroides spp*.

Los abscesos perirrectales pueden presentarse con dolor local solamente y ausencia de fluctua-

Tabla 1. Neutropenia y fiebre. Agentes etiológicos frecuentes

Gram +	Bacterias Gram -	Virus	Hongos	Parásitos
<i>S. aureus</i>	<i>E.coli</i>	Herpes 1-2-6	<i>Candida</i>	<i>Cryptosporidium</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Klebsiella</i>	CMV	<i>Aspergillus</i>	<i>Toxoplasma</i>
<i>S. α hemolítico</i>	<i>Pseudomonas</i>	EBV	<i>Mucor</i>	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Serratia</i>	VZV	<i>P. jiroveci</i>	<i>Strongiloides</i>
<i>S.pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i>	Hepatitis C		<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>L.monocytogenes</i>	<i>Acinetobacter</i>	Rotavirus		
	<i>Salmonella</i>			
	<i>Haemophilus</i>			

CMV: citomegalovirus. EBV: Epstein Barr Virus. VZV: varicela zóster virus. PNJ: *Pneumocystis jiroveci*.

ción típica, calor o supuración; se impone la consulta quirúrgica temprana.

Otro foco causante de síndrome febril prolongado sin otra manifestación clínica, es el compromiso sinusal (aun con Rx normal), por *Streptococcus*, *Haemophilus* y *Moraxella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, y *Aspergillus* si el paciente tiene un recuento menor de 100 PMN/mm³.

La otitis externa necrotizante es causada generalmente por *Pseudomonas*, *Staphylococcus* o *Enterococcus*.

Los abscesos hepáticos y esplénicos (frecuentemente de origen micótico) deben ser sospechados, requiriendo, si es necesario, realizar una tomografía computada junto con un fondo de ojo para descartar endoftalmitis candidiásica.

La infección respiratoria baja se presenta habitualmente con signos sutiles e infiltrados que generalmente aparecen cuando los recuentos son

superiores a 500 PMN/mm³; se relaciona con bacilos gramnegativos u hongos, especialmente cuando existen lesiones cavitadas. Hay causas no infecciosas como hemorragia, reacción postransfusional o posradioterapia, que pueden presentar idéntica sintomatología.

Criterios a tener en cuenta: aparición precoz, tardía o forma refractaria al tratamiento; presencia de fiebre, tos, taquipnea, retracción, esputo purulento, auscultación patológica, infiltrado, hipoxia.

Metodología diagnóstica: esputo inducido, hemocultivo, broncoscopia, BAL, punción pleural, lavado gástrico, detección de antígenos, PCR, cultivos virales, biopsia.

La radiografía puede revelar:

- Consolidación: gérmenes habituales.
- Infiltrado intersticial difuso: *Pneumocystis jiroveci*, CMV, *Mycoplasma*.

TABLA 2. Localizaciones más frecuentes de los focos infecciosos detectados al ingreso

Localización de la lesión y su relación con el posible agente etiológico				
Órgano o sistema	Bacteria	Hongo	Virus	Parásito
Cavidad oral	<i>Strep. α</i> hemolítico Anaerobios de la vía aérea superior	<i>Candida albicans</i>	Herpes simple	
Esófago		<i>Candida albicans</i>	Herpes simple CMV	
Gastrointestinal	Grampositivos Gramnegativos (Enterobacterias) Anaerobios	<i>Candida spp</i>	CMV Rotavirus	Coccidios
Senos paranasales	Grampositivos Gramnegativos (en especial no fermentadores) Anaerobios de la VAS	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	VSR Influenza Parainfluenza Adenovirus	
Foco respiratorio	Grampositivos Gramnegativos	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	CMV VSR Influenza Parainfluenza Adenovirus	Toxoplasmosis pulmonar
Piel	<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> Gramnegativos	<i>Candida no albicans</i> <i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> Hialohifomicosis Feohifomicosis	HSV VZV	<i>Sarcoptes</i>
Foco urinario	<i>Enterococcus</i> Gram negativos	<i>Candida albicans</i> y no <i>albicans</i>	Adenovirus CMV	
Sistema Nervioso central	<i>Streptococcus</i> <i>Listeria</i>	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>	HSV VZV CMV	Toxoplasmosis Tripanosoma cruzi Amebas de vida libre

VAS: vía aérea superior, CMV: citomegalovirus; VSR: virus sincicial respiratorio; HSV: virus herpes simple; VZHV: varicela zóster virus.

- Infiltrado nodular: tuberculosis, *Cryptococo*.
- Compromiso pleural: gérmenes habituales.

La presencia de infiltrado pulmonar difuso con cambios en la saturación del paciente nos debe hacer pensar en determinada etiología (ver *Tabla 3*).

La presencia de una lesión cavitaria pulmonar nos debe hacer pensar en distintas posibilidades diagnósticas como: linfoma, tuberculosis, enfermedad granulomatosa, infecciones por *S. aureus*, *Nocardia*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, abscesos de distintas etiologías. Como gérmenes poco frecuentes está el CMV, *Pneumocystis jiroveci*, *Legionella*.

Metodología diagnóstica

- **Laboratorio al ingreso:**
 - Hemograma completo.
 - Hemocultivos por dos.
 - Si el paciente tiene catéter venoso central se debe tomar hemocultivo periférico y retrocultivo (recuento de colonias-tiempo de desarrollo).
 - Orina completa.
 - Función renal.
 - Urocultivo.
 - PCR cuantitativa.²¹
 - Radiografía de tórax.
 - El fondo de ojo es un examen que no debe omitirse por su importancia en determinadas patologías sistémicas.
 - Otros estudios, imágenes (ecografía, tomografía, RNM, etc.), cultivos, serologías o búsqueda de antígenos de acuerdo a la necesidad del paciente.
- **Normas generales para la obtención y el transporte de las muestras microbiológicas**
 - Es muy importante el examen directo de los materiales procesados.
 - Jerarquizar cualquier tipo de germen aislado independientemente del recuento de colonias.
 - Recordar que la reacción inflamatoria en este grupo de pacientes puede ser escasa.

- Se debe evitar la contaminación del material obtenido con la flora saprófita autóctona del paciente.
- El material recogido debe ser representativo del proceso infeccioso; por lo tanto, es importante obtener un volumen suficiente de muestra para realizar la microscopia y el cultivo correspondiente.
- En lo posible, recoger el material antes del inicio de la terapéutica antimicrobiana.
- Según el tipo de muestra, se recogerá en recipiente estéril de tapa a rosca o en medio de transporte (Stuart, Cary-Blair, Amies, etc.).
- Se debe enviar la muestra lo antes posible al laboratorio para ser procesada.
- El bacteriólogo debe saber el tipo de huésped, para poder procesar adecuadamente el material.
- La muestra se debe remitir con los siguientes datos: fecha, nombre y apellido, fecha de nacimiento, material, tipo de muestra (punción, etc.), tipo de huésped, diagnóstico presuntivo y tratamiento antibiótico.

- **Otros estudios que se deberán realizar de acuerdo con la necesidad del paciente**

- **Materia fecal:** ante un episodio de diarrea se debe pensar en gérmenes no habituales, buscar toxina de *Clostridium difficile* y, obviamente, bacterias, virus y parásitos. La búsqueda de polimorfonucleares puede ser negativa en estos pacientes. Debido a la prevalencia de parasitosis intestinales en nuestro país, es recomendable pedir el estudio parasitológico cuando se diagnostica la enfermedad de base.
- **Piel:** en toda lesión que parezca infectada deberá realizarse cultivo, biopsia o ambos.
- **Líquido cefalorraquídeo (LCR):** no debe estudiarse de rutina, aunque debe plantearse ante la sospecha de meningitis o encefalitis.
- **Tomografía computada:** en los pacientes sintomáticos con Rx normal en quienes persiste la fiebre y se sospeche foco pulmonar, este estudio puede ser de gran utilidad.
- **Rx de senos paranasales:** si hay sintomatología indicativa.
- **Ecocardiografía:** en aquellos pacientes con catéteres vasculares centrales (endocarditis infecciosa).
- **Ecografía abdominal:** en manos experimentadas puede ser de utilidad en aquellos pacientes con diagnóstico presuntivo de tiflitis. Un engrosamiento > 5 mm de la

Tabla 3. Infiltrado pulmonar difuso y saturación

Saturometría normal	Saturometría anormal
Bacterias	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
Tuberculosis miliar	Sarcoidosis
<i>Nocardia</i>	Virus sincicial respiratorio (VSR)
	Adenovirus
<i>Aspergillus</i>	CMV
<i>Cryptococcus</i>	Herpes virus tipo 6
	Influenza A-B

pared intestinal es considerado anormal, y deberemos plantearnos el diagnóstico de tiflitis, en presencia de fiebre, diarrea y dolor abdominal.

- Serología para virus: virus herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), etc. Inmunofluorescencia directa para *Pneumocystis jiroveci*. Inmunofluorescencia indirecta para antígenos respiratorios.
- Detección de antígeno temprano o antigemia. PCR.
- Procedimientos invasivos, como endoscopia digestiva o respiratoria, con biopsia o sin ella: deberán evaluarse en cada paciente en particular.
- Otros métodos con marcadores: centellograma con galio –es de limitado valor en pacientes granulocitopénicos, granulocitos marcados con ¹¹¹Indio, inmunoglobulinas marcadas con ¹¹¹Indio.

En algunos pacientes es importante guardar suero ante la necesidad de tener que ampliar los estudios.

TRATAMIENTO

Tratamientos recomendados

Habitualmente el esquema de tratamiento antibiótico inicial es empírico. Cada centro de atención deberá utilizar el que crea más conveniente de acuerdo con la categorización del paciente en: de alto y de bajo riesgo, localización de la infección y epidemiología del lugar donde es atendido el paciente, como así también, según la estructura con la que se cuenta para su seguimiento. No existe régimen antibiótico alguno que pueda ser recomendado para ser aplicado en forma inequívoca a todos los pacientes neutropénicos febriles.²²⁻²⁶ Ver Algoritmo 1.

Esquemas propuestos:

- Tratamiento inicial por vía oral: no es una recomendación en el episodio de neutropenia febril, es una modalidad posible utilizada en algunos centros de alta complejidad, con estructura y seguimiento adecuados.
- Tratamiento ambulatorio: se podrá plantear luego de una adecuada categorización y evaluación del paciente.
- Tratamiento hospitalario de inicio y luego ambulatorio: de acuerdo con la categorización del paciente, foco de infección detectado, documentación microbiológica y evolución del paciente dentro de las 48 h de iniciado el tratamiento.

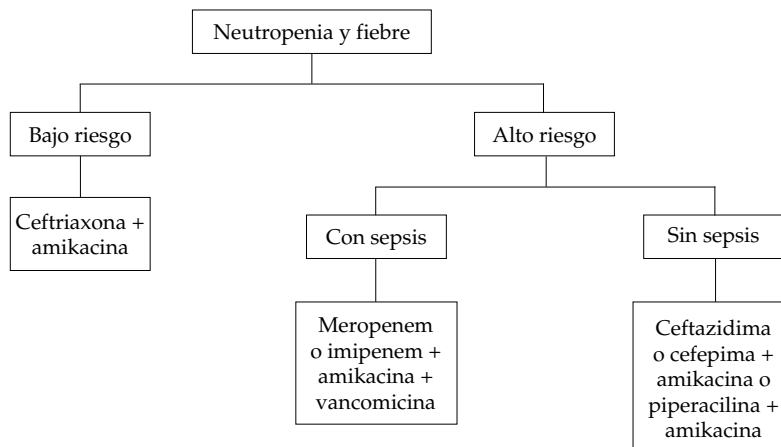
El tratamiento antibiótico empírico con cambio a la vía oral es seguro y eficaz. Se han propuesto distintos esquemas.

- Vía oral:
 - Ciprofloxacina (25-30 mg/kg/día, cada 12 h).
 - Cefixime (4 mg/kg/dosis, cada 12 h).
 - Ciprofloxacina + amoxicilina o amoxicilina/ácido clavulánico o cefalosporina.
- Vía parenteral:
 - Cefalosporina (ceftriaxona: 100 mg/kg/día; c/24 h)+ aminoglucósido (amikacina: 15 mg/kg/día; c/24h).
 - Monoterapia: cefalosporina de cuarta generación, carbapenémico.

Como esquemas antibióticos alternativos:

- a. Un esquema que incluya un aminoglucósido y una penicilina antipseudomonas. Tiene la ventaja de potenciar sinérgicamente su acción sobre gramnegativos y menor riesgo de resistencia; como desventaja, no cubre *Staphylo-*

ALGORITMO 1. Manejo inicial de los pacientes con neutropenia y fiebre. Un esquema alternativo



coccus aureus meticilinoresistentes (SAMR) y tiene un posible efecto nefrotóxico.

- b. Un doble esquema que incluya un aminoglucósido y una cefalosporina de tercera generación. Con igual acción que el anterior.
- c. Monoterapia que incluya un antibiótico de amplio espectro como ceftazidima, cefepima, imipenem o meropenem. Esquema con baja toxicidad y amplio espectro, pero de poca eficacia sobre SAMR. En algunos trabajos se ha mencionado el uso de ceftazidima, pero no está recomendada como monoterapia en los pacientes neutropénicos febriles de alto riesgo.

Otros antibióticos, como las fluorquinolonas, tienen buena actividad sobre gérmenes gramnegativos (incluido *P. aeruginosa*) y algunos grampositivos, pero exhiben poca actividad contra *Streptococcus*, rápida resistencia sobre *Staphylococcus* y ninguna actividad contra anaerobios; pueden darse por vía oral, lo que beneficia un tratamiento secuencial ambulatorio.

Recientemente, la aparición de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y de los carbapenémicos, con buena cobertura sobre *P. aeruginosa* y la gran mayoría de los cocos grampositivos, excepto los meticilinoresistentes, son una alternativa de tratamiento monoterápico al esquema habitual combinado. Los carbapenémicos (imipenem, meropenem) presentan, además, cobertura contra gérmenes anaeróbicos. El cefepime es una cefalosporina de cuarta generación de amplio espectro antibacteriano con cobertura contra cocos grampositivos, con muy buena actividad sobre gramnegativos incluido *Pseudomonas* (lamentablemente suele presentar resistencia cruzada con ceftazidime).

La tendencia actual en pacientes catalogados de bajo riesgo es tratarlos con antibióticos que por su farmacodinamia y forma de aplicación, permitan el manejo ambulatorio (ceftriaxona, teicoplanina, aminoglucósidos, metronidazol), monodosis cada 24 h (gentamicina), uso de la vía oral (ciprofloxacina, clindamicina, u otros).

Tratamientos empíricos: existe un grupo de quimioterápicos con los cuales se puede iniciar el tratamiento en forma empírica, hasta tanto tener los resultados microbiológicos documentados.

- Vancomicina: se indicará empíricamente sólo en caso de celulitis sobre la zona del catéter o infección asociada al catéter, sepsis, dificultad respiratoria del adulto, hemocultivos positivos para grampositivos, quimioterapia intensiva que produce un daño importante

de mucosas, colonización con neumococos resistentes, uso de quinolonas como profilaxis. Su empleo puede ser diferido hasta que haya evidencia de infección por bacterias grampositivas. La vancomicina se utiliza con mayor frecuencia en aquellos centros donde *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente es un patógeno habitual y se asocia con catéteres vasculares de permanencia mediana y larga. Actualmente, se ha observado la aparición de cepas de *Enterococcus* vancomicinoresistentes. Para esta situación, el tratamiento sugerido es el linezolid; puede ser utilizado por vía oral o parenteral, de acuerdo a la disponibilidad de cada centro y corresponde asesorarse con el laboratorio de microbiología para la orientación según antibiograma del microorganismo.

- Carbapenémicos (imipenem - meropenem): se indicarán empíricamente en caso de sepsis, infección intranosocomial, cuadro clínico y hallazgos radiológicos sugestivos de tiflitis, recaída del episodio con la administración parenteral en los 7 días previos de alguna cefalosporina y sospecha o evidencia de infección por *B. cereus*, según documentación microbiológica.
- Antianaeróbicos (metronidazol - ornidazol - clindamicina): sólo se indicará en pacientes con enteritis, abscesos odontógenos o perianales, gingivitis necrosante y mucositis grave.
- Antivirales (acyclovir): se indicará en las situaciones de sospecha clínica o confirmación microbiológica de infección herpética (herpes simple o zóster).
- Antifúngicos (anfotericina): se indicará en forma empírica a todos los pacientes que persistan con neutropenia febril entre el quinto y el séptimo día de iniciado el episodio, en los pacientes con antecedentes de infección micótica documentada microbiológicamente y con afectación orgánica (ej. candidiasis hepatoesplénica, aspergilosis invasiva, shock séptico, aparición de infiltrado pulmonar en el curso de la neutropenia). Se debe agregar en el tratamiento empírico inicial de todos los nuevos episodios de neutropenia y fiebre al momento del ingreso, en aquellos pacientes con antecedente de enfermedad micótica invasiva.
- Otros: trimetropima sulfametoxazol (TMP/SMZ), macrólidos. Se utilizará en forma empírica cuando exista infiltrado pulmonar intersticial bilateral con hipoxemia o sin ella y se sospeche infección por *Pneumocystis jiroveci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp. Ver Tabla 4.

Necesidad de cambios en el tratamiento empírico inicial

Una vez instalado el plan terapéutico, el paciente es revalorado clínicamente y microbiológicamente dentro de las 48-72 h, ante la necesidad de modificar o ampliar el esquema inicial. Ver

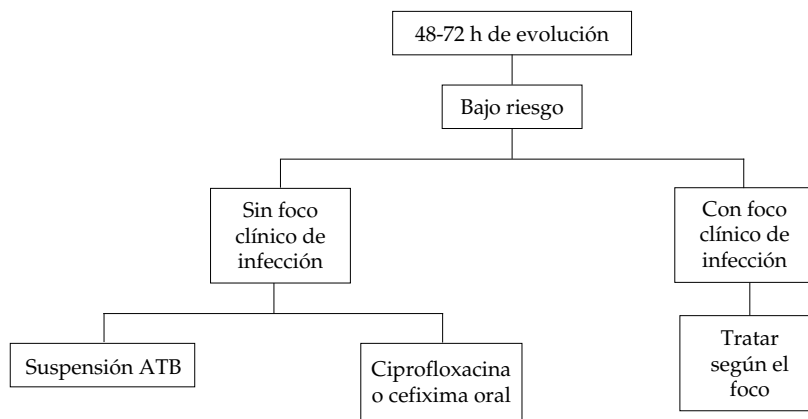
Algoritmo 2.

- Si el paciente está afebril (> 48 h) con cultivos negativos, sin foco clínico y con recuperación de neutrófilos (> 100/mm³) y PCR baja, se puede plantear la suspensión de los mismos, indicándose pautas de alarma y control clínico

TABLA 4. Dosis de antibióticos con función renal normal

Antibiótico	Dosis (mg/kg/día)	Vía de administración	Frecuencia de administración (horas)
Ampicilina	100-200	EV	6
Ceftriaxona	75-100	EV o IM	24
Ceftazidima	100-150	EV	6
Cefepima	100-150	EV o IM	8
Cefotaxima	100	EV	6
Meropenem	60-100	EV	8
Imipenem	60-100	EV	6
Piperacilina	200-400	EV	6
Piperacilina/tazobactam	200/400	EV	6
Gentamicina	5	EV	12 o 24
Amikacina	15	EV o IM	12 o 24
Vancomicina	40-60	EV	6
Cefixima	8	VO	24
Ciprofloxacina	20-30	EV o VO	12
Acetil-cefuroxima	30-50	VO	12
Eritromicina	40	VO	6
Claritromicina	10-20	VO	8 o 12
Trimetoprima-sulfametoxazol	6-10 de TMP	EV o VO	6 o 12
Amoxicilina	80-100	VO	8 o 12
Amoxicilina clavulánico	50-80	VO	8 o 12

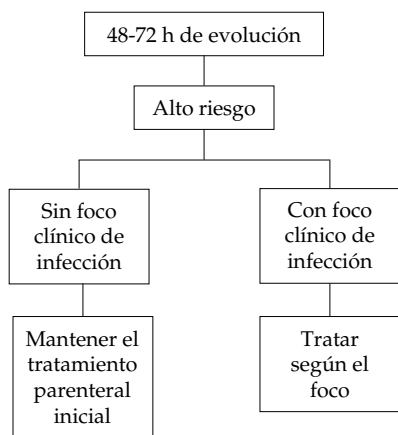
ALGORITMO 2. Manejo a las 48-72 h de ingresado el paciente con neutropenia febril de bajo riesgo



- cercano. Si hay foco detectado y controlado, con germen aislado, se puede pasar a antibióticos por vía oral hasta completar el tratamiento.
- Si la fiebre persiste más de 72 h sin identificación de germen, se planteará de acuerdo con la clínica, la respuesta medular (el recuento de neutrófilos, monocitos y linfocitos) y los resultados microbiológicos, recultivar al paciente para definir la necesidad de una rotación de antibióticos y nueva imagen pulmonar (idealmente TAC). Ver *Algoritmo 3*.
 - Si no hay cambios clínicos en el estado del paciente y la revalorización no aporta nuevos datos se puede continuar con el mismo esquema antibiótico hasta completar entre 7-10 días.

- Con documentación microbiológica, se ajusta el tratamiento de acuerdo al germen aislado o foco. De acuerdo a la situación clínica del paciente y su evolución se podrá administrar los mismos por vía oral o endovenosa.²⁷⁻³⁰
- Si persiste febril y neutropénico entre 5 y 7 días sin documentación microbiológica, realizar nuevos cultivos y agregar al esquema desoxicolato de anfotericina B; se indicará a una dosis de 0,25 mg/kg/día y se aumentará progresivamente según la gravedad del cuadro hasta llegar a una dosis de 0,75-1,5 mg/kg/día de acuerdo a la existencia o no de foco fúngico confirmado. La dosis total diaria no debe exceder los 50 mg/día. Ver *Algoritmo 4*.

ALGORITMO 3. Manejo a las 48-72 h de ingresado el paciente con neutropenia febril de alto riesgo

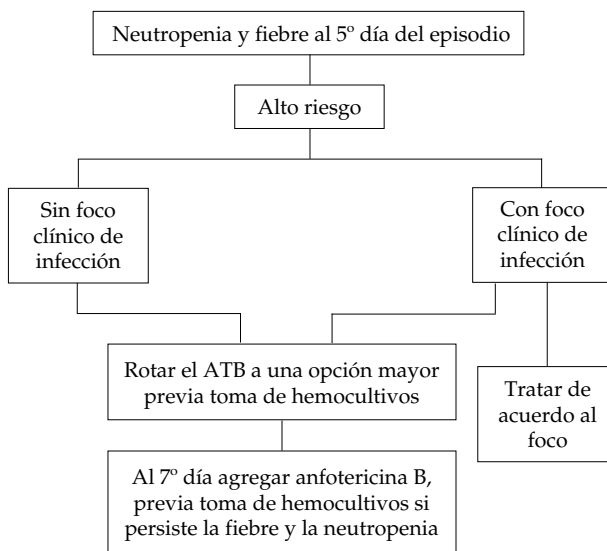


Duración del tratamiento

El momento de inicio de la terapéutica antibiótica suele ser claro pero existe mucha controversia con respecto a su finalización. Desde hace más de diez años existen varios trabajos publicados que evalúan el tiempo óptimo del tratamiento endovenoso hasta la resolución de la neutropenia. Esto se basa en la evidencia de que pacientes tratados con antibióticos por 7 días tenían mayor índice de recaídas infecciosas que los medicados hasta la resolución de la neutropenia. Trece años después, en una revisión del tema, se propone la posibilidad del tratamiento en forma ambulatoria con regímenes por vía oral en aquellos pacientes de bajo riesgo, asociando quinolonas, cefixima, TMS-SMZ u otros esquemas.

En pacientes con documentación de foco o

ALGORITMO 4. Evolución posterior de los pacientes con neutropenia y fiebre de alto riesgo



aislamiento microbiológico se completará el tratamiento de acuerdo a ellos; en los casos sin documentación se tomará en cuenta el estado clínico del paciente, el descenso de la fiebre y la recuperación medular.

La continuación de la terapia antibiótica en pacientes neutropénicos que persisten febriles reduce las complicaciones infecciosas y el agregado de anfotericina B previene la sobreinfección micótica.

En aquellos pacientes con signos de recuperación medular (aun con recuento absoluto de neutrófilos < 500), afebriles por > 24 h, en buen estado general y cultivos negativos, y con PCR en descenso, el alta temprana bajo control clínico cercano es una conducta recomendable.

Cuando la evolución del paciente es tórpida, ante la persistencia de fiebre con foco clínico documentado corresponde plantearse si no se está frente a gérmenes resistentes a los antibióticos utilizados, o la dosis del antibiótico utilizado es inadecuada, o existe un foco no resuelto, una sobreinfección o una infección mixta.

Infecciones fúngicas

La incidencia de infecciones fúngicas está en aumento en los pacientes con neutropenia y fiebre debido, en parte, al uso prolongado de antibióticos que favorecen al sobre desarrollo fúngico y a los largos períodos de neutropenia. Un 8-12% de los pacientes que persisten neutropénicos febriles y no responden a la terapéutica antibiótica tienen invasión sistémica por hongos. La mayoría son causadas por *Candida spp* y *Aspergillus spp*, menos frecuentemente, por *Cryptococcus*.³¹⁻³⁴

Antes del comienzo del tratamiento deberá realizarse una búsqueda en sangre, hifas en orina (candiduria), biopsia y cultivo de lesiones sospechosas. También pueden realizarse, de acuerdo a la sospecha clínica, una ecografía o TC de abdomen para la búsqueda de abscesos hepatoesplénicos, que pueden ser una causa de fiebre aun con remisión de la granulocitopenia, y fondo de ojo.

Con respecto al uso de galactomanan como método para diagnóstico y seguimiento de enfermedad invasiva por *Aspergillus spp* (valor de referencia: 0,5-1µg/ml), hay poca experiencia publicada en pediatría. Se han determinado resultados falsos positivos en los pacientes que recibían piperacilina-tazobactam, como así también reacciones cruzadas por infección con otros hongos como *Penicillium chrysogenum*, *Paecilomyces variotii*, *P. digitatum*, y *Rhodotorula rubra*. Algunos estudios realizados en pacientes pediátricos con trasplante de médula ósea concluyen que el

ensayo de galactomanan es una promesa para el diagnóstico precoz y no invasivo de la enfermedad invasiva por *Aspergillus* en niños de alto riesgo, y que los resultados falsos positivos no fueron comunes o inexplicables. Este estudio apoya la validación adicional de este ensayo en otros estudios ampliados.³⁵

La candidiasis invasiva con compromiso hepático es una patología potencialmente mortal, caracterizada por dolor abdominal, fosfatasa alcalina aumentada e imagen en ojo de buey en la tomografía computada o resonancia nuclear magnética. El diagnóstico se confirma por biopsia. Estos pacientes requieren, aun con leucocitos normales, llegar a dosis de anfotericina de 5-6 g en combinación con fluorocitosina. La 5-fluorocitosina como fármaco único no es útil, aunque sí asociada a la anfotericina, con la que tiene un efecto sinérgico y, además, logra mejor concentración en LCR (criptococosis). El uso de los nuevos imidazólicos es una alternativa válida en este grupo de pacientes (ketoconazol, fluconazol 6-12 mg/kg/día, itraconazol 10 mg/kg/día, voriconazol 4-6 mg/kg/día) dado que presentan mejor tolerancia, prolongada semivida y pueden ser administrados por vía oral.

La anfotericina liposomal aporta el beneficio de poder usarse en altas dosis (2-5 mg/kg/día), con mejor tolerancia y menor toxicidad renal. Es de utilidad para aspergilosis, donde se requieren altas dosis. Su inconveniente es el alto costo. Las equinocándidas (caspofungina 7 mg/kg/día) son agentes antifúngicos que inhiben de manera no competitiva la síntesis de 1,2 D glucano de la pared celular. Tienen actividad sobre *Candida*, *Aspergillus* y demuestran una buena respuesta clínica y menos efectos adversos que la anfotericina. Cabe recordar que la anfotericina no logra buenas concentraciones en la vía urinaria para infecciones por *Candida*.

Se deberá iniciar la terapia antifúngica empírica a los 5-7 días de iniciado el episodio de neutropenia y fiebre. La elección del antifúngico estará relacionada con la experiencia de uso, la toxicidad y la posible resistencia de los hongos del lugar donde es atendido el paciente. El tiempo de tratamiento dependerá de la comprobación de la infección, del tipo de hongo, la localización y el estado inmunológico del paciente. En la candidiasis crónica diseminada, el tiempo de tratamiento puede prolongarse por más de 6 meses hasta la resolución del foco. Cuando la infección no se comprueba y el paciente sale de su neutropenia, puede discontinuarse el tratamiento.

La asociación de antifúngicos no está recomendada rutinariamente. Algunos estudios han demostrado actividad sinérgica entre anfotericina B y caspofungina para algunos hongos como *Aspergillus*, *Fusarium* y *C. neoformans*. En un estudio *in vitro* se informó que las concentraciones plasmáticas elevadas de anfotericina o voriconazol ejercen un efecto antagónico sobre la actividad de la caspofungina frente a *Aspergillus spp.* Faltan aún estudios aleatorizados y controlados que avalen estos tratamientos.

El *Pneumocystis jiroveci*, clasificado dentro de los hongos, es poco frecuente y cuando aparece afecta principalmente al pulmón. El tratamiento de elección es trimetoprima 15 mg/kg/día y sulfametoxazol, 75 mg/kg/día por vía oral o EV por 21 días. A este esquema se deberá agregar ácido fólico y, si existe hipoxia grave, corticoides. Otras alternativas incluyen pentamidina, clindamicina, autovaquone. (Ver Tabla 5)

Infecciones virales. (Tabla 6)

Debido a los ciclos quimioterápicos de intensidad creciente, se ha visto la alteración de la inmunidad celular, que predispone a infecciones virales. Los antivirales no son fármacos recomendados para administración empírica. Los herpesvirus I y II pueden producir gingivitis, estomatitis, esofagitis, conjuntivitis, lesiones vesiculares en piel, lesiones del tracto genital, neumonías y encefalitis. El tratamiento de las formas graves es con aciclovir endovenoso, en dosis de 10 mg/kg cada 8 h EV por 14-21 días. Ante la presencia de HVS resistente a aciclovir se indicará foscarnet 180 mg/kg en tres dosis, pero otros expertos proponen el uso de cidofovir. En pacientes de bajo riesgo puede utilizarse aciclovir por vía oral o fanciclovir. En herpes zóster se utilizan dosis de 800 mg, cinco veces por día, por 5-7 días.

Ante una infección por CMV se indicará ganciclovir 10 mg/kg/día EV, por 14-21 días, depen-

TABLA 5. Dosis de antifúngicos

Tipo de antifúngico	Dosificación	Vía de administración
Desoxicolato de anfotericina B	1 mg/kg/día	EV
Anfotericina B liposomal	3-5 mg/kg/día (dosis máxima 250 mg)	EV
Anfotericina B en dispersión coloidal	3-5 mg/kg/día	EV
Anfotericina B en complejo lipídico	3-5 mg/kg/día	EV
Fluconazol	6-12 mg/kg/día	EV u oral
Itraconazol	10 mg/kg/día	EV u oral
Voriconazol	6 mg/kg cada 12 h dos veces, luego 4 mg/kg cada 12 h (máximo: 400 mg)	EV u oral
Posaconazol	200 mg cada 6 h	Oral
Caspofungina	50 mg/m ² diario (máx: 50 mg)	EV
Micafungina	3 mg/kg/día (máx: 150 mg)	EV

TABLA 6. Tratamiento antiviral

Tratamiento específico	Virus
Aciclovir	HVS. VZV
Ganciclovir. Valganciclovir	CMV
Amantadina. Rimantadina	Influenza A
Oseltamivir. Zanamivir	Influenza A-B
Valaciclovir. Fanciclovir	HVS
Cidofovir. Foscarnet	ADV. CMV. VZV
Vidarabina	VSR
Gammaglobulina específica	CMV. VZV. Hepatitis B

HVS: virus herpes simple; VZV: virus varicela-zóster; CMV: citomegalovirus; ADV: adeno virus; VSR: virus sincicial respiratorio

diendo del órgano (pulmón, hígado, médula, etc.) comprometido. En pacientes con afectación pulmonar, la gammaglobulina específica anti-CMV es una indicación. El valganciclovir por vía oral se utiliza como profilaxis en pacientes trasplantados.

La exposición de un paciente inmunocomprometido susceptible al virus de la varicela es indicación de la infusión de inmunoglobulina específica dentro de las 72 h, con una eficacia esperable del 50-60% o puede utilizarse profilácticamente aciclovir entre 5 y 7 días del contacto con el caso índice, 40-80 mg/kg/día por 5-7 días. Este grupo de pacientes serán considerados de riesgo hasta 28 días del contacto. Si aparecen lesiones cutáneas se debe administrar aciclovir endovenoso, que disminuiría la progresión de las lesiones y previene la diseminación, reduciendo el riesgo de encefalitis o neumonía.

Los virus VSR, influenza A y B, parainfluenza y adenovirus pueden producir una enfermedad grave. En estos casos, la ribavirina es indicación para el VSR, la amantadina 8 mg/kg/día o rimantadina 5 mg/kg/día para influenza A, o los nuevos fármacos inhibidores de la neuraminidasa: oseltamivir y zanamivir.

Profilaxis^{36,37}

Algunos grupos recomiendan el uso de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) como profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* en niños y adultos bajo tratamiento quimioterápico y/o el uso de corticoides por causas oncohematológicas. Los estudios en pediatría son escasos y los resultados controvertidos. Ha demostrado ser útil para la prevención de la neumonía por *P. jiroveci* en niños con leucemia en la etapa de inducción. La indicación deberá ser evaluada según el protocolo de manejo en cada lugar. El antecedente de haber padecido la enfermedad es un motivo válido para indicar profilaxis secundaria en situación de inmunosupresión. El esquema a utilizar de TMP-SM es de 3 veces por semana.

No se recomienda uso rutinario de profilaxis antifúngica primaria. Sí está recomendada la profilaxis secundaria, cuando existe el antecedente de haber padecido una enfermedad micótica.

La profilaxis antiviral primaria es controvertida, excepto en aquellos pacientes con trasplante de médula ósea.

Situaciones clínicas puntuales en las cuales está indicada la profilaxis antiviral

Está recomendada la profilaxis contra el virus de la influenza (gripe) en: brotes hospitalarios con circulación activa viral, en las primeras

2 semanas posinmunización durante la época de circulación viral, que no haya correlación de los vacunados con las cepas circulantes y cuando está contraindicada la inmunización. La medicación antiviral recomendada en algunos estudios es el oseltamivir 75 mg c/24 h por un período de 8 semanas.

Está recomendada la profilaxis posexposición a varicela: con aciclovir por vía oral a partir del 5º-7º día de la exposición con el caso índice por 7 días; otros grupos de expertos recomiendan el uso de inmunoglobulina específica contra varicela zóster o gammaglobulina de *pool* por vía endovenosa.

En pacientes trasplantados de médula ósea se indicará ganciclovir x 90 días si el receptor es negativo y el donante es positivo para CMV, y en aquellos pacientes VHS positivos aciclovir o valaciclovir durante las primeras semanas postrasplante.

Ante la presencia de *Strongyloides stercoralis* en materia fecal se deberá indicar ivermectina.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL MANEJO DE DISPOSITIVOS INTRAVASCULARES³⁸⁻⁴⁰

Colocación de catéteres venosos centrales y arteriales

- Criterios para la indicación de terapia intravenosa:
 - Es importante priorizar el uso de la vía enteral sobre la parenteral. Corresponde seleccionar el catéter según el propósito de su uso, duración estimada, conocimiento de sus complicaciones, experiencia de la institución.
- Sitio de inserción del catéter:
 - La colocación de un catéter femoral presenta mayor tasa de infección con respecto a la región yugular o subclavia. En pacientes de mayor edad será de elección la colocación en miembros superiores y en subclavia.
- Preparación de la piel:
 - Se realiza la limpieza de piel con jabón antiséptico; si es necesario, se corta el vello con tijera evitando el rasurado con bisturí o similares. Como antisépticos locales se prefiere clorhexidina al 2%, que es mejor que la yodopovidona al 10% y mejor que el alcohol al 70%. Se debe aplicar el antiséptico suavemente, sin frotar la piel, del centro hacia la periferia, con doble cobertura; no se debe pasar por el mismo sitio y corresponde dejarlo actuar por un lapso de 1 minuto.
- Lavado de manos:
 - Se realiza con jabón antiséptico, de tipo quirúrgico.
 - Uso de guantes estériles, camisolín estéril,

barbijo, gafas y campo quirúrgico amplio, fenestrado, estéril.

- Modo de inserción:
 - Se prefiere la colocación por punción a la canalización, por la alta tasa de infección relacionada a esta última. Es importante que la persona más entrenada sea la responsable de su colocación.
- Cobertura y fijación:
 - Es importante una buena hemostasia, limpiar la piel con antiséptico, dejar secar y cubrir con apósito transparente del tipo de Becace, que asegure una fijación adecuada al sitio de inserción para evitar el desplazamiento. Se pueden utilizar apósitos transparentes de poliuretano para la fijación del catéter.
 - Se debe colocar claramente la fecha de colocación del catéter, como también la fecha de su última curación. Nunca se colocará tela adhesiva en forma directa para la fijación.

Colocación de vías periféricas

- Adecuado lavado de manos antiséptico previo al procedimiento.
- Uso de guantes limpios. En pacientes inmunosuprimidos utilizar guantes estériles.

Duración de los catéteres

- Periféricos: se deberá cambiar preferentemente cada 3 días. El colocado en emergencia a las 24 h.
- Arteriales: se cambiarán cada 4 días. El transductor cada 4 días.
- Centrales: se cambiarán si hay complicaciones. Si se determina un aumento de infección relacionada a catéteres se retirarán o cambiarán por cuerda de piano, cada 7 días.

El cambio bajo cuerda de piano se podrá realizar siempre que no haya evidencias de infección local, el catéter retirado se enviará a bacteriología para cultivo por técnica de Maki; si su resultado es positivo se deberá retirar el catéter colocado bajo este método. Si es negativo puede dejarse en su sitio.

- Los catéteres colocados en emergencia o fuera del hospital deberán rotarse dentro de las 24 h de colocados o del ingreso al hospital.
- Reemplazar los prolongadores cuando se reemplaza el catéter.
- Remover el catéter cuando clínicamente no se justifica su uso.

Cuidado de los sitios de inserción vascular

El cuidado eficaz de los sitios de inserción

de catéteres y demás elementos accesorios (tubuladuras, llaves de tres vías, etc.) es fundamental para preservar la integridad del sistema y la piel; disminuyen con esto las posibles complicaciones resultantes de un manejo inadecuado (infección).

Observar el sitio de inserción si el paciente presenta dolor o fiebre sin otra causa obvia.

Palpar diariamente el sitio de inserción del catéter a través de la curación en busca de dolor.

Recomendación para la curación

- Lávese las manos con técnica aséptica, durante un minuto con un adecuado secado.
- Colóquese un barbijo y retire los apósitos con guantes limpios.
- Lávese nuevamente las manos con la misma técnica y colóquese guantes estériles.
- Limpie la piel con una gasa embebida en antiséptico, desde la zona de inserción hacia la periferia en forma circular sin volver a pasar sobre la zona limpia, deje secar la piel.
- Limpie el catéter con otra gasa embebida en antiséptico, desde la base proximal hacia la zona distal. Para realizar este procedimiento sujete el catéter en la zona de inserción con una gasa seca.
- Coloque un apósito transparente de tipo Becace en la zona de inserción del catéter, fijándolo adecuadamente. La zona distal del catéter se puede fijar con tela adhesiva hipoalergénica.
- Colocar fecha y hora de la curación. Registre la acción en la hoja de enfermería.
- La curación de los catéteres venosos se debe realizar cada 7 días, o cuando el apósito se encuentre flojo, húmedo, con sangre, sucio o cuando se sospeche su infección.
- Cada vez que se cambie la tubuladura o la llave de 3 vías se debe utilizar el mismo procedimiento. Las tubuladuras se cambiarán cada 3 días o cada 24 h si hubo pasaje de hemoderivados (sangre, plaquetas, etc.) o lípidos.
- Toda medicación a administrarse en forma no continua (cada 4, 6, 8, 12 h) deberá darse por vía periférica y no por vía central.
- Se permitirán hasta 2 llaves de 3 vías por cada lumen (guía).
- Si se observa desplazamiento en el lugar de inserción del catéter se debe informar al médico para su retiro, sin excepción.
- La extracción de muestras de sangre para laboratorio no se realizará como un procedimiento habitual y será llevado a cabo sólo por los médicos del servicio autorizados.

Fluidos parenterales

- Controlar en los contenedores de fluidos parenterales la presencia de: turbidez, filtraciones, rajaduras, partículas, fecha de manufactura y expiración.
- Administrar lípidos en alimentación parenteral en plazo máximo de 24 h, y lípidos solos en plazo máximo de 12 h.
- Mezclar todos los fluidos parenterales con técnica aséptica.
- Descartar el frasco en las siguientes circunstancias: cuando esté vacío, con contaminación visible o sospechada, pasada la fecha de expiración.

Duración de las tubuladuras

- Reemplazar las tubuladuras como máximo cada 3 días.
- Reemplazar las tubuladuras como máximo a las 24 h si se administra sangre, derivados de la sangre o lípidos.
- Reemplazar cuando se cambia transductor.
- Reemplazar si hay evidencias de contaminación.

Estudios bacteriológicos (toma de muestras)

Las infecciones relacionadas con dispositivos intravasculares pueden ser locales (flebitis, celulitis, tromboflebitis supurada) o sistémicas (bacteriemia, fungemia, endocarditis). Ante la sospecha de infección o fiebre persistente sin foco evidenciable deberán tomarse las muestras correspondientes.

Situaciones posibles a enfrentar:

- Contaminación.
- Colonización.
- Infección del sitio de salida: flebitis, tunelitis, infección del bolsillo.
- Bacteriemia.
- Bacteriemia relacionada al catéter.
 - Las muestras se tomarán previo lavado de manos con antiséptico y colocación de guantes estériles.
 - Se tomarán primero cultivos de una vena periférica y retrocultivos del catéter (de cada uno de sus lúmenes) respectivamente no debiendo esperar que el paciente esté febril en ese momento. Este material puede procesarse por técnicas cualitativas (frasco de hemocultivo común) o cuantitativas (tubo seco estéril con heparina proporcionados por bacteriología).
 - Si se retira el catéter se enviará su punta (3-5 cm) con técnica aséptica en tubo seco estéril y se le solicitará a bacteriología el cultivo por técnica de Maki y Cleri. Técnica de Ma-

ki: es positivo cuando se detectan más de 15 UFC. Técnica de Cleri: es positivo con un recuento de más de 1000 UFC.

- Es importante rotular con nombre y apellido del paciente, número de muestra, de dónde fue obtenida (retrocultivo, número de lumen, etc.).
- Si el material no puede ser enviado al laboratorio, los hemocultivos se conservarán a temperatura ambiente, y la punta del catéter se colocará en la heladera a 4-8°C de temperatura hasta su envío.

Otras medidas por adoptar

- Filtros: no usarlos rutinariamente.
- No se aconsejan antibióticos en forma profiláctica: nasales o sistémicos.
- Ante un catéter infectado, la mejor opción es retirarlo.
- Recordar que siempre es mejor prevenir la infección de un catéter que tratarla.

Definiciones del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para tener en cuenta

Se considera que un paciente puede tener una infección asociada con un catéter cuando, sin ningún otro foco de infección, presenta uno de los siguientes signos: 1) fiebre, 2) dolor o eritema o calor o purulencia en el sitio de inserción o en el bolsillo subcutáneo si es implantable, 3) escalofríos, 4) hipotensión o 5) en menores de 12 meses (uno de los siguientes): fiebre, hipotermia, apnea, bradicardia.

Si a lo anterior se le suman los hallazgos microbiológicos se pueden diferenciar tres grupos:

- **Bacteriemia relacionada con el catéter (BRC):** Existen 4 situaciones:
 - *Bacteriemia (o fungemia) relacionada con el catéter (diagnóstico tras su retirada):* aislamiento del mismo microorganismo (especie e idéntico antibiograma) en el hemocultivo extraído de una vena periférica y en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo de la punta del catéter, en un paciente con cuadro clínico de sepsis y sin otro foco aparente de infección. En el caso de *Staphylococcus coagulasa* negativo se exigirá el aislamiento del microorganismo, al menos, en dos frascos de hemocultivos periféricos. En la actualidad, existen datos que cuestionan la comparación de la identificación (a nivel de especie) y del resultado del antibiograma para establecer la identidad del microorganismo en las diferentes muestras.
 - *Bacteriemia (o fungemia) relacionada con el catéter (diagnóstico sin retirada del catéter venoso):* cuadro clínico de sepsis, sin otro foco

aparente de infección, en el que se aísla el mismo microorganismo en hemocultivos simultáneos cuantitativos, en una proporción superior o igual a 5:1, en las muestras extraídas a través del catéter respecto de las obtenidas por venopunción, o una diferencia de más de 120 minutos en el tiempo de detección entre el hemocultivo extraído por el catéter y por una vena periférica (sistemas automatizados).

- *Bacteriemia (o fungemia) probablemente relacionada con catéter, en ausencia de cultivo de catéter*: cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección, con hemocultivo positivo, en el que desaparece la sintomatología a las 48 h de la retirada de la línea venosa y sin tratamiento antimicrobiano eficaz frente al microorganismo aislado.
- *Bacteriemia (o fungemia) relacionada con los líquidos de infusión*: cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección, con aislamiento del mismo microorganismo en el líquido de infusión y en el hemocultivo extraído por vía percutánea.

Probable infección relacionada con el catéter

- a. Aislamiento en hemocultivos periféricos de microorganismos habituales de piel, *S. aureus*, *Candida spp* en un paciente con signos de infección sin otro foco probable.
- b. Paciente con signos de infección cuyo único foco probable es el catéter y que evoluciona favorablemente luego de retirar el mismo.

Colonización

Aislamiento de microorganismos en el catéter, con hemocultivos negativos sin signos ni síntomas de infección.

Muestras de infección asociada a catéter

Diagnóstico microbiológico

- Punta de segmento endovascular.
- Segmento subcutáneo en catéter venoso central (CVC) largo.
- Hemocultivos de otra vena periférica o central.
- Hemocultivos a través de catéter y de una vena periférica (para cultivos cuantitativos diferenciales).
- Líquido de infusión.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Catéteres de permanencia corta

- *Cultivo semicuantitativo de la punta del catéter (técnica de Maki)*: este método cultiva la superficie

externa de la punta del catéter. La técnica consiste en hacer rodar tres o cuatro veces sobre la superficie de una placa de agar-sangre, con la ayuda de unas pinzas estériles, el segmento intravascular del catéter (3-4 cm del extremo distal). Cuando en el cultivo crecen ≥ 15 ufc por placa, se considera que el catéter está colonizado.

- *Cultivos cuantitativos de la punta del catéter (técnica de Brun-Buisson)*: introducir el segmento del catéter en un tubo con 1 ml de tioglicolato y, tras un minuto de agitación en un vórtex, sembrar 0,1 ml de la suspensión en una placa de agar-sangre. Se utiliza el valor límite $> 10^3$ ufc/ml. Con este valor límite se obtiene una sensibilidad del 97,5% y una especificidad del 88% en los catéteres de pacientes con signos clínicos de infección; parámetros que alcanzan el 100% cuando se considera el subgrupo de catéteres que producen bacteriemia.

Cultivos de líquidos de infusión

1. Sembrar 10 ml en frasco de hemocultivo.
2. Siembra semicuantitativa en medio sólido.

Catéteres que no pueden ser removidos para cultivo (catéteres de permanencia larga)

El diagnóstico se hace en base a cualquiera de las siguientes técnicas:

- a. *Mediante métodos automatizados de hemocultivo*: Esta técnica utiliza la ventaja de los nuevos sistemas automatizados para el procesamiento de hemocultivos que determinan el tiempo transcurrido desde el inicio de la incubación de los frascos hasta el momento en que se detecta crecimiento significativo. Teóricamente, los hemocultivos que parten de un mayor inóculo bacteriano (los sembrados con sangre obtenida por la luz del catéter) deben tener tiempos de crecimiento más rápidos que los inoculados con sangre periférica. Las diferencias en el tiempo de crecimiento, por lo tanto, entre hemocultivos simultáneamente tomados por el catéter o de una vía periférica pueden orientar sobre un origen de la bacteriemia en la punta del catéter.

Se considera que el catéter está infectado cuando la sangre obtenida a través del catéter desarrolla gérmenes 120 min antes que la sangre obtenida a través de vena periférica. Es importante que las dos muestras en sus respectivos frascos (vena periférica y la obtenida a través del catéter) se coloquen en el mismo momento en el aparato.

Es fundamental tomar sangre a través del ca-

téter y de vena periférica, los volúmenes de sangre deben ser iguales y los frascos estar perfectamente rotulados.

El método permite el uso de hemocultivos ordinarios cualitativos y no requiere maniobras especiales en el laboratorio para su procesamiento. Muestra una sensibilidad del 94% y una especificidad del 91% en el diagnóstico de bacteriemia asociada al catéter y ha sido propuesto para el uso rutinario en la práctica en hospitales que dispongan de sistemas automatizados para la detección de bacteriemia.

Sistemas de hemocultivo:

- Manuales: convencional, bifásico, lisis-centrifugación, manométrico.
- Automatizados: Bact-Alert, Bactec, Vital, ESP.

- b) *Por cultivo cuantitativo de sangre (mediante dilución de la sangre en agar o por lisis-centrifugación)*
Se considera que el catéter está infectado cuando el recuento de colonias en la sangre obtenida a través de catéter es 5-10 veces mayor que el de la sangre obtenida de vena periférica.

Muestras

- Sangre a través del catéter
 - Colocar 1 o 2 ml en tubo estéril con anticoagulante y el resto en frasco de hemocultivo.
- Sangre periférica
 - Colocar 1 o 2 ml en tubo estéril con anticoagulante y el resto en frasco de hemocultivo.

TÉCNICAS UTILIZADAS PARA CUANTIFICAR LA BACTERIEMIA

Dilución en agar

- a. Sembrar por placa 1 ml de sangre en 9 ml de agar-sangre fundido y enfriado a 50°C,
- b. Incubar durante 72 h en atmósfera de 5-10% CO₂. Realizar el mismo procedimiento con la sangre obtenida a través del catéter y con la periférica. En adultos puede ser necesario utilizar mayor volumen de sangre.

Lisis-centrifugación

Permite procesar volúmenes de sangre mayores que el anterior, pero es más costoso.

1. En el caso de adultos se colocan 10 ml de sangre periférica y 10 ml de retrocultivo en tubos de Isolator. En pediatría se utilizan volúmenes de 1 ml.
2. Centrifugar durante 30 min a 2500-3000 rpm. El tubo pediátrico no se centrifuga.
3. Descartar sobrenadante.
4. Sembrar el sedimento por completo en agar-

sangre (AS), agar-chocolate (ACH) y CLDE o similar. El tubo pediátrico se siembra totalmente.

5. Incubar AS y ACH en atmósfera de 5-10% CO₂, CLDE en aerobiosis durante 72 h.

Recomendaciones

La optimización del rendimiento de los hemocultivos depende de muchas variables (atmósfera utilizada, número de muestras, tiempo de incubación, dilución de la sangre con el caldo, utilización de resinas o carbón activado para inhibir antibióticos y otras sustancias, tipo de frasco de hemocultivo, combinación de sistemas, volumen, antisepsia de la piel, etc.), pero el volumen de sangre cultivado claramente influye sobre la sensibilidad, y la antisepsia de la piel condiciona en forma primordial su especificidad.

Volumen de sangre recomendado

- Adultos: 20-30 ml (mínimo 10 por punción).
 - Neonatos: 1-2 ml.
 - De 1 mes a 2 años: 2-3 ml.
 - > 2 años: 3-5 ml.
 - Adolescentes: 10-20 ml.
- El agregado de medios de Lowenstein-Jensen para el aislamiento de *Mycobacterium fortuitum-choleae* podría contemplarse en pacientes neutropénicos con enfermedades malignas.
 - En caso de sospecha de *M. furfur* realizar subcultivos en medios suplementados con aceite de oliva.
 - Para el aislamiento de hongos se puede usar lisis-centrifugación y sembrar en medios adecuados (agar Saboureaud con glucosa al 2%, agar BHI con 5% de sangre de carnero, medio inhibitorio para hongos filamentosos).
 - Frascos aeróbicos convencionales ventilados o automatizados para levaduras.
 - En el caso de catéteres largos o tunelizados, sobre todo cuando se sospecha tunelitis, se debe procesar más de un segmento.
 - Considerar el aislamiento de levaduras en cualquiera de las técnicas empleadas como positivo, independientemente del recuento.

Tratamiento

- Sistémico.
- Intracatéter.
- Retiro del catéter.

Retiro del catéter

Criterios para retirar catéteres: flebitis, celulitis del sitio de entrada, tromboflebitis supurada,

infección del túnel, persistencia de bacteriemia pese al tratamiento médico adecuado, sepsis no controlada, fungemia, endocarditis, gérmenes del tipo de *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium* u otros de difícil erradicación, fiebre persistente sin otro foco de infección identificable, ruptura del catéter, obstrucción.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL⁴¹

- El lavado de manos sigue siendo el procedimiento más eficaz y de menor costo, que obliga a una permanente vigilancia por todo el personal de salud para el cumplimiento de esta norma.
- Las técnicas de aislamiento estricto, como el uso de flujo laminar, camisolín, guantes, barbijo, sólo están indicadas en casos especiales (como el trasplante de médula), en el intento de prevenir ciertas patologías como la aspergilosis, pero cabe reconocer que la mayoría de las infecciones en estos pacientes se producen a partir de su propia flora endógena. Con respecto al aislamiento, es preferible que el paciente permanezca en una habitación individual; en el caso de tener que compartirla, se tendrá en cuenta que la persona con quien la comparte no esté cursando algún cuadro infeccioso potencialmente transmisible.
- La higiene diaria del paciente con soluciones antisépticas de tipo clorhexidina, apuntan a disminuir la colonización por patógenos intrahospitalarios, al igual que los repetidos enjuagues bucales y el uso (recomendado por algunos centros) de antibióticos tópicos perirrectales.
- Los antibióticos profilácticos, como eritromicina, neomicina y quinolonas, han sido utilizados para reducir y prevenir la bacteremia durante los períodos de neutropenia; no obstante, la antibióticorresistencia generada y el costo-beneficio los han desestimado como un procedimiento válido. La administración de TMZ, para prevenir la infección por *P. jiroveci* en pacientes sometidos a intensa quimioterapia o trasplante de médula ósea, ha demostrado ser eficaz, desde el inicio de la quimioterapia o trasplante y hasta seis meses luego de su finalización. La terapia con antivirales, como el aciclovir, para la prevención de lesiones mucocutáneas por herpes, está indicada en los pacientes trasplantados.
- La administración de factores estimulantes, como las citoquinas hematopoyéticas (G-CSF y el GM-CSF), que aceleran la recuperación de los neutrófilos y la maduración de los progenitores, es eficaz para acortar la duración de la neutropenia y, por ende, disminuir el riesgo. Su uso está indicado para aquellos pacientes que tendrán un período de neutropenia prolongada.
- La transfusión de glóbulos blancos en pacientes neutropénicos con infección documentada es una práctica actualmente abandonada, dada la imposibilidad de administrar un número y frecuencia adecuados de transfusiones. La manipulación del sistema inmunitario con inhibidores de citoquinas o inmunoglobulinas está actualmente sujeta a investigación.
- Evitar el rasurado, excepto con máquina eléctrica; no tomar temperatura rectal; evitar cualquier procedimiento que produzca la efracción de la barrera cutáneomucosa.
- Evitar la constipación, con dieta o laxantes naturales. Están contraindicadas las enemas evacuantes.
- Cuidado de los catéteres venosos implantables o semiimplantables: la piel y la conexión se cubrirán con gasa seca estéril. Todas las curaciones se deben efectuar con las máximas condiciones de esterilidad. Deben mantenerse siempre secas, en caso de estar húmedas deberán cambiarse rápidamente.
- Es muy importante el cuidado de la boca y una buena conservación de las piezas dentarias, como también la resolución de los focos sépticos relacionados con ellas. Se recomienda un cepillado suave y buches con soluciones antisépticas (clorhexidina 1%).
- El adecuado aporte nutricional en estos pacientes juega un papel fundamental en la prevención de infecciones (complemento, fagocitosis, integridad de membranas, etc.). Los alimentos deben estar bien cocidos y el agua ser potable.
- Es importante que las personas en contacto estrecho con estos pacientes tengan su esquema de vacunas al día (sarampión, varicela, influenza, rubéola, paperas). Corresponde evitar el uso de vacuna Sabin; en su reemplazo utilizar Salk. Si por alguna razón recibió vacuna Sabin, se deberá mantener aislado por 4 semanas. Hasta el momento, no hay experiencia con la vacuna contra rotavirus.
- Todo paciente neutropénico a quien se le practique un procedimiento que pueda desencadenar una bacteriemia transitoria debe recibir quimioprofilaxis con cobertura contra los gérmenes posiblemente involucrados.
- Se debe evitar el contacto con afectados por enfermedades infectocontagiosas y asesorar sobre las medidas a tomar si ello ocurriera.

PRECAUCIONES GENERALES

- *Habitación individual*: es importante para prevenir la transmisión por contacto directo e indirecto. Los objetos y juguetes deben ser lavables y mantenerse limpios. El personal se debe sacar el guardapolvo antes de ingresar a la habitación del paciente y entrar con "ropa de calle".
- *Lavado de manos*: es la medida más importante para reducir la transmisión de microorganismos entre personas. Debe realizarse al ingresar en la habitación del paciente y al finalizar la evaluación o cualquier procedimiento. Es necesario tener en cuenta que es menester lavarse las manos entre tareas y procedimientos en el mismo paciente, para evitar la contaminación cruzada entre distintos sitios orgánicos.
- *Guantes*: se deben utilizar guantes estériles cuando se realizan procedimientos o manipulación de catéteres y guantes o manoplas cuando existe contacto con sangre, fluidos orgánicos, secreciones, membranas mucosas y piel no intacta. El uso de guantes no reemplaza el lavado de manos.
- *Barbijo*: debe utilizarse cuando se realiza la manipulación del catéter, cuando el médico o el personal que asiste al paciente presente infección de vías aéreas y cuando el paciente sale de la habitación para estudios. Debe ser individual y descartable.
- *Camisolín*: su uso debe estar relacionado con las precauciones estándar.
- *Alimentos*: deben ser cocidos o pelados, para disminuir el riesgo de contaminación bacteriana.
- *Otras consideraciones*: Restringir las visitas y evitar el ingreso de niños. Evitar maniobras innecesarias que produzcan traumatismos de piel o mucosas. Evitar la constipación.

INMUNIZACIONES EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Los pacientes con alteración del sistema inmunitario son más susceptibles a adquirir infecciones que la población general. Una de las formas de protegerlos de las infecciones graves es mediante la vacunación.

Los niños con cáncer presentan un modo de inmunodeficiencia secundaria que se define como una pérdida o deficiencia en los componentes de la inmunidad celular y humoral producto de la propia enfermedad o de su tratamiento (quimioterapia, corticoides y radioterapia). Estos niños con alteración de su sistema inmunitario deben ser correctamente evaluados cuando se planea el

esquema de vacunación, para poder establecer correctamente los beneficios contra los riesgos de inmunizarlos. No podrán recibir algunas vacunas (por ejemplo, triple viral) y otras tendrán indicación específica (por ejemplo, neumococo, gripe), precisamente, por presentar una alteración de su sistema inmunitario.⁴²⁻⁴⁵

El grado de alteración de su inmunodeficiencia humoral o celular debe ser determinado por el médico tratante y, por ser pacientes muy complejos, la decisión de administrar vacunas inactivadas y contraindicar o no vacunas vivas atenuadas debe ser tomada en conjunto con los médicos infectólogos e inmunólogos, ya que el grado de inmunosupresión se modifica conforme va desarrollándose la enfermedad según las distintas fases del tratamiento.

La alteración de la respuesta inmunitaria es en sí una indicación de vacunación. Se aconseja la administración de vacunas inactivadas en forma segura en base a su demostrada eficacia y al incremento del riesgo de enfermedad si el paciente no es vacunado.

Debe tenerse en cuenta que la protección óptima de estos pacientes incluye la adecuada inmunización de los contactos familiares y el equipo de salud que lo asiste.

Consideraciones generales

- No deben retrasarse los esquemas de vacunación tanto sistemáticos como no sistemáticos (que le permita recibir su patología de base). De ser posible iniciar la vacunación antes de que el paciente comience con la inmunosupresión. No deben retrasarse los esquemas de vacunación para la edad.
- Los pacientes inmunosuprimidos no deben recibir vacunas a virus vivos atenuados (existen excepciones). Estos pacientes pueden tener un riesgo incrementado de reacciones adversas graves luego de recibir una vacuna viva atenuada, dado que se encuentra reducida su capacidad para establecer una adecuada respuesta.
- Las vacunas inactivadas, recombinantes, subunidades, polisacáridas, conjugadas, toxoides y las inmunoglobulinas pueden ser administradas a todo paciente inmunocomprometido, pero la respuesta a cada vacuna puede ser subóptima.
- Las vacunas pueden ser menos eficaces durante el período de inmunosupresión, los pacientes vacunados durante el tratamiento inmunosupresor o en las dos semanas previas a su inicio deben repetir luego de tres meses de finalizado

el tratamiento inmunosupresor, cuando la función inmunitaria se haya restaurado.

- Sería preferible posponer la vacunación durante el tratamiento inmunosupresor, pues la respuesta es menor en estas circunstancias, pero si ésta es prolongada (por la enfermedad de base o por el tipo de tratamiento) se discutirá su aplicación con los especialistas.
- Es importante poder determinar anticuerpos posvacunación, ya que estos pacientes tienen respuestas más pobres que los huéspedes normales, así como pérdida temprana de anticuerpos.
- Una vez finalizado el tratamiento inmunosupresor, pasados los tres meses, los pacientes pueden recibir vacunas a virus vivos atenuados.
- Se entiende que la revacunación de una persona luego de la quimioterapia o radioterapia no es necesaria si la vacunación fue previa al tratamiento inmunosupresor y no durante éste.
- Realizar PPD (reacción de Mantoux) antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor.

Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivas pueden ser aplicadas con seguridad en estos pacientes. Si bien su eficacia puede estar disminuida deben ser aplicadas cuando corresponda.

Vacuna antineumocócica

La enfermedad neumocócica es una causa muy importante de infección en los pacientes con enfermedad oncohematológica maligna.

Los menores de dos años deben recibir la vacuna conjugada a partir de los dos meses de edad según el esquema habitual. En los ≥ 2 años debe indicarse la vacuna polisacárida de 23 serotipos. Pueden realizarse esquemas combinando ambas vacunas. Aquellos pacientes vacunados antes de los dos años de vida, antes de enfermar, deben recibir una dosis de vacuna polisacárida de 23 serotipos a partir de los dos años de edad.

Vacuna anti-*Haemophilus influenzae b*

- Los niños que completaron su esquema de inmunización (incluida la dosis de refuerzo posterior al año de vida) no requieren dosis de refuerzo.
- 12-59 meses: aquellos pacientes que no fueron inmunizados deben recibir dos dosis de vacuna anti-*Haemophilus influenzae b*. Los que fueron incompletamente inmunizados deben completar el esquema según normas.
- ≥ 60 meses no inmunizados previamente: dos dosis de vacuna.

Vacuna anti-hepatitis B

Se debe aplicar al paciente oncológico con serología negativa. La dosis que se recomienda en estos pacientes es el doble de la dosis pediátrica (10 o 20 μg , según la presentación comercial). Esquema: 0-1-6 meses. Entre 1 a 3 meses post 3^a dosis debe realizarse control de anti-HBs, se consideran títulos protectores aquellos $\geq 10 \mu\text{g/ml}$; si la respuesta es negativa, aplicar un nuevo esquema y controlar con anti-HBs. Repetir estos controles cada dos años mientras dure la inmunosupresión.

Vacunas antitetánica, antidiftérica y contra la tos ferina

Deben aplicarse cuando correspondan, la eficacia e inmunogenicidad contra el tétanos y difteria en los pacientes con cáncer es baja. Los factores de riesgo para la pérdida de la inmunidad en la leucemia linfoblástica aguda son la enfermedad avanzada y el incremento de la edad; a mayor edad, mayor es la pérdida de la inmunidad. La respuesta inmunológica al toxoide tetánico y diftérico en niños que se hallan bajo quimioterapia de mantenimiento es similar a las que se obtienen en niños sanos. Se obtuvieron resultados similares con la administración de la vacuna inactivada de polio.

Vacuna antipoliomielítica inactivada

Es la única vacuna antipoliomielítica que pueden recibir estos pacientes y sus convivientes. Debe aplicarse cuando corresponda.

Si un conviviente del paciente inmunosuprimido recibe VOP debe separarse el contacto por un mes.

Vacuna antigripal

Se recomienda su aplicación a todos los pacientes inmunocomprometidos al comienzo del otoño. Es importante establecer que la eficacia de la protección es baja, sobre todo en aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones graves, por lo tanto, deben desarrollarse otras estrategias de prevención. Como la mayor parte de los casos son secundarios a contactos nosocomiales y familiares, todos esos contactos deben estar correctamente vacunados.

Vacuna anti-hepatitis A

Debe ser aplicada con el mismo esquema que en el huésped inmunocompetente.

Vacuna antimeningocócica

No tiene contraindicaciones por ser una vacu-

na inactivada. Se necesita más experiencia en este grupo de pacientes.

Vacunas vivas atenuadas

Los pacientes con leucemia u otras neoplasias malignas pueden recibir vacunas a virus vivos atenuados luego de tres meses de finalizada la terapia inmunosupresora. Este intervalo se basa en que la respuesta inmunológica se recupera en este período y en que la enfermedad de base que motivó la inmunosupresión está en remisión o bajo control.

Vacuna antivariçela

Está contraindicada en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor.

Excepción: leucemia linfoblástica aguda en remisión (bajo estricto protocolo hospitalario: remisión durante un año, recuento de linfocitos periféricos > 700/mm³, recuento de plaquetas > 100 000/mm³ 24 h previo a la aplicación de la vacuna, suspensión de la quimioterapia y corticoides prevacunación y posvacunación.

Puede ser aplicada luego de tres meses de suspendida la quimioterapia.

Vacuna triple viral

Está contraindicada en los pacientes con cáncer. Estos pacientes tienen una alta mortalidad en

caso de adquirir sarampión.

Puede ser aplicada luego de 3 meses de suspendida la quimioterapia.

Otras vacunas de indicación poco frecuente

- *Vacuna antirrábica*: ante un accidente con riesgo de rabia estos pacientes deben ser vacunados (se desconoce el grado de protección logrado en los pacientes con inmunocompromiso) y deben recibir en forma simultánea gammaglobulina antirrábica.
- *Vacuna anticólera inactivada*: puede ser administrada en el paciente inmunocomprometido.
- *Vacuna anti-tifoidea inactivada*: puede ser administrada en el paciente inmunocomprometido.
- *Vacuna anti-fiebre amarilla*: está contraindicada en el huésped inmunocomprometido.

Vacunas inactivadas en el paciente con cáncer

Ver Tabla 7.

Vacunas a virus vivos atenuados en el paciente con cáncer

Ver Tabla 8.

Consideraciones especiales en el manejo de contactos del paciente con cáncer

- *Tétanos*: en caso de herida con riesgo de tétanos debe recibir gammaglobulina antitetánica

TABLA 7. Vacunas inactivadas en el paciente con cáncer

Vacuna	Indicación	Comentario
Neumococo	+	Vacuna conjugada o polisacárida según la edad. Pueden utilizarse esquemas combinados.
Hib	+	2 ^a dosis si no la recibió previamente.
Influenza	+	Anualmente en otoño.
DPT-dT	+	Deben aplicarse cuando correspondan.
IPV	+	Única vacuna antipoliomielítica que pueden recibir estos pacientes y sus convivientes.
Hepatitis B	+	Utilizar el doble de la dosis para la edad. Controlar seroconversión.
Hepatitis A	+	Iguales indicaciones que en el huésped normal.
Meningococo	+	Debe indicarse cuando corresponda.

DPT: difteria-pertusis-tétanos; IPV: vacuna antipoliomielítica inactivada; Hib: *Haemophilus influenzae* b.

TABLA 8. Vacunas a virus vivos atenuados en el paciente con cáncer

Vacuna	Indicación	Comentario
Triple viral	-	Contraindicada. Puede aplicarse luego de 3 meses de suspendido el tratamiento inmunosupresor.
Varicela	-	Contraindicada. Puede aplicarse luego de 3 meses de suspendido el tratamiento inmunosupresor. Excepción: LLA en remisión (bajo protocolo).

LLA: leucemia linfoblástica aguda.

independientemente del número de dosis de toxoide recibidas.

Menores de 10 años: 250 U y mayores de 10 años, 500 U de gammaglobulina hiperinmunitaria.

- **Varicela:** ante un contacto con varicela se debe evaluar el grado de inmunosupresión de cada paciente que permita usar el mejor y más seguro esquema de protección. La posibilidades de profilaxis son:

Gammaglobulina hiperinmunitaria contra varicela, cuya dosis es de 0,5-1 ml/kg, lenta, dentro de las 48 h y no más allá de las 96 h postexposición. La duración de la protección luego de la administración de una dosis de gammaglobulina endovenosa específica o de gammaglobulina de pool es desconocida. Si ocurre una segunda exposición luego de 3 semanas de su administración es conveniente administrar una nueva dosis.

Aciclovir: fármaco antiviral eficaz para prevenir o modificar la enfermedad cuando se administra en el período de incubación tardío, es decir, previa a la segunda viremia. En este período, la viremia es más alta y el número de células infectadas es mayor; es probable que el aciclovir prevenga la diseminación sanguínea del virus varicela-zóster antes del desarrollo de la enfermedad.

Sería de utilidad fundamentalmente entre el día 7 y 9 posexposición al caso de varicela, ya que en este período no existe ningún procedimiento eficaz para prevenir la enfermedad en los individuos susceptibles. La dosis es de 40-80 mg/kg/día por vía oral en cuatro tomas

diarias a partir del 7°-9° día de la exposición, durante siete días.

Gammaglobulina endovenosa: se puede utilizar como alternativa la gammaglobulina endovenosa de pool (IGIV), a dosis de 200 mg/kg. Los pacientes que reciben en forma mensual gammaglobulina intravenosa (IGIV) en altas dosis (100-400 mg/kg). El paciente que por algún motivo hubiese recibido gammaglobulina endovenosa no requiere gammaglobulina específica antivariela si la última dosis fue administrada en las 3 semanas previas a la exposición.

- **Sarampión:** aplicar gammaglobulina estándar, independientemente del número de dosis de vacuna antisarampionosa aplicada luego del año de vida. Dosis: 0,5 ml/kg. Los niños que recibieron gammaglobulina endovenosa durante las tres semanas previas a la exposición no requieren inmunización pasiva adicional.
- **Haemophilus influenzae b:** Indicar quimiopprofilaxis independientemente de tener esquema completo de vacunas (incluido el refuerzo).

Inmunizaciones en pacientes trasplantados de médula ósea^{46,47}

- Todos los pacientes candidatos a recibir trasplantes (sea sólido, de médula o de células madre) deben tener una evaluación estricta de sus inmunizaciones previa a la realización del trasplante.
- Deben recibir todas las vacunas inactivadas que corresponda en el período del pretrasplante.
- Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor previo al trasplante de médula no pueden recibir vacunas a vivos atenuados.

TABLA 9. Vacunas en pacientes trasplantados de médula ósea

Vacuna	Indicación	Comentario
dT/DPT	+	3 dosis: 12-14-24 meses postrasplante.
Hib	+	3 dosis: 12-14-24 meses postrasplante.
Hepatitis B	+	3 dosis postrasplante al doble de la dosis habitual: (12-14-18).
IPV	+	3 dosis: 12-14-24 meses postrasplante.
Hepatitis A	+	2 dosis: 12 -18 meses.
Neumococo	+	12 meses postrasplante (pueden utilizarse esquemas combinados con vacuna conjugada).
Influenza	+	Anualmente 6 meses postrasplante.
Meningococo	+	Poca experiencia, considerar.
Triple viral	+	24 meses postrasplante. Contraindicada si hay enfermedad del injerto contra el huésped.
Varicela	+ (bajo protocolo)	24 meses postrasplante (bajo protocolo). Contraindicada si hay enfermedad del injerto contra el huésped.

DPT: difteria-pertusis-tétanos; Hib: *Haemophilus influenzae b*, IPV: vacuna antipoliomielítica inactivada.

- Deberán repetirse los esquemas de vacunas a virus inactivados y bacterianas 1 año postrasplante. La vacuna antigripal inactivada puede ser aplicada a partir de los 6 meses postrasplante.
- Después de los 2 años posinmunosupresión podrán recibir vacunas a virus atenuados. Siempre y cuando no haya enfermedad de injerto contra el huésped.
- Los donantes deben recibir las mismas vacunas que los receptores. Pueden recibir vacunas a virus vivos atenuados.

Luego de realizado el trasplante deben recomenzarse esquemas según los siguientes intervalos: *Tabla 9*.

Vacunación de los convivientes

Los convivientes con estos pacientes deben estar correctamente vacunados. Pueden recibir todas las vacunas del Calendario Nacional con excepción de la vacuna VOP, que debe ser reemplazada por la IPV. Si un conviviente del paciente inmunosuprimido recibe VOP debe aislarse el contacto por un mes. Además, deben recibir vacuna antigripal en forma anual, vacuna antivaricela y tener aplicada dos dosis de triple viral luego del año de vida.

Vacunación en el Equipo de Salud que asiste a pacientes con cáncer

- Doble bacteriana: esquema completo y refuerzo cada 10 años.
- Triple viral: dos dosis de triple viral o evidencia serológica de sarampión y rubéola o antecedente de parotiditis.
- Varicela: antecedente de enfermedad o constancia serológica o vacuna (dos dosis separadas por un mes).
- Hepatitis B: esquema completo con control de títulos de Anti-HBs.
- Hepatitis A: indicación absoluta en el personal de salud susceptible que asiste a pacientes trasplantados.
- Antigripal: anual.

Niños que reciben corticoides

Pueden establecerse las siguientes categorías de pacientes:

- No pueden recibir vacunas a virus vivos atenuados hasta un mes luego de suspendidos los corticoides:
 - Pacientes que reciben altas dosis de corticoides: ≥ 2 mg/kg/día hasta un máximo de 10 kg, o
 - ≥ 20 mg/día de prednisona o su equivalen-

te durante un período mayor de ≥ 14 días.

- Pacientes con enfermedad inmunosupresora.
- Pueden recibir vacunas a virus vivos atenuados inmediatamente luego de suspendidos los corticoides: pacientes que reciben altas dosis de corticoides en días alternos o continuados durante un período menor de 14 días.
- Pueden recibir vacunas a virus vivos atenuados:
 - Pacientes que reciben dosis bajas o moderadas de corticoides sistémicos diariamente o en días alternos.
 - Pacientes que reciben corticoides tópicos o inyecciones locales de corticoides (piel, intraarticular, aerosolterapia, ojos, bursal, tendón).
 - Pacientes que reciben dosis fisiológicas de mantenimiento. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo PA. Diagnosis and management of infectious disease problems in the child with malignant disease. En: Rubin RH, Young LS, eds. Clinical approach to infection in the compromised host. 2nd ed. Nueva York: Plenum Medical; 1988. Págs.433-66.
2. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, et al. Fever in the pediatric and young patients with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982;61:153-165.
3. Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clin Infect Dis* 2004;39:S53-55.
4. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
5. Santolaya ME, Álvarez A, Avilés C, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. *Ped Infect Dis J* 2007;26(9):794-798.
6. Santolaya ME, Álvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-3421.
7. Santolaya ME, Álvarez A, Avilés CL, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678-83.
8. Paganini H, Rodríguez Brieschcke T, et al. Criterios de riesgo de mortalidad en niños con neutropenia y fiebre durante la quimioterapia por cáncer. *Medicina (Buenos Aires)* 2001;61:63-66.
9. Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional. Riesgo de infección en el paciente oncológico. *Arch Argent Pediatr* 2003;101:4:270-295.
10. Viscoli C, Verniet O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40:s240-5.
11. Guías de Recomendaciones sobre Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de Infecciones en Pacientes con Cáncer. Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de Infecciones en el Paciente Neoplásico y Trasplantado de Médula Ósea. 2006.
12. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities range of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39:s25.
13. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in *Can-*

- didá Krusei* infection among patient with marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991;325:1274-7.
14. Grippa G, Dibar E, Makiya M, et al. Enfermedad de Chagas y trasplante de médula ósea. Hemasur 2001: 2° Congreso de las Sociedades de Hematología Del Mercosur, 15° Congreso Argentino de Hematología, 1er Congreso de Enfermería Hematológica, 1er Congreso Internacional y 4as Jornadas Del Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo. Mar de Plata, Argentina. 31 de octubre al 3 de Noviembre de 2001.
 15. IDSA Guidelines for treatment of candidiasis. *CID* 2004;38(15 January)161-181.
 16. Picazzo J. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis* 2004;39:s1-6.
 17. Bodey GP. Managing infections in the immunocompromised patient. *Clin Infect Dis* 2005;40:239.
 18. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. Consenso de manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005;22:s79-111.
 19. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Neutropenia y fiebre. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Capítulo 25, Buenos Aires: FUNDASAP Ediciones; 2007. Págs.245-258.
 20. Jarque I, Salavert M, Sanz M. Manejo del paciente neutropénico con fiebre. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2005;23(supl5): 24-29.
 21. De Cicco L, Marcó del Pont J, Frangi F, Dibar E. Valor de la proteína C reactiva (PCR) en la evaluación del paciente oncológico con neutropenia y fiebre. 32° Congreso Argentino de Pediatría. 27 al 30 de septiembre, 2000. Salta, Argentina.
 22. Hughes W, Armstrong D, Bodey G, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
 23. Rolston KV. The infectious diseases society of America 2002. Guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004;39:544-8.
 24. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005;40:5246-52.
 25. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induce neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-1332.
 26. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalizations of children with cancer, fever and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004;22:3784-3789.
 27. Marcó del Pont J, De Cicco L, Frangi F, et al. Nuevas modalidades terapéuticas en el manejo del paciente neutropénico y febril pediátrico. 32° Congreso Argentino de Pediatría. 27 al 30 de septiembre, 2000. Salta, Argentina.
 28. Paganini H, Gómez S, Ruvinsky S, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk Febrile Neutropenia in children with malignant disease. *Cáncer* 2003;97:2493.
 29. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:5-11.
 30. Tonetto I, Posse V, Marcó del Pont J, Rocha E, Martini V. Experiencia de un Hospital de Comunidad en el manejo antibiótico de los pacientes con neutropenia y fiebre. Sección de Infectología Pediátrica. Htal. Italiano. 6° Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. 16-19 de abril de 2008. SAP. Buenos Aires, Argentina.
 31. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:775-81.
 32. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52:895-915.
 33. IDSA Guidelines for treatment of candidiasis. *CID* 2004;38(15 January)161-181.
 34. Segal BH, Bow EJ, Menichetti F. Fungal infections in non-transplant patients with hematologic malignancies. *Inf Dis Clin North Am* 2002;16:935-964.
 35. Steinbach WJ, Addison RM, McLaughlin L, et al. Prospective *Aspergillus* galactomannan antigen testing in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(7):558-64.
 36. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR. October 20, 2000/49(RR10);1-128.
 37. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the German society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006;17:1051-1059.
 38. Rijners BJ, Verwaest C, Peetermans WE, et al. Difference in time to positivity of hub-blood versus nonhub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:1399-403.
 39. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-72.
 40. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. MMWR Recommendations and Reports. August 9, 2002/51(RR10);1-26.
 41. Boyce JM, Pittet D. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guidelines for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Am J Infect Control* 2002; 30:S1-46.
 42. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): General Recommendations on Immunization. MMWR 2002;51(RR-2):22-4.
 43. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): General Recommendations on Immunization. December 1, 2006;56(RR15):1-48.
 44. American Academy of Pediatric. En: Pickering L. ed. Red Book: Sección 1. Immunization in Special Clinical Circumstances. Report of the Committee on Infectious Diseases 27° ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2006.
 45. Immunization in the Immunocompromised host. Plotkin SA, Orenstein WA (eds.). Vaccine, 4° Ed. Filadelfia: WB Saunders; 2004.
 46. Ljungman P, Aschan J, Bankholt L, et al. Immunity after allogeneic stem cell transplantation; influence of conditioning, and graft-versus host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:589-593.
 47. Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients recommendations of infectious. Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:737-746.